

Sommaire

SOMMAIRE.....	32
LISTE DES TABLEAUX.....	38
LISTE DES FIGURES	39
LISTE DES ABREVIATIONS.....	40
INTRODUCTION.....	42
CHAPITRE 1	45
RAPPELS SUR L'INFECTION A VIH	45
1 Epidémiologie générale de l'infection à VIH/SIDA	45
1.1 Epidémiologie : les données mondiales	45
1.2 Epidémiologie générale en Afrique sub-saharienne.....	46
1.3 Epidémiologie en Afrique australie.....	46
1.4 Epidémiologie en Afrique de l'ouest et au Sénégal	48
1.5 Modes de transmission	49
1.5.1 Transmission sexuelle	49
1.5.2 Transmission par voie sanguine	49
1.5.3 Transmission verticale.....	49
1.5.4 Autres modes de transmission.....	49
1.6 Prévention de l'infection à VIH	50
1.6.1 Vaccination.....	50
1.6.2 Prévention de la transmission sanguine	50
1.6.3 Prévention de la transmission sexuelle.....	50
1.6.4 Prévention de la transmission mère-enfant (TME)	51
2 Histoire naturelle et traitement de l'infection à VIH.....	51
2.1 Rappels physiopathologiques	51
2.1.1 Le virus.....	51
2.1.2 Pouvoir pathogène et vitesse de destruction des CD4.....	52
2.1.3 Réponse immunitaire contre le VIH.....	53
2.2 Evolution spontanée de l'infection à VIH.....	53
2.2.1 Primo-infection.....	53

2.2.2	Stade asymptomatique.....	53
2.2.3	Stade d'immunodépression mineure	54
2.2.4	Stade d'immunodépression majeure	54
2.2.5	Cinétique de l'évolution des CD4	54
2.2.6	Létalité.....	55
2.3	Traitement antirétroviral	56
2.3.1	Bilan préthérapeutique	56
2.3.1.1	Examen clinique à l'initiation du traitement	56
2.3.1.2	Bilan biologique	57
2.3.2	Indications du traitement antirétroviral	57
2.3.3	Médicaments antirétroviraux.....	58
2.3.4	Différents schémas thérapeutiques.....	58
2.3.5	Effets secondaires.....	59
2.3.6	Surveillance	61
3	Problématique de l'accès aux médicaments antirétroviraux en Afrique sub-saharienne	61
3.1	Les raisons avancées pour freiner l'accès aux traitements en Afrique	62
3.2	Les étapes de l'accès aux ARV dans les pays du Sud.....	64
3.2.1	Les organisations internationales	64
3.2.2	Les organisations non gouvernementales.....	65
3.2.3	L'engagement politique des pays du Nord.....	65
3.2.4	L'effondrement des prix des ARV en 2000-2001	66
3.2.5	L'atelier de Gorée sur le traitement ARV	67
3.2.6	Le plan de l'OMS en 2003 : Initiative « 3 millions d'ici 2005 »	68
3.3	L'Initiative sénégalaise d'accès aux antirétroviraux	69
3.3.1	Organisation Structurelle.....	69
3.3.1.1	Le Comité Médical Technique	69
3.3.1.2	Le Comité Directeur d'Eligibilité et de Suivi	70
3.3.1.3	Le comité de gestion des Médicaments et des Réactifs	70
3.3.1.4	Le Comité Technique pour les Aspects Sociaux.....	70
3.3.2	Objectifs et stratégies de l'ISAARV	70
3.3.3	Organisation fonctionnelle	70
3.3.4	Critères et filières de recrutement	71
3.3.5	Les schémas thérapeutiques proposés dans le cadre de l'ISAARV	72
3.3.5.1	Généralités.....	72
3.3.5.2	Les problèmes particuliers :	72
3.3.5.3	Traitemen prophylactique après exposition accidentelle au sang	72
3.3.6	Suivi médical et biologique.....	73

3.3.7	Projets de recherche d'accompagnement	73
3.3.8	Financement	74
3.3.9	Les avancées de l'ISAARV.....	74
3.4	Les premiers résultats de l'ISAARV sur la faisabilité, l'efficacité, la tolérance et l'observance du traitement	74
CHAPITRE 2	77	
TRAVAIL PERSONNEL.....	77	
1 Objectifs de l'étude	77	
2 Méthodologie.....	77	
2.1	Cadre de l'étude	77
2.2	Type et durée de l'étude	78
2.3	Critères de sélection	78
2.3.1	Critères d'inclusion	78
2.3.2	Critères d'exclusion.....	79
2.4	Critères de jugement.....	79
2.5	Recueil de données.....	80
2.5.1	Recensement des patients.....	80
2.5.2	Fiche de recueil de données	80
2.6	Analyse des données	81
3 Résultats	82	
3.1	Données générales sur les patients à l'inclusion	82
3.1.1	Cas recensés	82
3.1.2	Données démographiques	82
3.1.3	Données ethniques.....	83
3.1.4	Données économiques.....	84
3.1.5	Données sociales	84
3.2	Données clinico-biologiques à l'inclusion	85
3.2.1	Description de l'infection à VIH chez nos patients à l'inclusion.....	85
3.2.1.1	Statut de l'infection (le terrain)	85
A.	Ancienneté de l'infection à VIH	85
B.	Profil virologique	86
C.	Stades CDC	86
3.2.1.2	Antécédents d'infections opportunistes	86
3.2.2	Examen clinique à l'inclusion	87
3.2.2.1	Etat général.....	87
3.2.2.2	Signes fonctionnels à l'inclusion.....	87
3.2.2.3	Infections opportunistes présentes à l'inclusion.....	88
3.2.3	Examens biologiques à l'inclusion.....	88

3.2.3.1	Biologie usuelle.....	88
3.2.3.2	Profil immuno-virologique à l'inclusion.....	89
3.2.4	Traitement antirétroviral	91
3.3	Evaluation des patients après un mois de traitement (Evaluation M1).....	92
3.3.1	Le devenir des patients	92
3.3.2	L'état général.....	93
3.3.3	L'examen clinique au premier mois.....	93
3.3.4	Les infections opportunistes.....	93
3.3.5	Données biologiques	93
3.3.5.1	Données biochimiques	93
3.3.5.2	Données immuno-virologiques	94
3.3.6	Tolérance	95
3.3.6.1	Description globale	95
3.3.6.2	Description des effets secondaires fréquents ou graves	95
A.	Hépatites médicamenteuses.....	95
B.	Syndrome de Lyell.	97
C.	Troubles digestifs	97
3.3.7	Observance du traitement.....	98
3.3.8	Décisions thérapeutiques.....	98
3.4	Evaluation des patients après 6 mois de traitement (M 6)	99
3.4.1	Devenir des patients	99
3.4.2	Etat général.....	99
3.4.3	Examen clinique au 6 ^{ème} mois.....	99
3.4.4	Nouvelles infections opportunistes	100
3.4.5	Examens biologiques.....	100
3.4.5.1	Examens biologiques usuels.....	100
3.4.5.2	Evaluation immuno-virologique	101
3.4.6	Tolérance	102
3.4.6.1	Effets secondaires principaux.....	102
3.4.6.2	Hépatites médicamenteuses.....	103
3.4.6.3	Neuropathies périphériques.....	103
3.4.7	Observance	104
3.4.8	Décisions thérapeutiques.....	104
3.5	Synthèse du suivi à 6 mois	105
3.5.1	Patients	105
3.5.2	Efficacité du traitement	105
3.5.2.1	Point de vue clinique	105
3.5.2.2	Point de vue biologique.....	106
3.5.3	Tolérance du traitement.....	106
3.5.4	Observance du traitement.....	107

3.6	Evaluation des patients en 2003 (1 ^{er} juin)	107
3.6.1	Devenir des patients	107
3.6.1.1	Nombre de patients.....	107
3.6.1.2	Durée du traitement pris.....	108
3.6.2	Examen clinique des patients	109
3.6.2.1	Examen clinique.....	109
3.6.2.2	Infections opportunistes	109
3.6.3	Examens biologiques.....	109
3.6.3.1	Examens biologiques usuels.....	109
3.6.3.2	Données immuno-virologiques	110
3.6.4	Tolérance	111
3.6.5	Observance	112
CHAPITRE 3	114
DISCUSSION	114
1	Population étudiée	114
1.1	Méthodologie	114
1.2	Données démographiques.	114
1.3	Statut VIH	116
1.4	Eléments cliniques.....	117
1.5	Eléments biologiques	117
1.6	Traitements mis en place.....	118
2	L'efficacité du traitement.....	119
2.1	Réponse clinique	119
2.2	Réponses virologique et immunologique	121
2.2.1	Réponse virologique.....	121
2.2.2	Réponse immunologique.....	122
3	Observance du traitement	123
4	Tolérance du traitement	124
4.1	Effets indésirables	124
4.2	Tolérance biologique.....	125
5	Evaluation globale de l'effet du traitement antirétroviral	126
CONCLUSION	128
ANNEXES	132
Annexes 1 : Cartes de la prévalence et des décès dus au VIH-SIDA.....	132	
Annexe 2 : Classification CDC.....	133	

Annexe 3 : Classification en stades cliniques et biologiques de l'OMS	135
Annexe 4 : Fiche de recueil de données	136
Annexe 5 : Les classes médicamenteuses.....	140
Annexe 6 : Paramètres de l'hémogramme à l'inclusion	141
BIBLIOGRAPHIE	144

Liste des tableaux

Tableau I : Principales données épidémiologiques en zone tropicale (p 16).

Tableau II : Bilan biologique à l'inclusion (p 28).

Tableau III : Résultats des différents schémas thérapeutiques (p30).

Tableau IV : Les médicaments antirétroviraux avec leurs effets secondaires(p 31)

Tableau V : Les éléments de la surveillance du traitement antirétroviral (p32)

Tableau VI : Répartition des inclusions en fonction des années (p 53).

Tableau VII : Répartition des patients selon l'ethnie (p 54).

Tableau VIII : Répartition des patients selon le montant de la participation (p 55).

Tableau IX : Répartition des patients selon la profession (p 55)

Tableau X : Répartition des patients selon l'ancienneté de l'infection et le stade CDC (p 56).

Tableau XI : Répartition des patients selon les affections opportunistes (p 57).

Tableau XII : Répartition des patients selon les symptômes à l'inclusion (p 59).

Tableau XIII : Répartition des patients selon les infections opportunistes à l'inclusion (p 59).

Tableau XIV : Résultats des différents paramètres biologiques (p 60).

Tableau XV : Répartition des patients selon les lymphocytes CD4 et la charge virale (p 61).

Tableau XVI : Les différentes associations médicamenteuses prescrites (p 63).

Tableau XVII: Les différents paramètres biologiques après un mois de traitement (p 65).

Tableau XVIII : Comparaison de la charge virale à l'inclusion et à un mois (p 66).

Tableau XIX : Répartition des patients selon les effets secondaires (p 66).

Tableau XX : Comparaison du BMI à l'entrée et après 6 mois de traitement (p 69).

Tableau XXII : Les valeurs biologiques après 6 mois de traitement (p 71).

Tableau XXIII : Répartition des patients selon les évènements au cours du suivi (p 78).

Tableau XXIV : Les valeurs biologiques en 2003 (p 79).

Tableau XXV : Comparaison de nos résultats avec ceux des autres pays (p 92).

Tableau XXVI : Mécanismes des décès

Liste des figures

Figure 1 : Répartition homme/femme en fonction des classes d'âge (p54).

Figure 2 : Effectif des patients en fonction de leur BMI (p 58).

Figure 3 : Courbe de la répartition de la charge virale à l'inclusion (p 61).

Figure 4 : Répartition des patients selon le taux des lymphocytes CD4 à l'inclusion (p 62).

Figure 5 : Comparaison des taux de lymphocytes CD4 à J0 et M6 (p 72).

Figure 6 : Courbe de la répartition de la charge virale après 6 mois de traitement (p 72).

Figure 7 : Répartition des patients selon le taux des lymphocytes CD4 après 6 mois (p 72).

Figure 8 : Organigramme du devenir général des patients (p 77).

Figure 9 : Courbe de la charge virale en 2003(p 80).

Figure 10 : Taux de lymphocytes CD4 en 2003 (p 80)

Liste des abréviations

3TC	: Lamivudine
ABC	: Abacavir
ADN	: Acide Désoxyribonucléique
ANRS	: Agence Nationale de Recherche sur le Sida
ARN	: Acide Ribonucléique
ARV	: Antirétroviraux
AZT	: Zidovudine
CD4	: Lymphocytes T4
CD8	: Lymphocytes T8
CDC	: Centers for Disease Control
CMV	: Cytomégalovirus
D4T	: Stavudine
ddC	: Zalcibatine
ddI	: Didanosine
EFV	: Efavirenz
FSTI	: Fonds de solidarité Thérapeutique International
HPD	: Hôpital Principal de Dakar
HSV	: Herpes Simplex Virus
IDV	: Indinavir
IN	: Inhibiteurs Nucléosidiques (de la Transcriptase inverse)
INN	: Inhibiteurs Non Nucléosidiques (de la Transcriptase inverse)
IP	: Inhibiteurs de Protéase
IRD	: Institut de Recherche pour le Développement
ISAARV	: Initiative Sénégalaise d'Accès aux Antirétroviraux
LMV	: Lamivudine
M1	: Un mois
M6	: Six mois
MSF	: Médecins sans frontières
NFV	: Nelfinavir
NVP	: Névirapine
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
ONG	: Organisation non gouvernementale
PTME	: Prévention de la transmission mère-enfant
RTV	: Ritonavir
SIDA	: Syndrome d'Immunodéficience Acquise
TME	: Transmission mère-enfant
VIH	: Virus de l'Immunodéficience humaine
VZV	: Varicelle Zona Virus

INTRODUCTION

Introduction

Plus de 40 millions de personnes sont infectées par le Virus de l'Immunodéficiency Humaine (VIH) dans le monde et trois millions sont décédées du Syndrome d'ImmunoDéficience Acquise (SIDA) en 2003, selon l'ONUSIDA. L'OMS estime que plus de cinq millions de malades ont besoin des antirétroviraux (ARV), alors que moins de 400.000 ont actuellement accès à ces médicaments. L'Afrique subsaharienne demeure de loin, la région la plus durement touchée par l'épidémie de VIH/SIDA. Pourtant seulement 50.000 personnes y ont accès à ces multithérapies.

Le Sénégal est l'un des premiers pays d'Afrique, en 1998, à avoir mis en place une initiative d'accès aux antirétroviraux intitulée l'Initiative Sénégalaise d'Accès aux Antirétroviraux (ISAARV), permettant aux malades Sénégalais de bénéficier de multithérapies. Après quelques années d'expérience, il est temps de faire un premier bilan de l'impact du traitement sur nos malades en termes d'efficacité et de tolérance au sein d'un des sites de l'ISAARV que représente l'Hôpital Principal de Dakar (HPD). Ainsi nous avons mené une étude afin de dresser un bilan 5 ans après le début de notre expérience. Nous allons présenter, dans notre travail, l'analyse des résultats du traitement ARV de l'Hôpital Principal de Dakar, et de son évolution depuis son initiation jusqu'en l'an 2003.

Notre travail comporte trois parties :

- ✓ dans un premier temps, nous ferons des rappels sur l'infection à VIH et SIDA, notamment sur l'épidémiologie et l'histoire naturelle, et rappellerons les bases du traitement ARV. Nous reviendrons aussi sur la problématique du traitement ARV en Afrique sub-saharienne, en parlant des obstacles rencontrés depuis 1996, de l'Initiative sénégalaise d'accès aux antirétroviraux (ISAARV), de la faisabilité du traitement

antirétroviral en Afrique sub-saharienne avec les premiers résultats de l'ISAARV et des solutions préconisées par les différents acteurs ;

- ✓ dans un deuxième temps, nous présenterons l'étude que nous avons réalisée auprès des 127 premiers patients suivis à l'HPD et ayant été mis sous traitement ARV dans le cadre de l'ISAARV afin d'observer l'efficacité, la tolérance et l'observance du traitement chez ces patients ;
- ✓ dans un troisième temps, nous analyserons nos résultats et les comparerons aux études antérieures de la littérature.

CHAPITRE 1

RAPPELS SUR

L'INFECTION A VIH

Chapitre 1

Rappels sur l'infection à VIH

4 Epidémiologie générale de l'infection à VIH/SIDA

4.1 Epidémiologie : les données mondiales

L'épidémie mondiale du VIH/SIDA a tué plus de 3 millions de personnes en 2003, et on estime que 5 millions de personnes ont contracté le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) cette même année, ce qui porte à 40 millions le nombre de personnes vivant avec le virus dans le monde. Elle frappe actuellement tous les pays du globe. Le tableau I présente les principaux chiffres de l'épidémie en zone tropicale [73].

Tableau I : Principales données épidémiologiques en zone tropicale. OMS/ONUSIDA, Décembre 2003.

Zones	Estimations du nombre d'adultes et d'enfants infectés par le VIH à la fin 2003
Amérique latine	1600000 (4 %)
Zone Caraïbes	490000 (1,2 %)
Afrique du nord et Moyen-Orient	600000 (1,5 %)
Afrique subsaharienne	26600000 (66,5 %)
Asie du Sud et Sud-Est	6400000 (16 %)
Total mondial	40000000

4.2 Epidémiologie générale en Afrique sub-saharienne

En Afrique sub-saharienne, la prévalence du VIH est restée relativement stable (à des niveaux élevés, en général). Il existe un taux élevé de nouveaux cas d'infections qui sont contrebancés par une mortalité due au SIDA très importante. Dans une majorité de pays d'Afrique australe, la prévalence du VIH reste dangereusement élevée au sein de la population générale. Dans d'autres pays d'Afrique sub-saharienne, l'épidémie s'est solidement implantée et ne présente aucun signe de fléchissement, à part quelques signes positifs enregistrés au niveau de zones principalement urbaines dans quelques pays d'Afrique orientale. Ainsi, la pandémie constitue un problème majeur de santé publique en Afrique et les tendances observées n'ont rien de réconfortant.

L'Afrique sub-saharienne demeure, de loin, la région la plus durement touchée par l'épidémie de VIH/SIDA. En 2003, le nombre de personnes vivant avec le VIH dans cette région a été estimé à 26,6 millions, dont 3,2 millions ayant contracté l'infection au cours de l'année écoulée. Le SIDA a tué près de 2,3 millions de personnes en 2003.

La prévalence du VIH varie considérablement à travers le continent, allant de moins de 1% en Mauritanie à presque 40% au Botswana et au Swaziland. Plus d'une femme enceinte sur cinq est infectée par le VIH dans la plupart des pays d'Afrique australe, tandis qu'ailleurs en Afrique subsaharienne la prévalence du VIH dans les dispensaires prénatals dépasse les 10% dans quelques pays [73].

4.3 Epidémiologie en Afrique australe

L'Afrique australe regroupe environ 30% du total des personnes vivant avec le VIH/SIDA de par le monde ; pourtant, elle abrite moins de 2% de la population mondiale.

En Afrique du Sud, les données de surveillance de 2002 montrent que, à l'échelle nationale, la prévalence moyenne du VIH chez les femmes enceintes vues en consultation

prénatale est restée pratiquement au même niveau depuis 1998, se situant entre 22% et 23% en 1998-1999, et allant jusqu'à atteindre environ 25% en 2000-2002. Dans cinq provinces sur les neuf que compte ce pays, notamment les plus peuplées, au moins 25% des femmes enceintes sont aujourd'hui séropositives. D'après la toute dernière série de données nationales issues de la surveillance au sein des dispensaires prénatals, on estime que 5,3 millions de Sud-africains vivaient avec le VIH à fin 2002.

Dans quatre pays voisins - Botswana, Lesotho, Namibie et Swaziland - l'épidémie a pris une ampleur dévastatrice. Là-bas, la prévalence du VIH a atteint des niveaux extrêmement élevés, sans donner aucun signe de stabilisation. En 2002, la prévalence nationale du VIH au Swaziland égalait celle constatée au Botswana : presque 39%. A peine une décennie plus tôt, elle était de 4%. Au Botswana, comme au Swaziland, aucune baisse ne semble s'amorcer concernant la prévalence du VIH chez les femmes enceintes âgées de 15 à 24 ans. La prévalence du VIH observée dans les sites de prise en charge néonatale en Namibie est montée à plus de 23% en 2002, tandis que les données les plus récentes émanant du Lesotho (collectées en 2003) montrent une prévalence médiane du VIH chez les femmes en consultation prénatale atteignant 30%.

Au Zimbabwe la prévalence nationale du VIH chez l'adulte est estimée à 25%, en fin 2003. En Zambie, une enquête nationale au sein de la population, réalisée en 2001-2002, a montré que près de 16% des 15-49 ans ayant accepté de se faire tester étaient séropositifs. Au Mozambique, la prévalence médiane du VIH varie de 8% chez les femmes enceintes dans le nord du pays, à 15% et 17%, respectivement, dans le centre et dans le sud. La prévalence médiane du VIH chez les femmes vues en consultation prénatale, établie à partir de 36 sites, était de 14%, le plus fort taux de prévalence (36%) ayant été constaté chez les femmes vues en consultation prénatale à Mabote (province de Inhambane). Le taux le plus bas (4%) a été constaté chez les femmes enceintes à Mavago (province de Niassa) [73].

4.4 Epidémiologie en Afrique de l'ouest et au Sénégal

En Afrique de l'Ouest, divers types épidémiques sont en cours. Le Sénégal recueille les fruits de la décision prise au début de son épidémie d'investir massivement dans les programmes de prévention du VIH et de sensibilisation dans les années 1980 (les taux d'infection étaient alors encore très bas). Les efforts soutenus ont permis de stabiliser les taux de prévalence du VIH chez les femmes enceintes à environ 1% depuis 1990, taux qui se sont maintenus en 2002, mais la prévalence du VIH chez les professionnel(le)s du sexe a lentement augmenté au cours de la décennie écoulée. A Dakar, la prévalence chez les professionnel(le)s du sexe, qui était de 5% en 1992, atteignait 14% en 2002 ; de 8% en 1992 dans la ville de Kaolack, elle est montée à 23% en 2002.

Les enquêtes auprès de la population suggèrent que les taux de prévalence du VIH chez l'adulte demeurent relativement bas dans d'autres pays du Sahel - environ 2% au Mali, et 1%, voire moins, en Gambie, en Mauritanie et au Niger. A l'instar du Burkina Faso, le Ghana présente des tendances stables, avec une prévalence médiane du VIH chez les femmes enceintes vues en consultation prénatale fluctuant depuis 1994 entre 2% et un peu plus de 3% (dépassant à peine 4% à Accra, en 2002).

La situation est plus grave en Côte d'Ivoire, qui présente toujours la prévalence du VIH la plus élevée d'Afrique de l'Ouest. Plus d'une femme enceinte sur 10 est infectée par le VIH dans certaines régions de ce pays, même si en 2002 la prévalence du VIH chez les femmes enceintes à Abidjan est descendue au niveau le plus bas qu'elle ait jamais atteint depuis une décennie (7%). Les données de surveillance les plus récentes (2001) concernant le Nigeria révèlent une anomalie : les grandes agglomérations du pays enregistrent une prévalence du VIH plus faible (inférieure à 5%) que celle de quelques villes plus petites; le phénomène est tout particulièrement constaté dans le sud. [47,73]

4.5 Modes de transmission

4.5.1 Transmission sexuelle

Le VIH est présent dans les sécrétions génitales (sperme et sécrétions cervico-vaginales), ce qui explique sa transmission sexuelle quel que soit le sujet infecté au sein du couple, et que ce dernier soit hétéro ou homosexuel [29,63].

4.5.2 Transmission par voie sanguine

La transmission par voie sanguine concerne principalement trois groupes de population : les usagers de drogue par voie intraveineuse, les hémophiles et les transfusés, et plus rarement les professionnels de santé en milieu de soins et laboratoires, victimes d'accidents exposant au sang [29,63].

4.5.3 Transmission verticale

La transmission du virus entre la mère et l'enfant peut survenir à plusieurs étapes de la grossesse, in utero, dans les semaines précédant l'accouchement (un tiers des cas), per partum (dans deux tiers des cas). La période d'allaitement présente également un risque d'infection pour l'enfant, estimé entre 5 et 7% [29,63].

4.5.4 Autres modes de transmission

En dehors du sang, du sperme, des sécrétions vaginales et du lait, le VIH a été isolé dans de nombreux liquides biologiques et notamment dans le liquide céphalorachidien, le liquide pleural, et le liquide bronchoalvéolaire. Le virus a aussi été retrouvé dans la salive, les larmes, les urines, mais en raison de la faible concentration virale et de la présence éventuelle de composants inactivant le virus, le risque de transmission est considéré comme nul [29,63].

4.6 Prévention de l'infection à VIH

4.6.1 Vaccination

La mise au point d'une vaccination anti-VIH se heurte à plusieurs difficultés. Tout d'abord, il est difficile de trouver une fraction du virus induisant une réponse immunitaire efficace, en sachant que certains antigènes peuvent susciter des anticorps facilitant. Une fois cette séquence identifiée (une fraction de la gp 110 est un candidat prometteur) reste le problème de la variabilité génétique du VIH, le vaccin devant être polyvalent [16,46,57,75].

4.6.2 Prévention de la transmission sanguine

La prévention de la transmission sanguine repose sur plusieurs volets :

- ✓ Il faut prévenir la transmission par transfusion par le dépistage en banque du sang.
- ✓ Il faut prévenir la transmission nosocomiale par la sécurité des injections, le respect des règles d'hygiène de base (pas de réutilisation du matériel à usage unique, préférence pour le matériel réutilisable facilement stérilisable), et diminuer autant que possible le nombre de traitements administrés par voie parentérale.
- ✓ Il faut prévenir la transmission par toxicomanie intraveineuse (lutte contre la drogue, accès gratuit aux seringues...) [46,91].

4.6.3 Prévention de la transmission sexuelle

Elle est la plus importante, mais aussi la plus difficile à mettre en œuvre. Le préalable à toute campagne d'information et de prévention est la prise de conscience par la population de la réalité de l'épidémie et de sa durabilité. L'information et l'éducation doivent avoir comme principal objectif la modification des comportements sexuels reconnus aujourd'hui comme responsables de la propagation du virus. Théoriquement simple, cette prévention repose sur l'utilisation du préservatif. Mais le préservatif est un produit plus mal accepté en zone tropicale qu'ailleurs. Il est actuellement peu accessible financièrement, et son usage

régulier ne peut en aucun cas être le fait de la majorité. La lutte contre le SIDA ne saurait donc se fonder exclusivement sur la promotion et l'utilisation du préservatif. Le deuxième message à diffuser est celui de la diminution du nombre de partenaires sexuels. Il ne s'agit pas de prôner dans des sociétés traditionnellement polygamiques, la monogamie stricte ; il s'agit d'encourager la fidélité vis-à-vis des partenaires sexuels habituels, sans « vagabondage sexuel » [46,53,90].

4.6.4 Prévention de la transmission mère-enfant (TME)

La prévention de la transmission mère-enfant se situe à différents niveaux. La charge virale de la mère peut être réduite (au niveau plasmatique et génital) par l'utilisation d'antirétroviraux. De plus pour diminuer l'exposition en fin de grossesse une césarienne peut être programmée associée à un traitement chez le nouveau né. Il faut supprimer l'exposition postnatale par la contre-indication de l'allaitement. Cependant, malgré les cas rapportés de transmission par le lait maternel, cette modalité épidémiologique semble marginale et s'il peut sembler légitime dans les pays développés de déconseiller l'allaitement maternel aux femmes séropositives, les bénéfices de ce type d'alimentation en zone tropicale doivent être mis en balance avec le risque de transmission du VIH [15,46,53,68].

5 Histoire naturelle et traitement de l'infection à VIH

5.1 Rappels physiopathologiques

5.1.1 Le virus

Le VIH-1 et le VIH-2 appartiennent à la famille des rétrovirus. Les rétrovirus sont des virus à ARN, caractérisés par la présence d'une enzyme, la transcriptase reverse ou inverse, permettant de synthétiser un acide désoxyribonucléique (ADN), double brin, à partir de l'ARN viral, dans la cellule infectée. Cet ADN néoformé s'intègre de manière stable dans l'ADN chromosomique de la cellule, développant alors un provirus. Ce provirus se comporte

comme un gène de la cellule infectée. Soit il reste silencieux et se contente d'être transmis aux cellules filles à chaque mitose, soit il s'exprime et est transcrit en ARN messager, traduit ensuite en protéines virales, pour donner naissance à des particules virales identiques au virus infectieux de départ [12,13,22,45].

5.1.2 Pouvoir pathogène et vitesse de destruction des CD4

Le VIH infecte les lymphocytes TCD4 et les cellules présentatrices d'antigènes, cellules clés du système immunitaire induisant un déficit profond de l'immunité cellulaire. Le VIH infecte le système immunitaire en utilisant à son propre compte diverses molécules de ce système. La sélectivité du tropisme du VIH et la sévérité du déficit immunitaire induit par l'infection sont en grande partie liés à l'interaction spécifique entre la glycoprotéine d'enveloppe du VIH, la gp120, et la molécule CD4, récepteur de haute affinité au VIH. L'interaction CD4/gp120 se situe ainsi au cœur des réactions immunitaires et toute cellule humaine équipée de la molécule CD4 est capable de fixer le virus. Le VIH, par son tropisme pour le CD4, infecte ainsi les cellules centrales du système immunitaire et peut infiltrer la totalité des tissus humains. Des récepteurs accessoires sont nécessaires à la pénétration du virus dans la cellule hôte. Les co-récepteurs CCR-5 et CXCR-4 sont des récepteurs de chémokines ou chémo-attractants, exprimés sur les lymphocytes CD4+ et les macrophages. Ils coopèrent avec les CD4 pour permettre l'entrée du virus dans la cellule. La déplétion progressive en lymphocytes T CD4+, marqueur pronostique essentiel de la maladie, constitue la principale manifestation immunopathologique induite par l'infection VIH. Le déficit quantitatif en lymphocytes CD4, élément majeur du déficit de l'immunité cellulaire induit par le VIH, conduit en moyenne en dix ans après la primo-infection, à une déplétion absolue en lymphocytes T CD4+. On peut estimer la perte moyenne en lymphocytes CD4+ à 50 cellules/mm³/an. La demi-vie des lymphocytes CD4+ infectés a pu être évaluée *in vivo* entre 1 à 2 jours, et aboutit à la destruction d'environ 109 cellules CD4+ par jour. Une telle

dévastation nécessite que l'organisme régénère quotidiennement un nombre considérable de lymphocytes CD4 pour maintenir un état d'équilibre, même relatif. Cela conduit à un épuisement progressif des capacités de régénération de l'organisme et à la déplétion absolue [44].

5.1.3 Réponse immunitaire contre le VIH

Le VIH induit de puissantes réponses immunes spécifiques contrôlant partiellement l'infection lors de la primo-infection et de l'infection asymptomatique. La très grande variabilité du virus impose une adaptation constante des réponses immunes à l'émergence permanente de variants viraux chez un même individu, induisant un épuisement progressif du système. Cette variabilité virale réduit également les possibilités de vaccination [44].

5.2 Evolution spontanée de l'infection à VIH

5.2.1 Primo-infection

Deux à six semaines après la contamination par le VIH, la moitié des sujets contaminés présente des manifestations cliniques montrant des similitudes avec celles de la mononucléose infectieuse. On parle alors de syndrome rétroviral aigu ou primo infection symptomatique. Il correspond à une période de réPLICATION virale intense, au cours de laquelle la charge virale plasmatique du VIH culmine très fréquemment à plus de 10^6 copies/ml.

A cette période, une forte réponse cytotoxique CD8 spécifique du VIH se développe, entraînant une diminution rapide de la charge virale plasmatique. C'est à ce moment que les anticorps anti-VIH deviennent détectables dans le sérum des malades infectés [40,44,69,70,82].

5.2.2 Stade asymptomatique

Cette phase qui dure plusieurs années est caractérisée par une latence clinique mais sans latence virologique. D'un point de vue clinique, le patient infecté peut rester

asymptomatique pendant de nombreuses années ou bien la symptomatologie peut se réduire à un syndrome lymphadénopathique chronique ne constituant pas un facteur de mauvais pronostic [40,44,69,82].

5.2.3 Stade d'immunodépression mineure

Il peut apparaître, avec le temps, après une durée d'évolution habituellement supérieure à 3 ans, des manifestations traduisant une immunodépression mineure. Les infections survenant à ce stade sont en règle générale dues à des agents pathologiques « agressifs », s'exprimant à l'occasion d'une dépression, même légère, des défenses immunitaires. Le caractère « mineur » de l'immunodéficience ne signifie pas que les manifestations sont également mineures, puisque c'est à ce stade que sont observés les lymphomes malins (le plus souvent alors de type Burkitt) et le sarcome de Kaposi[40,44,69,82].

5.2.4 Stade d'immunodépression majeure

L'évolution de l'immunodéficience mineure se fait soit vers la stabilisation, soit vers l'aggravation du déficit immunitaire avec émergence d'infections opportunistes dues à des agents de moins en moins pathogènes et nécessitant un terrain de plus en plus immunodéprimé pour pouvoir se développer chez l'hôte. Ce stade peut apparaître d'emblée, sans passage clinique par l'immunodéficience mineure. La durée médiane d'incubation de ce stade est évaluée à 10 ans [40,44,69,70,82].

5.2.5 Cinétique de l'évolution des CD4

La lymphopénie T CD4+ apparaît très schématiquement en 4 phases :

- ✓ la première phase suivant la primo-infection est caractérisée par une chute rapide, transitoire et relative des lymphocytes CD4+ circulants, habituellement à la limite inférieure à la normale. Néanmoins une lymphopénie absolue, entre 500 et 200

lymphocytes CD4+/mm³ peut dans 2 % des cas, persister et aboutir au développement rapide d'un sida, définissant le cadre des patients progresseurs à court terme,

- ✓ la deuxième phase, d'une durée variable (de quelques mois à plus de dix ans), se caractérise par une lente diminution du taux des lymphocytes CD4+, en dessous des limites inférieures de la normale, entre 500 et 350/mm³. L'absence de déplétion T CD4+ et de progression clinique à long terme (>8 ans) définit le statut d'asymptomatique ou de non progresseur à long terme, rare, observé dans environ 5 % des infections à VIH,
- ✓ la troisième phase est caractérisée par un brusque infléchissement de la pente de déplétion des cellules CD4+: 50 % des sujets avec un taux compris entre 200 et 350/mm³ atteignent un taux de 200 CD4+/mm³ en 24 à 30 mois, taux précédent de 6 à 18 mois la survenue du sida,
- ✓ la quatrième phase est marquée par la poursuite du déclin rapide des lymphocytes CD4+ circulant, jusqu'à la disparition complète des lymphocytes T CD4+. L'anergie, ou perte de fonction des lymphocytes CD4, débute dès la phase asymptomatique alors même que le taux de lymphocytes T CD4+ reste supérieur à 500/mm³ et que le nombre des cellules infectées serait inférieur à 1/1000 [16].

5.2.6 Létalité

Avant l'introduction des inhibiteurs de protéase, la médiane de survie après le diagnostic de sida était de 10 à 26 mois selon les études. La médiane de survie d'une cohorte londonienne de patients au stade de sida, suivie de 1982 à juillet 1995 a été chiffrée à 20 mois. Après 1987, les patients qui ont reçu un traitement antirétroviral (monothérapie d'analogues nucléosidiques) et une prophylaxie des infections opportunistes ont survécu plus longtemps même si leur pronostic à long terme restait sombre.

Cependant, les données récentes issues de cohortes suivies dans les pays riches ne peuvent être extrapolées aux pays défavorisés, notamment en Afrique, pour diverses raisons

telles que la difficulté d'accès aux soins, la présence de sous types viraux différents, l'exposition à des infections intercurrentes, ou le statut nutritionnel.

Dans les pays pauvres, le taux global de mortalité est beaucoup plus élevé et le délai de progression jusqu'au décès est plus court que dans les pays développés. Comme pour la progression jusqu'au stade de sida, l'âge avancé réduit la survie des patients. En revanche, il n'existe pas de différence significative de survie selon le sexe ni parmi les différents groupes à risque [44,65,66,70,74].

5.3 Traitement antirétroviral

Le premier médicament antirétroviral mis sur le marché est l'azidothymidine (AZT), en 1987. L'échec thérapeutique à moyen terme des monothérapies a conduit à l'utilisation des bithérapies puis, à partir de 1996, après l'apparition des antiprotéases, de trithérapies associant plusieurs classes d'antirétroviraux.

Le traitement anti-rétroviral a essentiellement comme objectif de réduire la morbidité et la mortalité liée à l'infection par le VIH en abaissant au maximum la charge virale et en restaurant l'immunité, il s'agit aussi de traiter et de prévenir les affections opportunistes.

5.3.1 Bilan préthérapeutique

Avant la mise sous traitement, plusieurs éléments sont à considérer. Les critères de décision sont cliniques, virologiques et immunologiques.

5.3.1.1 Examen clinique à l'initiation du traitement

L'examen clinique constitue une étape très importante avant la décision de traitement. L'examen recherche notamment :

- ✓ Au niveau de la cavité buccale : une candidose buccale, une leucoplasie chevelue, des taches palatines évoquant une maladie de Kaposi ;
- ✓ Au niveau cutané : des manifestations de maladie de Kaposi ;
- ✓ Des adénopathies par la palpation de toutes les aires ganglionnaires ;

- ✓ Une hépatomégalie et une splénomégalie ;
- ✓ La mesure du périmètre abdominal, de la taille, des seins (chez la femme) et l'appréciation du tissu adipeux pour servir de référence à l'évaluation d'une éventuelle lipodystrophie sous traitement[57].

5.3.1.2 Bilan biologique

Les différents éléments biologiques à rechercher sont représentés dans le tableau II.

Tableau II - Bilan biologique à l'inclusion [56].

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ✓ typage lymphocytaire CD4 ✓ quantification de la charge virale plasmatique ✓ hémogramme ✓ transaminases ✓ créatinine ✓ sérologie de la syphilis ✓ sérologie des hépatites B et C ✓ sérologie de la toxoplasmose ✓ sérologie du cytomégalovirus ✓ radiographie des poumons (non systématique) ✓ IDR à la tuberculine (non systématique) ✓ fond d'œil à la recherche d'une rétinite. |
|--|

Au terme de ce bilan, on pourra évaluer le statut du patient selon la classification CDC (annexes 2 et 3)[44] et poser une décision thérapeutique et prophylactique [77].

5.3.2 Indications du traitement antirétroviral

Les recommandations internationales actuelles sont de débuter un traitement antirétroviral dans les situations suivantes :

- ✓ En cas de sida quelle que soit la manifestation clinique,
- ✓ En cas d'infection à VIH symptomatique, le traitement antirétroviral sera débuté notamment en présence de signes généraux et/ou de candidose oropharyngée,

- ✓ Dans l'infection VIH asymptomatique, le critère décisionnel principal est le taux de lymphocytes CD4. La mise en route d'un traitement antirétroviral est impérative lorsque les patients ont un taux de CD4 inférieur à 200/mm³ (ou inférieur à 15% des lymphocytes totaux). Lorsque le taux de lymphocytes CD4 est supérieur à 350/mm³ (ou supérieur à 20 % des lymphocytes totaux), le traitement antirétroviral n'est pas recommandé,
- ✓ Pour les patients dont le taux de CD4 est compris entre 200 et 350 /mm³, le traitement antirétroviral doit être discuté au cas par cas. Un niveau de charge virale plasmatique supérieur à 100000 copies /ml incite à débuter le traitement dès que la courbe des CD4 s'infléchit nettement en dessous de 350-300 /mm³.[77]

5.3.3 Médicaments antirétroviraux.

On dispose de trois familles d'antirétroviraux, dont les modes d'action sur le virus sont différents : les analogues nucléosidiques et non nucléosidiques qui inhibent la reverse transcriptase et les inhibiteurs de la protéase. L'ensemble des différents médicaments antirétroviraux est représenté dans l'annexe 4 [56].

5.3.4 Différents schémas thérapeutiques

Les recommandations actuelles documentées par des essais thérapeutiques montrent la supériorité tant sur l'efficacité virologique et immunitaire que sur le bénéfice clinique des associations d'au moins trois antiviraux par rapport aux bithérapies et monothérapies. Dans les associations, plusieurs peuvent être réalisées[77]. Les résultats comparés des différentes stratégies de traitement sont représentés dans le tableau III.

Tableau III - Résultats des différents schémas thérapeutiques [28, 48,51].

<i>Associations</i>	<i>Baisse de la charge virale (log10)</i>	<i>Gain de CD4</i>
d4T ddI IND	-1,56	+106
d4T ddI NELF	-2,4	+218
d4T 3TC IND	-1,77	+150
AZT 3TC IND	-1,61	+123
d4T ddI	-1,3	+160
d4T 3TC (patients naïfs)	-1,66	+108
d4T 3TC (patients prétraités par AZT)	-0,55	+46

Ainsi, à l'heure actuelle, trois types de stratégies thérapeutiques sont possibles :

- ✓ deux analogues nucléosidiques + un inhibiteur de protéase
- ✓ deux analogues nucléosidiques + un analogue non nucléosidique
- ✓ trois analogues nucléosidiques [28,51,77].

5.3.5 Effets secondaires

Les principaux effets secondaires des médicaments antirétroviraux sont rappelés dans le tableau IV [51,56].

Tableau IV - Les médicaments antirétroviraux avec leurs effets secondaires

<i>Classe médicamenteuse</i>	<i>Médicaments</i>	<i>Effets indésirables</i>
Inhibiteurs nucléosidiques	Zidovudine	Anémie, neutropénie, myalgies, augmentation des CPK, céphalées, paresthésies, nausées, vomissements
	Didanosine	Pancréatite, neuropathies périphériques, troubles digestifs
	Zalcitabine	Neuropathie périphérique, pancréatite
	Lamivudine	Elévation des transaminases, toxicité hématologie
	Abacavir	Asthénie, allergies, choc anaphylactique
	Stavudine	Neuropathie périphérique, pancréatite, troubles digestifs (nausées, diarrhées)
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase reverse	Efavirenz	Troubles digestifs, éruptions cutanées, sensations vertigineuses
Anti protéases	Saquinavir	Anémie hémolytique, lipodystrophie, troubles digestifs, neuropathie périphérique
	Ritonavir	Anémie hémolytique, lipodystrophie, troubles digestifs, neuropathies périphériques
	Indinavir	Anémie hémolytique, lipodystrophie, troubles digestifs, sécheresse cutanée et des lèvres, lithiase urinaire
	Nelfinavir	Anémie hémolytique, lipodystrophie, troubles digestifs, prurit.

5.3.6 Surveillance

La surveillance du traitement antirétroviral est à la fois clinique et biologique. Outre la surveillance des effets indésirables de différents produits disponibles, il faut contrôler les différents paramètres de l'infection par le VIH (taux de CD4 et quantification de la charge virale). Du point de vue clinique, il faut apprécier l'observance du traitement (demander au patient combien de fois le traitement a été oublié la semaine précédente) et sa tolérance (survenue d'effets secondaires).

Les bilans biologiques recommandés pour la surveillance du traitement sont représentés dans le tableau V. Ce bilan sera réalisé tous les 6 mois si les CD4 sont $>500/\text{mm}^3$, et tous les 3 à 4 mois si les CD4 sont compris entre 200 et $500/\text{mm}^3$, que le malade soit traité ou non [57] .

Tableau V - Les éléments de la surveillance du traitement antirétroviral.

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ✓ Hémogramme, taux de CD4 ✓ Charge virale plasmatique (si < 10000 copies/ml, surveillance trimestrielle) ✓ Détection virologique du CMV (si CD4 $< 100/\text{mm}^3$) ✓ Surveillance régulière du fond d'œil (si CD4 $< 50/\text{mm}^3$ et sérologie à CMV positive) |
|--|

6 Problématique de l'accès aux médicaments

antirétroviraux en Afrique sub-saharienne

Le droit à la santé et à l'accès aux soins sont des droits fondamentaux de l'homme. Dans le texte de la constitution de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), on peut lire que « la possession du meilleur état de santé qu'il est capable d'atteindre constitue l'un des droits fondamentaux de tout être humain, quelles que soient sa race, sa religion, ses opinions politiques, sa condition économique ou sociale ».

L'accessibilité aux traitements dans les pays en voie de développement représente aujourd'hui un enjeu majeur, surtout pour les habitants de ces pays, mais aussi pour l'ensemble de la communauté internationale, car aucun pays ne peut espérer maîtriser seul à long terme les effets humains, économiques et politiques de la pandémie. Les patients du Sud doivent eux aussi bénéficier des ARV.

Alors que près des trois quarts des personnes touchées par le VIH se trouvent en Afrique sub-saharienne, il apparaît crucial que les traitements antirétroviraux, efficaces dans les pays du Nord, puissent être utilisés sur ce continent.

L'annonce de l'efficacité des multithérapies antirétrovirales utilisant les antiprotéases, en 1996, lors de la X^e conférence internationale de Vancouver, a suscité une prise de conscience en faveur de la diffusion de ces progrès thérapeutiques en Afrique.

Cet engagement s'est manifesté notamment par l'organisation d'une consultation scientifique internationale à Dakar en Septembre 1997. Cette consultation a permis de définir les pré-requis à la diffusion de traitements antirétroviraux, et de préciser les protocoles thérapeutiques optimaux. Par la suite au cours de la conférence internationale sur le SIDA et les MST à Abidjan en Décembre 1997, quelques chefs d'Etat ont apporté un appui politique à cette démarche en annonçant la mise en œuvre prochaine des programmes de traitements antirétroviraux dans plusieurs pays africains.

6.1 Les raisons avancées pour freiner l'accès aux traitements en Afrique

La mise en place de programmes d'accès aux antirétroviraux soulevait un certain nombre de problèmes de santé publique, liés à l'insuffisance des connaissances scientifiques d'alors (concernant l'efficacité de ces thérapies à long terme et dans les contextes sanitaires des pays du sud), à la complexité des traitements (devant être poursuivis à vie et exigeant un

suivi médical lourd), à la nécessité d'un bon niveau de développement des infrastructures sanitaires pour la mise en œuvre de ces traitements, ainsi qu'au coût élevé des médicaments.

Comme tout autre programme sanitaire, les programmes d'accès aux ARV devaient faire la preuve qu'ils pouvaient souscrire aux quatre exigences de santé publique (équité, rapport coût-efficacité optimal, accessibilité et acceptabilité pour les populations concernées, pérennité).

Pour les décideurs et les bailleurs de fonds, le premier obstacle identifié concernait le coût de tels programmes, par rapport au budget des Etats africains. Selon certains économistes, le traitement par les ARV serait susceptible d'engloutir la totalité du budget de la santé de certains Etats. Cet argument était parfois présenté pour invalider à lui seul toute réflexion sur le développement des programmes de traitement. Par ailleurs, il était jugé indispensable que les patients participent à l'achat de leur traitement antirétroviral. Mais il était évident que très peu de personnes pourraient s'acquitter des sommes nécessaires (entre 7000 et 10000 dollars américains par personne et par an).

Pour les cliniciens, le risque d'échec des ces traitements semblait élevé, du fait notamment des difficultés d'observance. L'efficacité des thérapies antirétrovirales nécessite des traitements au long cours avec un niveau d'observance élevé. Certains pensaient que les populations du Sud seraient peu observantes et que le risque de voir se développer des souches résistantes était élevé. Cette crainte, cependant, sous-tend une discrimination à l'égard des habitants des pays en développement et de leur capacité à prendre en charge leur santé. Les problèmes d'observance ont été décrits dans les pays du Nord. On ne prétend néanmoins pas arrêter les traitements pour tenter de résoudre ces difficultés. Pour les épidémiologistes et les virologues, les difficultés d'observance[31], les prescriptions inadéquates et la circulation non contrôlée d'ARV sur le marché informel du médicament représentaient un risque important d'apparition de résistances virales. Ils redoutaient que la

mise en place d'un programme d'accès aux ARV favorise des usages inappropriés aux conséquences virologiques graves. Néanmoins, la prévention a du sens si l'on peut proposer aux personnes séropositives une amélioration de la durée et de la qualité de vie par la prise d'un traitement.

Enfin, les industriels du médicament s'affichaient neutres, trop soucieux d'éviter les polémiques sur les prix des médicaments qui rejailliraient immanquablement sur leur tarification dans les pays du Nord.

L'accumulation et la répétition des arguments hostiles à la diffusion des traitements antirétroviraux dans les pays en développement constituent un danger : celui de renforcer ces arguments et d'empêcher de surmonter ces obstacles [6,7].

6.2 Les étapes de l'accès aux ARV dans les pays du Sud

Les organisations internationales, certains Etats, les laboratoires, les chercheurs, les associations, tous avec des motivations ou des intérêts différents, se mobilisent pour imaginer et mettre en œuvre des solutions permettant aux pays en développement d'accéder à ces traitements.

6.2.1 Les organisations internationales

Les organisations internationales sont restées pendant longtemps inactives. L'ONUSIDA et l'OMS ont lancé en 1998 un projet pour améliorer l'accès aux soins, intitulé Drug Access Initiative. Il a démarré en 1998 pour l'Ouganda et la Côte d'Ivoire. Dès le début de cette initiative, ONUSIDA a souhaité qu'elle soit évaluée afin d'étudier une possible généralisation dans d'autres contextes. Ce type de programme reste modeste au regard de l'épidémie. Dans l'exemple de la Côte d'Ivoire, 736 patients ont été traités sur 800 000 personnes infectées.

Le rôle des organisations internationales comme l'OMS ou l'ONUSIDA, est d'offrir aux pays qui le souhaitent un schéma général d'organisation du projet et laisse aux pays concernés l'autonomie pour décider des modalités d'application en matière de choix des traitements et de sélection des bénéficiaires. Elles jouent également un rôle mobilisateur de la communauté internationale et un rôle d'intermédiaire dans les négociations entre les pays pauvres et les laboratoires pharmaceutiques [8,20,71,72].

6.2.2 Les organisations non gouvernementales

Très tôt, le combat des pays du Sud a été relayé par les ONG (notamment Médecin sans Frontières (MSF)). Pour pallier le manque d'intérêt des sociétés pharmaceutiques pour un marché comme l'Afrique, qui ne représente que 1,3% des ventes de médicaments dans le monde, MSF a lancé une campagne internationale pour améliorer l'accès aux médicaments essentiels dans les pays pauvres.

En février 2001, l'association avait mis en place 40 projets de lutte contre le sida dont la moitié était en Afrique. L'offre de la compagnie indienne CIPLA, producteur de médicaments génériques, de vendre à Médecins sans Frontières des trithérapies à 350 dollars par an et par patient (au lieu de 10 000 dollars pour les pays du Nord), a permis à l'association de proposer des traitements à moins de 1 dollar par jour et par patient. De nombreuses associations du Nord ou du Sud s'impliquent également dans la prise en charge au quotidien, avec des projets certes plus modestes, mais non moins essentiels [3,10].

6.2.3 L'engagement politique des pays du Nord

Annoncé par Jacques Chirac, Président de la République Française et Bernard Kouchner, Secrétaire d'Etat à la Santé, lors de la Conférence Internationale sur le sida et les maladies sexuellement transmissibles en Afrique, à Abidjan en 1997, le Fonds de Solidarité Thérapeutique International (FSTI) est destiné à mobiliser des ressources financières permettant de fournir des antirétroviraux aux peuples les plus démunis. Le FSTI s'est révélé

incapable de mobiliser des fonds internationaux, mais a permis de démontrer à travers cinq programmes traitant quelques centaines de personnes que l'accès aux antirétroviraux dans les pays du Sud était possible.

Kofi Annan, Secrétaire Général des Nations Unies, a lancé en avril 2001, l'idée d'un fond mondial pour lutter contre la tuberculose, le paludisme et le sida, devant collecter 7 à 10 milliards de dollars par an. Mais l'enthousiasme est retombé, les bailleurs de fonds se montrent modestes. Les Etats-Unis annonçaient en mai 2001, une contribution de 200 millions de dollars, soit 2% du montant prévu par Kofi Annan [10,14,27,52,72].

6.2.4 L'effondrement des prix des ARV en 2000-2001

La question de l'accès aux ARV progressera rapidement en 2000 et 2001, grâce à l'annonce par le Brésil de son programme de mise sous trithérapie (avec des médicaments génériques) de plusieurs dizaines de milliers de malades, ensuite grâce au lobbying intensif des ONG locales et internationales. Le Brésil offrait de vendre ses ARV génériques en Afrique et d'y transférer la technologie de production nécessaire. Il entraîna une réaction en chaîne de baisse de prix. Les prix des ARV brésiliens étaient sensiblement inférieur au prix des médicaments originaux (moins 75 %) mais cela représentait encore plus de 2500 dollars par personne et par an, un prix hors de portée de nombreux pays plus pauvres et plus touchés par le sida.

La firme indienne CIPLA offre en février 2001 une trithérapie générique à 600 dollars US (par patient et par an) pour les gouvernements du Sud et 350 dollars pour MSF. A ce prix là, moins d'un dollar symbolique par jour, l'accès aux ARV cessait d'être un rêve. En mai 2000, sous la pression des ONG, des opinions publiques et du secrétaire de l'ONU, les firmes pharmaceutiques occidentales annoncent des baisses de prix. Ces baisses interviennent à quelques mois de la XIII^e conférence internationale sur le sida qui allait se dérouler à

Durban, en Afrique du Sud. Ces firmes procéderont à de nouvelles baisses des prix des médicaments en 2001, en réaction aux offres des firmes indiennes [20,34].

6.2.5 L'atelier de Gorée sur le traitement ARV

L'utilisation des traitements ARV en Afrique a constitué l'objectif d'un atelier tenu à Gorée (Sénégal) en octobre 2001. Cet atelier a rassemblé une quarantaine d'acteurs de la prise en charge du VIH/SIDA (professionnels de la santé, de l'action sociale, acteurs associatifs), de patients porteurs VIH, et de chercheurs en sciences sociales et en santé publique venant de dix pays africains francophones.

Des programmes ont été mis en place depuis 1997 pour permettre l'accès aux ARV. Ces premiers programmes (Côte d'Ivoire, Sénégal, Ouganda) ont montré la faisabilité de l'utilisation de ces traitements dans le contexte socio-économique des villes africaines. Ils ont également permis de préciser les risques et les limites inhérents à ce type de pratique tant au plan de l'accès aux traitements qu'au plan de leur observance et de leur efficacité.

A l'issue de ses travaux, l'atelier a adopté des recommandations qui visent la réalisation de l'accès universel aux traitements :

- ✓ redéfinir les modalités et les procédures d'accès dans la perspective d'une généralisation de celui-ci ;
- ✓ favoriser l'accès au traitement pour le plus grand nombre de personnes, notamment pour les personnes en situation de précarité ;
- ✓ accroître rapidement le nombre de traitements disponibles dans chaque pays dans la perspective d'un développement de programme de santé publique ;
- ✓ initier ou développer des mécanismes de subvention, de solidarité internationale pour assurer la prise en charge de la totalité des traitements antirétroviraux ;

- ✓ mettre en place une organisation du système de santé assurant la disponibilité des traitements en continu, permettant d'identifier et de répondre aux difficultés d'observance;
- ✓ élaborer des programmes d'accès aux antirétroviraux prenant en compte les enfants ;
- ✓ inclure le partenaire dans la prévention de la transmission de la mère à l'enfant (PTME) ;
- ✓ assurer, dans la PTME, l'accès aux traitements antirétroviraux pour les femmes et les membres de la famille remplissant les critères cliniques et biologiques de mise sous traitement [4].

6.2.6 Le plan de l'OMS en 2003 : Initiative « 3 millions d'ici 2005 »

Le fait que des millions de personnes dans le monde n'aient pas accès au traitement antirétroviral contre le sida crée une situation d'urgence mondiale. Il existe pourtant des médicaments qui permettraient de soigner les malades pour un dollar par jour, voire moins, mais ceux qui ont besoin de ces médicaments n'y ont pas accès. Quelques six millions d'habitants de pays en développement souffrent d'une infection à VIH qui nécessite un traitement antirétroviral. Or moins de 300 000 d'entre eux en bénéficient. En Afrique subsaharienne, où vivent la plupart des malades concernés, seuls 50 000 sont sous traitement. Cette urgence sanitaire mondiale appelle une action immédiate.

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) et l'ONUSIDA ont dévoilé le 1^{er} décembre 2003 un plan détaillé visant à fournir un traitement antirétroviral à 3 millions de personnes vivant avec le SIDA dans les pays en développement et les pays en transition d'ici à la fin de 2005. C'est là un pas important en vue de l'accès universel au traitement de tous ceux qui en ont besoin.

L'Initiative « 3 millions d'ici 2005 » vient s'ajouter aux engagements novateurs du Président des Etats-Unis (15 milliards de dollars américains consacrés à la lutte contre le

SIDA), aux travaux des ONG (comme MSF), aux efforts des sociétés pharmaceutiques visant à réduire les prix du traitement concernant le SIDA, à la contribution de fondations internationales comme la Fondation Bill et Melinda Gates, à l'initiative et aux efforts considérables de nombreux organismes nationaux et internationaux et, enfin, à la contribution apportée par les pays pour améliorer l'accès de leur population au traitement.

6.3 L'Initiative sénégalaise d'accès aux antirétroviraux

Le Sénégal a été, en août 1998, l'un des premiers pays africains avec la Côte-d'Ivoire et l'Ouganda à débuter un programme d'accès aux ARV. Contrairement aux deux autres pays soutenus par l'ONUSIDA, le Sénégal a construit seul son programme dénommé « Initiative Sénégalaise d'Accès aux Antirétroviraux » (ISAARV). Cette initiative est financée principalement par une subvention gouvernementale annuelle, mais une participation financière en fonction de leurs revenus et charge était aussi demandée aux patients. En outre, depuis 2000, une aide d'un million d'euros est accordée à ce programme par l'Union Européenne pour 3 ans [7].

6.3.1 Organisation Structurelle

Quatre structures ont été créées pour veiller à la bonne exécution de l' ISAARV.

6.3.1.1 Le Comité Médical Technique

Le Comité Médical Technique est essentiellement composé de médecins s'occupant de la prise en charge des patients VIH / SIDA au niveau des hôpitaux de Principal, de Fann, d'Albert Royer, de l'Institut d'hygiène Sociale et du Centre de Santé de Guédiawaye. Il statue sur les dossiers médicaux présentés par le médecin traitant (obligatoirement un des cliniciens de l'ISAARV). Ce comité médical est responsable de l'élaboration et, le cas échéant, de la révision des critères médicaux d'inclusion et des protocoles thérapeutiques. Ses membres discutent également des problèmes médicaux rencontrés dans le suivi des patients [7].

6.3.1.2 Le Comité Directeur d'Eligibilité et de Suivi

Le Comité Directeur d' Eligibilité définit les critères d'éligibilité en se basant sur les critères sociaux et financiers d'accès aux antirétroviraux [7].

6.3.1.3 Le comité de gestion des Médicaments et des Réactifs

Il facilite la négociation des prix, l'obtention de visa des médicaments, la standardisation des prix. Il veille à l'approvisionnement régulier et permanent des médicaments ARV et des réactifs de suivi [7].

6.3.1.4 Le Comité Technique pour les Aspects Sociaux

Ce comité étudie les dossiers sociaux des patients en pré inclusion et propose au Comité d'Eligibilité un montant de participation en rapport avec les ressources du patient. En ce qui concerne les patients en cours de traitement, ce comité examine les cas de difficultés d'observance et propose des interventions de soutien. Il est essentiellement composé des assistants sociaux des centres participant à l'ISAARV, du Président du groupe Counselling et de chercheurs médecins, sociologues et anthropologues [7].

6.3.2 Objectifs et stratégies de l'ISAARV

Il s'agit d'améliorer la prise en charge thérapeutique des patients vivant avec le VIH (adultes et enfants) et de proposer des traitements prophylactiques (dans le cadre de la prévention de la transmission du VIH de la mère à l'enfant et lors des accidents d'exposition au sang) en rendant accessibles les antirétroviraux (ARV) [7].

6.3.3 Organisation fonctionnelle

L'ISAARV a été conçue pour être accessible à toute personne nécessitant un traitement antirétroviral, quelque soit sa nationalité ou son statut socio-économique, à condition que cette personne réside au Sénégal. Ainsi dès le départ, le critère de la nationalité, porteur d'enjeux politiques sensibles, a été écarté au profit du lieu de résidence. Cette décision a été dictée par le souci d'assurer un suivi médical optimal du patient - suivi jugé impossible

pour un patient résidant à l'étranger – et d'éviter un « effet d'appel » de malades de pays voisins prêts à venir au Sénégal pour acheter des médicaments moins chers que ceux accessible dans leurs pays [7].

6.3.4 Critères et filières de recrutement

Les critères médicaux d'initiation du traitement ont été choisis sur la base du consensus de Dakar de 1997, révisé en octobre 2000. Ainsi, pour les patients adultes, seuls pris en charge au cours de la première année de l'ISAARV, les critères retenus sont les suivants :

- ✓ Patient adulte asymptomatique ayant un taux de CD4 inférieur à $350/\text{mm}^3$ avec une charge virale supérieure à 10 000 copies/ml,
- ✓ ou patient symptomatique stade B avec un taux de CD4 inférieur à $350/\text{mm}^3$ et stade C (classification CDC 1993).

Les critères d'exclusions sont les suivants :

- ✓ Un indice de Karnofski inférieur à 70 %,
- ✓ Une diarrhée évoluant depuis plus d'un mois, avec plus de 6 selles/jour sans étiologie accessible au traitement,
- ✓ Un lymphome, un sarcome de Kaposi disséminé (viscéral), un état de cachexie, des infections opportunistes évolutives non contrôlées,
- ✓ Une insuffisance organique rénale, hépatique, ou cardiaque,
- ✓ Des troubles psychiques sévères,
- ✓ Un taux d'hémoglobine inférieur à 7 g/dl, de polynucléaires neutrophiles inférieurs à $500/\text{mm}^3$, de plaquettes inférieur à $75\ 000/\text{mm}^3$, une créatininémie supérieure à $120\mu\text{mol/l}$ et des transaminases supérieures à trois fois la normale [7].

6.3.5 Les schémas thérapeutiques proposés dans le cadre de l'ISAARV

6.3.5.1 Généralités

Jusqu'à la fin de l'année 2000, la trithérapie associant 2 IN et 1 IP était le traitement de première intention sauf pour les patients pauci-symptômatiques ayant une charge virale VIH-1 plasmatique inférieure à 10000 copies/ml qui recevaient seulement une bithérapie avec 2 IN.

Depuis, la trithérapie associant 2 IN et soit 1 IP soit 1 INN est devenue le traitement de première intention pour tous les patients. Quatre IN (D4T, DDI, AZT, et 3TC) et un IP (IDV) sont disponibles depuis le début de l'ISAARV auxquels se sont ajoutés, fin 2000, un autre IP (NFV) et un INN (NVP) [7].

6.3.5.2 Les problèmes particuliers :

- 3 la chimioprophylaxie par le cotrimoxazole est recommandée chez tous les patients ayant moins de 350 CD4 / mm³.
- ✓ en cas d'association d'un traitement antituberculeux avec traitement antirétroviral, trois schémas sont proposés : initier la trithérapie avec inhibiteur de protéase ou inhibiteur non nucléosidique à la fin du traitement de la tuberculose ;
- ✓ introduire le traitement antirétroviral après les deux mois de quadrithérapie antituberculeuse ;
- ✓ initier le traitement antirétroviral dès le début du traitement antituberculeux tout en évitant d'associer la rifampicine avec une antiprotéase. Dans ce cas on 2 IN + 1 INN.

6.3.5.3 Traitement prophylactique après exposition accidentelle au sang

Il faut instituer la trithérapie avant la 48^{ième} heure suivant l'exposition et la poursuivre pendant 1 mois. Il faut faire une sérologie VIH au personnel sujet de l'exposition accidentelle du sang contaminé avant le 8^{ème} jour et évaluer au 3^{ème} mois et 6^{ème} mois. Il faut demander aussi les sérologies de l'HBV et de l'HCV si elles sont disponibles.

6.3.6 Suivi médical et biologique

Le suivi médical des patients est assuré au cours des consultations médicales à J1, J7, J14, J30, puis mensuelles, en s'appuyant sur un cahier bio-clinique. Au cours de chaque consultation, le médecin rédige une ordonnance dont il garde le double.

Les critères de surveillance biologique, immunologique et virologique sont les suivants :

- ✓ à l'inclusion : l'hémogramme, la créatininémie, les transaminases, les CPK, la bilirubinémie, l'amylasémie, la glycémie, les triglycérides, le cholestérol, les CD4/CD8, la charge virale pour le VIH-1, la radio pulmonaire,
- ✓ à M1 : l'hémogramme, les transaminases, la créatininémie et la charge virale,
- ✓ à M2 : l'hémogramme , les transaminases, la créatininémie, l'amylase, la glycémie, les triglycérides, le cholestérol, les CPK, la bilirubinémie,
- ✓ à M6/M12/M18/M24 : c'est le même bilan qu'à M2 avec en plus le dosage des CD4/CD8 et de la charge virale.

Des dosages plasmatiques des antirétroviraux sont réalisés pour certains schémas thérapeutiques faisant l'objet de recherche clinique [7].

6.3.7 Projets de recherche d'accompagnement

Les projets de recherche d'accompagnement des ARV sont sélectionnés comme suit :

- ✓ faire une évaluation des multithérapies antirétrovirales en termes d'efficacité et de tolérance,
- ✓ étudier le profil social des patients inclus dans l'ISAARV et l'impact microéconomique du coût des ARV,
- ✓ étudier les facteurs d'observance de la multithérapie antirétrovirale,
- ✓ rechercher d'éventuelle résistance aux ARV,
- ✓ étudier la circulation des ARV au Sénégal sous l'angle anthropologique,
- ✓ évaluer les traitements précoce chez l'enfant en termes d'efficacité et de tolérance,

- ✓ étudier la valeur prédictive des signes cliniques pour l'évolution vers le sida chez le grand enfant infecté par le VIH [7].

6.3.8 Financement

Le financement provient de l'Etat, des partenaires internationaux, de la participation communautaire et du secteur privé.

6.3.9 Les avancées de l'ISAARV

Après évaluation, en 2003, le dispositif de l'ISAARV a été allégé. Actuellement, il y a seulement deux comités, un comité médical technique et un comité de pilotage. Le traitement antirétroviral a été décentralisé avec un système de parrainage. Il se fait dans dix régions sur les onze que compte le Sénégal. Par ailleurs, le Président de la République, Mr Abdoulaye Wade, a annoncé la gratuité du traitement antirétroviral pour tous les patients résidant au Sénégal, ainsi, l'Etat va subventionner le traitement à 100%.

Le nombre de patients sous traitement antirétroviral est passé de 180 en 1998 à 1640 en 2003 dont 400 sont suivis à l'Hôpital Principal de Dakar. L'objectif du plan stratégique du Sénégal est d'atteindre 7000 patients en 2006.

6.4 Les premiers résultats de l'ISAARV sur la faisabilité, l'efficacité, la tolérance et l'observance du traitement

Les traitements antirétroviraux peuvent-ils être envisagés en Afrique malgré les très nombreux obstacles (socio-économiques, sanitaires, épidémiologiques) qui semblent en limiter l'accès ?

Des chercheurs de l'IRD (Institut de Recherche pour le Développement) et du Comité national de lutte contre le sida du Sénégal répondent par l'affirmative, à la suite d'une étude pilote menée à Dakar dans le cadre de l'ISAARV. Dans le cadre de l'Initiative Sénégalaise d'accès aux antirétroviraux, un programme d'évaluation, coordonné par l'IRD et le Comité

national de lutte contre le sida du Sénégal, financé par l'ANRS (Agence nationale de recherches sur le sida), a eu pour objectif de mesurer l'efficacité, la tolérance, l'acceptabilité et la faisabilité d'un traitement antirétroviral classique.

Cette étude a été menée auprès de cinquante-huit personnes âgées de 16 à 56 ans, ayant une charge virale élevée et un taux de lymphocytes CD4 bas. La majorité (86,2%) avait développé la maladie avant la mise sous antirétroviraux. Tous ont reçu un traitement associant deux inhibiteurs de la transcriptase inverse et un inhibiteur de protéase, en trois prises quotidiennes comme dans les pays du Nord. Une enquête sociologique menée conjointement a évalué la capacité des patients à prendre en charge une partie du coût du traitement en fonction de leurs ressources, le reste étant subventionné par le programme.

A l'issue des 18 mois de l'étude, les résultats étaient comparables à ceux obtenus dans les pays industrialisés. D'une part, la plupart des patients (87,9 %) ont suivi la thérapie de manière régulière sur l'ensemble de la période de suivi. Et, contrairement à ce que l'on supposait, les difficultés financières ont relativement peu fait obstacle à l'observance du traitement.

D'autre part, les chercheurs ont observé la même efficacité thérapeutique que chez les patients des pays industrialisés. En effet, après un an et demi de traitement, la charge virale est apparue quasi indétectable (inférieure à 500 copies/ml) dans 59,3 % des cas et le taux de CD4 a très sensiblement remonté (environ 180/mm³).

La tolérance à l'égard des antirétroviraux a été globalement bonne, les effets secondaires observés étant peu importants, et deux cas seulement de résistance virale aux médicaments ont été recensés [58].

CHAPITRE 2

TRAVAIL PERSONNEL

Chapitre 2

Travail personnel

1 Objectifs de l'étude

Les objectifs de cette étude sont de décrire les caractéristiques cliniques et biologiques des premiers patients inclus dans le programme de l'ISAARV à l'HPD et d'étudier la tolérance, l'observance et l'efficacité du traitement anti-rétroviral chez ces patients, à l'initiation du traitement puis au cours du temps.

2 Méthodologie

2.1 Cadre de l'étude

Cette étude a été réalisée à l'Hôpital Principal de Dakar (H.P.D.), structure hospitalière située dans le district sanitaire sud de la région de Dakar. Cet établissement est un établissement public de santé dont la gestion confiée jusqu'en 2000 à la France est aujourd'hui assurée par les autorités Sénégaliennes. Il s'agit par ailleurs de l'Hôpital d'Instruction des Forces Armées Sénégaliennes. Ainsi le recrutement des patients présente quelques particularités et les personnes prises en charge se composent :

- ✓ de fonctionnaires de l'Etat qui ne paient qu'une partie de leur hospitalisation, l'Etat payant le complément ;
- ✓ d'agents des sociétés privées qui sont pris en charge au moins en partie par leur employeur ;
- ✓ de particuliers qui payent à leurs frais.

Cette structure sanitaire comporte des services administratifs, médicaux (services de médecine interne, de pédiatrie, de réanimation), chirurgicaux et des services techniques communs.

Dans le cadre de l'Initiative Sénégalaise d'Accès au Antirétroviraux (I.S.A.A.R.V.), l'HPD constitue un des sites de recrutement (400 patients sont suivis actuellement à l'HPD), de suivi et de mise en place de traitements antirétroviraux. Plus particulièrement, les services de médecine interne (Jamot A, service de maladies infectieuses - Dr Papa Mandoumbé Gueye, et clinique médicale Brévié - Pr Debonne) s'occupent des patients atteints de VIH-SIDA à l'HPD. Les patients sont, en fonction de leurs besoins, suivi en ambulatoire ou hospitalisés dans les services cités ci-dessus ou dans d'autres services de médecine au sein de l'HPD (service de gastro-entérologie, cardiologie ou pneumologie).

2.2 Type et durée de l'étude

Il s'agit d'une étude descriptive, avec recueil rétrospectif de données, couvrant une période de 4 ans et 7 mois (55mois), allant du 1^{er} septembre 1998 au 1^{er} juin 2003.

2.3 Critères de sélection

2.3.1 Critères d'inclusion

Tous les patients répondant aux critères de l'ISAARV pour la mise en place d'un traitement anti-rétroviral ont été inclus dans notre étude. Ces critères sont les suivants:

- ✓ patient adulte asymptomatique ayant un taux de CD4 inférieur à 350/mm³ avec une charge virale supérieure à 10 000 copies/ml,
- ✓ ou patient symptomatique stade B avec un taux de CD4 inférieur à 350/mm³ et stade C (classification CDC 1993).
- ✓ un indice de Karnofsky inférieur à 70% et la présence de signes cliniques sont des critères d'exclusion.

Les patients avaient au moins six mois de suivi.

2.3.2 Critères d'exclusion

Tous les patients étant déjà sous traitement anti-rétroviral au moment de leur prise en charge à l'HPD ont été exclus, ainsi que tous les patients ayant moins de 15 ans.

2.4 Critères de jugement

Au cours de notre étude, nous avons définis des dates fixes d'observations de notre cohorte. Il s'agissait du premier mois, du sixième mois, et d'une évaluation en 2003. Ces points d'observation avaient différents buts.

A l'initiation du traitement, l'observation de nos patients avait pour but de décrire l'état clinique et biologique général de notre cohorte afin de voir quel type de population avait bénéficié d'un traitement. Le premier mois avait pour objectif essentiel de déterminer la tolérance immédiate du traitement et d'évaluer le nombre de décès précoces. Par ailleurs, l'évaluation du sixième mois nous a permis de juger l'efficacité du traitement et sa tolérance après une prise médicamenteuse plus longue. Et nous avons enfin observé notre série en 2003, afin de montrer globalement l'état (clinique et biologique) de nos patients après quelques années de traitement et effectuer un évaluation finale, transversale, de notre cohorte.

Les critères de jugement étaient en premier lieu la tolérance du traitement. Celle-ci a été jugée sur l'apparition d'effets secondaires tant cliniques que biologiques, et surtout sur la sévérité de ces effets. Les implications directes sur l'attitude thérapeutique et l'observance ont été regardées.

L'observance du traitement a été jugée sur des critères subjectifs rapportés par les patients. Elle est appréciée par le rapport au nombre de prises manquées au cours du mois. Il s'agit du rapport entre le nombre de comprimés déclarés comme pris et le nombre de comprimés prescrits pour chaque patient. L'observance a été déclarée bonne si elle est

supérieure ou égale à 90%, moyenne si elle est comprise entre 80 et 90% et mauvaise si elle est inférieure à 80%.

L'efficacité du traitement a été jugée sur les éléments cliniques (diminution du nombre d'infections opportunistes, amélioration de l'état général des patients) et sur les éléments biologiques (charges virales, taux de lymphocytes CD4).

2.5 Recueil de données

2.5.1 Recensement des patients

Tous les patients suivis dans les services médicaux de l'HPD prenant en charge le VIH-SIDA et répondant aux critères d'inclusion ont été recensés. Leurs dossiers médicaux (de consultation ou d'hospitalisation) ont été exploités, les données ont été recueillies dans une fiche standardisée. Des évaluations ont été faites par la suite, au premier mois, au sixième mois, puis en 2003.

2.5.2 Fiche de recueil de données

Différents éléments ont été recherchés lors de l'analyse des dossiers afin de répondre aux objectifs de l'étude. Ces éléments comprenaient :

- ✓ des données socio-démographiques (âge, sexe, ethnie, lieu de vie) ;
- ✓ des données administratives (date d'inclusion dans l'ISAARV, taux de participation en francs CFA pour l'achat des ARV) ;
- ✓ des données concernant le statut VIH (mode de contamination, ancienneté de l'infection, type de VIH, stade CDC, antécédents d'infections opportunistes, présence d'un traitement prophylactique) ;
- ✓ d'autres données anamnestiques (autres antécédents, notion de voyages intercontinentaux) ;

- ✓ des données de l'examen clinique à l'inclusion (âge, poids, taille, index de Karnofsky, température, pouls, tension arterielle, les principaux symptômes à l'inclusion, présence d'une infection opportuniste...) ;
- ✓ des données immuno-virologiques (taux de CD4, charge virale, IDR) ;
- ✓ des données biologiques (numération formule sanguine, ionogramme, transaminases, fonction rénale) ou d'autres données si elles étaient disponibles (imagerie médicale, sérologies des hépatites...) ;
- ✓ des éléments d'ordre thérapeutique (présence d'un traitement anti-tuberculeux, présence d'une prophylaxie des infections opportunistes, type de traitement ARV mis en place).

Des éléments de suivi ont été recueillis au premier mois, au sixième mois ainsi qu'en 2003. Ils reprenaient les grandes lignes de l'analyse initiale (données cliniques, état général, données biologiques pertinentes...). Une attention particulière a été portée à l'évolution en consignant l'observance du traitement, les motifs de l'arrêt des traitements, les principaux effets secondaires survenus ainsi que les autres évènements survenus.

2.6 Analyse des données

Toutes les données des fiches ont fait l'objet d'une saisie informatique en utilisant le logiciel EXCEL en vue d'une analyse statistique.

La base de données constituée sur EXCEL 2000 a été convertie sur le logiciel d'analyse statistique SPSS 10.0 sous windows. Les descriptions de fréquences ont été utilisées pour les variables qualitatives. Les calculs de moyennes, médianes, avec les écart-types ont été utilisés pour les variables quantitatives. Le test t de Student avec appariement (paired t test) a été utilisé pour comparer les paramètres biologiques dans le temps. Chaque malade est apparié à lui même à des moments différents pour juger de son évolution et de la tolérance du traitement. Ainsi l'évolution du taux de CD4 et de la charge virale a été étudiée dans le temps

pour juger de l'efficacité du traitement, la créatinémie, le taux de transaminases et les paramètres hématologiques ont été suivis pour juger de la tolérance du traitement. Le seuil de significativité a été arrêté à la valeur de $p < 0,05$.

3 Résultats

3.1 Données générales sur les patients à l'inclusion

3.1.1 Cas recensés

Un total de 127 patients a été inclus dans notre étude entre le 1^{er} janvier 1996 et le 1^{er} janvier 2003. Ces patients étaient suivi pour 97 d'entre eux par le service des maladies infectieuses (Jamot A- Dr. P.M. Gueye) et pour 30 d'entre eux par le service de médecine interne de la clinique Brévié (Pr. J.M. Debonne). Pour tous les patients, la répartition des inclusions en fonction des années est représentée dans le tableau VI.

Tableau VI - Répartition des inclusions en fonction des années.

Année	Nombre de patients
1998	13 (10 %)
1999	8 (6 %)
2000	13 (10 %)
2001	55 (43 %)
2002	38 (30 %)
	127 (100 %)

3.1.2 Données démographiques

Sur les 127 patients nous avons dénombré 70 hommes (55,12%) et 57 femmes (44,88%), représentant un *sex ratio* (homme/femme) de 1,23. La moyenne d'âge (+/- ds) de nos patients était de 40,78 ans (+/- 9,71 ans), avec des extrêmes de 21 ans et 80 ans. Quatre vingt trois pour cent (83%) de nos patients avaient un âge compris entre 20 et 49 ans. La

répartition homme/femme en fonction des classes d'âges est représentée dans la figure 1. On peut observer dans la figure une moyenne d'âge plus faible chez les femmes (38 ans) que chez les hommes (43 ans).

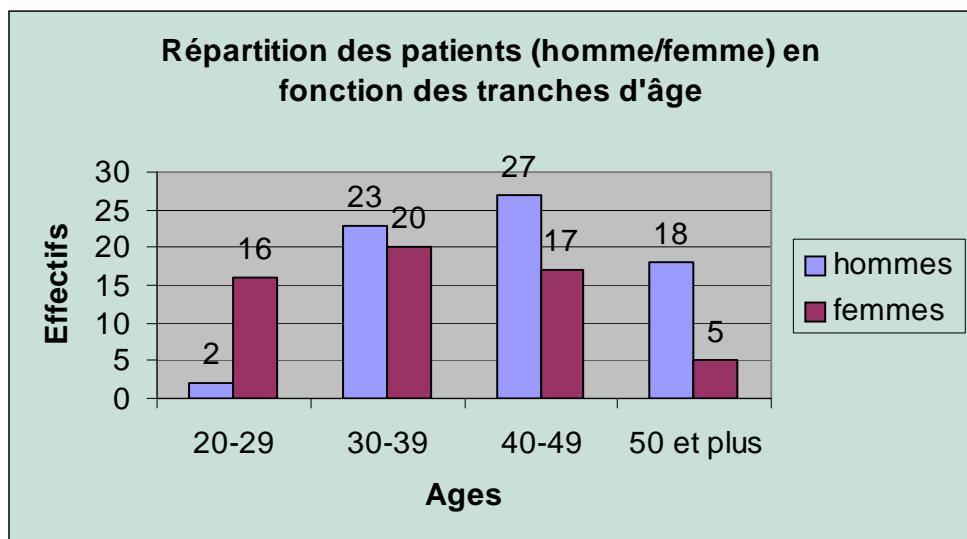


Figure 1 - Répartition homme/femme en fonction des classes d'âge.

3.1.3 Données ethniques

Les différentes ethnies composant notre population sont représentées dans le tableau VII.

Tableau VII - Répartition des patients selon l'ethnie .

Ethnies	Nombre de patients (%)
Wolof	54 (43 %)
Joola	8 (6 %)
Poular	31 (24 %)
Toucouleur	7 (6 %)
Serere	13 (10 %)
Non sénégalais	9 (7 %)
Bambara	5 (4 %)

3.1.4 Données économiques

Les participations des patients à l'achat des médicaments ARV se chiffraient à 0, 5000, 10000 ou 20000 F CFA par mois. Cent dix-huit (118) patients participaient à hauteur de seulement 5000 F CFA par mois (tableau VIII) ou n'avaient aucun frais.

Tableau VIII - Répartition des patients selon le montant de la participation.

Montant de la participation	Nombre de patients (%)
20000 F CFA	3 (3 %)
10000 F CFA	6 (5 %)
5000 F CFA	28 (22 %)
0 F CFA	90 (70 %)

3.1.5 Données sociales

Les différentes professions de nos patients sont représentées dans le tableau IX. Nous observons une importante proportion de fonctionnaires ou de commerçants, en rapport avec le recrutement particulier de l'hôpital.

Tableau IX - Répartition des professions des patients.

Profession	Nombre de patients (%)
Ménagère	41 (32,2 %)
Fonctionnaire	40 (31,5 %)
Commerçant	22 (17 %)
Chômeur	12 (10 %)
Cultivateur/aviculteur	4 (3 %)
Etudiant	2 (2 %)
Autres	6 (4,8 %)

3.2 Données clinico-biologiques à l'inclusion

3.2.1 Description de l'infection à VIH chez nos patients à l'inclusion

3.2.1.1 Statut de l'infection (*le terrain*)

B. Ancienneté de l'infection à VIH

L'ancienneté de la connaissance de la positivité de la sérologie VIH était variable selon nos patients. Dans 77% des cas, la découverte de l'infection avait eu lieu un an au plus avant de répondre aux critères de l'ISAARV et donc avant la mise en place d'un traitement anti-rétroviral. Ainsi, seulement 23% des patients avaient, au moment de l'inclusion, une infection datant de plus de 2 ans. Ces données figurent dans le tableau X.

Tableau X - Répartition des patients selon l'ancienneté de l'infection et le stade CDC, le profil virologique.

	Nombre de patients (%)
Ancienneté :	
< 1an	32 (25 %)
1 an	65 (52 %)
2 ans	12 (9 %)
3 ans	9 (7 %)
4 ans et plus	9 (7 %)
Stade CDC :	
A	7 (5 %)
B	23 (18 %)
C	97 (77 %)
Profil virologique :	
VIH-1	114 (90 %)
VIH-2	8 (6 %)
VIH-1 et 2	5 (4 %)

C. Profil virologique

Le virus VIH 1 a été le virus le plus fréquemment retrouvé dans notre étude (90% de nos patients). Une co-infection VIH 1/ VIH 2 a été notée dans 5 % des cas (Tableau X).

D. Stades CDC

Les patients ont été classés selon la classification CDC au moment de leur inclusion dans notre étude. Pour 88 (77%) d'entre eux, ils étaient au stade C et seulement 7 (5%) au stade A (tableau X).

3.2.1.2 Antécédents d'infections opportunistes

Toutes les infections opportunistes que les patients avaient présentées avant la mise sous traitement ARV sont regroupées dans le tableau XI. Une grande proportion de nos patients (63 patients soit 49,6%) avaient déjà présenté des candidoses (digestives ou vaginales) ou des infections virales à herpès virus (HSV ou VZV) (36 patients soit 28,34%). Les antécédents d'infections graves (cryptococcose neuroméningée, toxoplasmose cérébrale) ne représentaient que 8%. De tous nos patients seulement 7 n'avaient pas eu d'antécédents d'affections opportunistes.

Tableau XI - Répartition des patients selon les affections opportunistes.

Antécédents	Nombre de patients
Néant	7 (5,5 %)
Candidose digestive et vaginale	63 (50 %)
Herpès génital, bucco nasal et de la face	16 (12 %)
Zona multimétamérique	18 (14 %)
Tuberculose pulmonaire ou ganglionnaire	35 (28 %)
Pneumocystose	2 (2 %)
Diarrhée à microsporidies ou cryptosporidies	22 (17 %)
Toxoplasmose cérébrale	3 (2 %)
Cryptococcose neuroméningée	3 (2 %)
Sarcome de Kaposi	3 (2 %)
Listériose neuroméningée	1 (1 %)
Autres	7 (6 %)

3.2.2 Examen clinique à l'inclusion

3.2.2.1 Etat général

Etant donnés les critères d'inclusion de l'ISAARV, l'état général à l'inclusion était bon, à plus de 90, pour 98 patients (77%). Pour les autres patients l'index de Karnofsky (29 patients soit 23%), était entre 80 et 90 %. Le body mass index (BMI) était en moyenne à 20 kg/m² (+/-3,7 kg/m²). Nous reproduisons dans la figure 2 la répartition des patients en fonction de leur BMI.

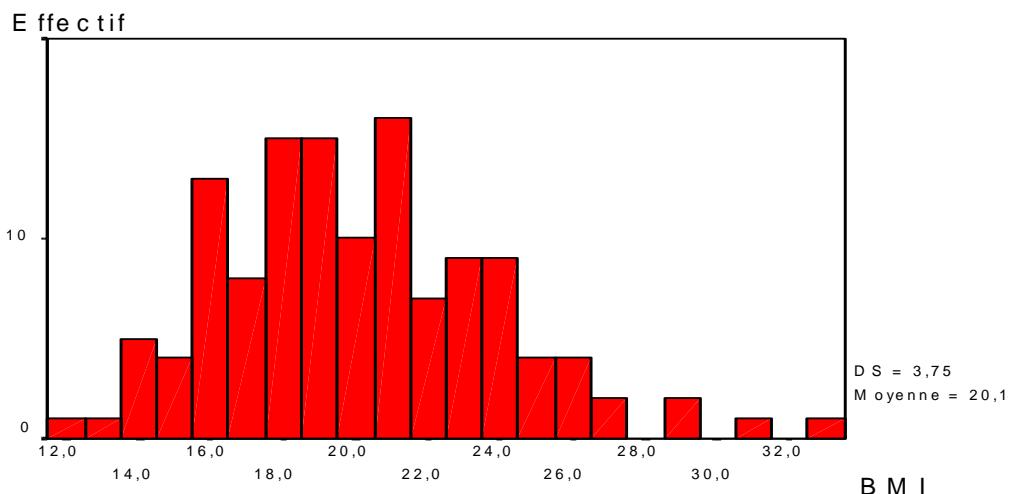


Figure 2 - effectif des patients en fonction de leur BMI.

3.2.2.2 Signes fonctionnels à l'inclusion

La majorité des patients qui ont été inclus dans notre étude ne présentaient que des signes fonctionnels mineurs (prurigo : 20 patients (16%)), ou ne présentaient aucun signe fonctionnel (98 patients (76%)). Le tableau XII montre la fréquence des différents signes fonctionnels.

Tableau XII - Répartition des patients selon les symptômes à l'inclusion.

Symptômes	Nombre de patients (%)
Néant	98 (76 %)
Prurigo	20 (16 %)
Paresthésie	9 (7 %)
Diarrhée	3 (2 %)
Syndrome dépressif	2 (2 %)
Dysphagie	2 (2 %)

3.2.2.3 Infections opportunistes présentes à l'inclusion

Dans 50% des cas aucune infection opportuniste n'était à déplorer (64 patients). Les candidoses (26%) ou les herpès (11%) étaient ensuite les infections les plus fréquentes (tableau XIII).

Tableau XIII - Répartition des patients selon les infections opportunistes à l'inclusion.

Infections opportunistes	Nombre de patients (%)
Néant	64 (50 %)
Candidose digestive, buccale ou oropharyngée	33 (26 %)
Tuberculose pulmonaire et/ou ganglionnaire	10 (7 %)
Herpès génital, anal ou labial	14 (11 %)
Toxoplasmose cérébrale, diarrhée à Aéromonas,	7 (6 %)
Zona.	

3.2.3 Examens biologiques à l'inclusion

3.2.3.1 Biologie usuelle

Pour l'ensemble des malades, le taux moyen d'hémoglobine retrouvé a été de 10,8 g/dl (+/-1,7 g/dl). Quatorze patients présentaient une anémie inférieure à 8 g/dl (11%) et 31 (24%) avaient un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dl.

Le taux de leucocytes était inférieur à $4000/\text{mm}^3$ pour 53 patients (42%) avec une moyenne de $4913/\text{mm}^3 (+/-2133/\text{mm}^3)$ pour l'ensemble des malades. Une lymphopénie (taux de lymphocytes inférieur à $1500/\text{mm}^3$) était présente chez 52 malades (40,9%).

Le taux de plaquettes était en moyenne de $251000/\text{mm}^3 (+/-119000/\text{mm}^3)$. Toutes les données de l'hémogramme sont reportées dans le tableau XIV et les courbes de distribution de chaque donnée sont représentées dans l'annexe6. Le tableau XIV indique aussi les différentes valeurs biochimiques avec des valeurs normales pour la majorité des patients, seulement 14 patients ayant un taux de créatininémie élevée et 7 des transaminases élevées, jusqu'à 3 fois la normale. Sept patients, sur 102 patients testés, portaient l'antigène HBs.

Tableau XIV - Résultats des différents paramètres biologiques. (N= limite supérieure de la normale)

Paramètres	Moyenne	Médiane	extrêmes
Hémoglobine	10,8 g/dl	10,8 g/dl	7,3 – 15,3 g/dl
Leucocytes	4913	4500	800-12200
Polynucléaires neutrophiles	2678	2300	200-10591
Lymphocytes	1581	1488	100-5800
Plaquettes	250979	227000	67000-743000
ASAT	1,1N	1N	1N-3N
ALAT	1N	1N	1N-3N
Créatininémie	11	10	6-32

3.2.3.2 Profil immuno-virologique à l'inclusion

Sur l'ensemble des patients, 125 ont bénéficié d'un dosage des lymphocytes CD4. La moyenne observée était de $152,4/\text{ml} (+/-108,3/\text{ml})$. Les extrêmes allaient de $2/\text{ml}$ à $432/\text{ml}$. Pour les charges virales, une moyenne de 200800 copies/ml a été observée, pour un patient la charge virale était de moins de 50 copies/ml (indétectable). Les figures 3 et 4 ainsi que le tableau XV représentent les distributions des charges virales et des taux de CD4 de nos patients.

Tableau XV - Répartition des patients selon les lymphocytes CD4 et la charge virale.

Paramètres	Nombre de patients (%)
CD4	
< 200/mm ³	85 (69 %)
200-400/mm ³	35 (28 %)
>400/mm ³	4 (3 %)
Charge virale	
<100000	65 (57 %)
>100000	50 (43 %)

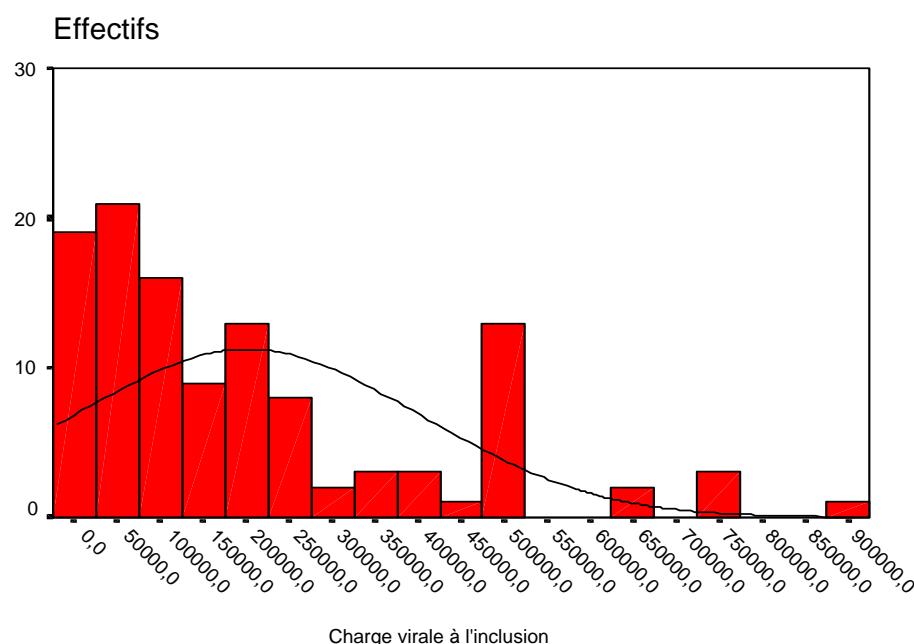


Figure 3 - Courbe de la répartition de la charge virale à l'inclusion.
(charge virale nulle correspondant aux patients ayant moins de 10 000 copies/ml).

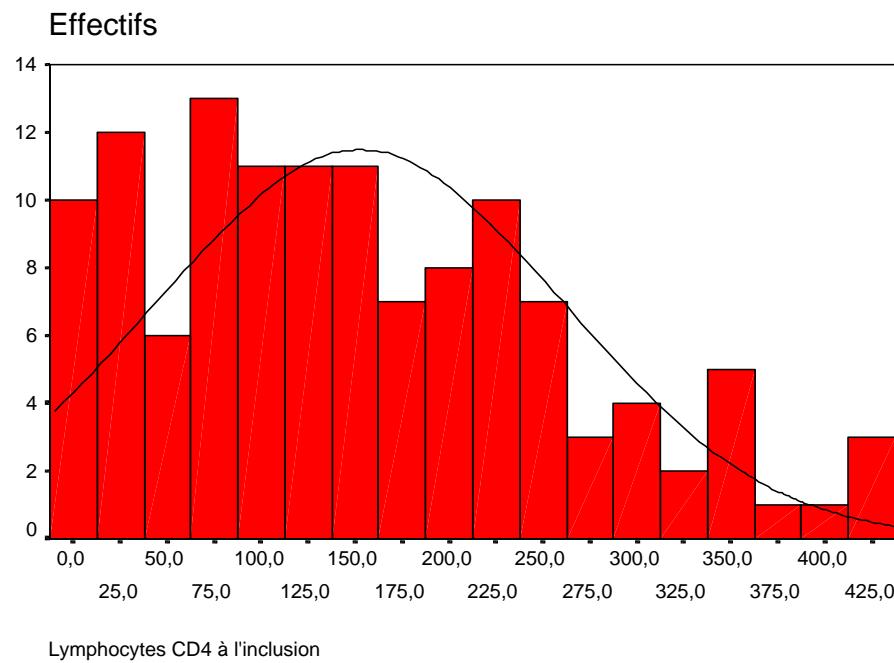


Figure 4 - Répartition des patients selon le taux des lymphocytes CD4 à l'inclusion.

Nous avons réalisé des intradermo-réactions à la tuberculine (IDR) chez nos patients, afin de tester leur immunité à médiation cellulaire. Pour 67 patients (53%), elle était positive et marquait plus de 10 mm.

3.2.4 Traitement antirétroviral

Tous nos patients ont bénéficié d'un traitement antirétroviral au moment de leur inclusion dans l'étude. Les différents schémas proposés étaient décidés, après accord du comité médical technique, en fonction des données de l'anamnèse, de l'examen clinique, des résultats des examens biologiques et surtout du taux de CD4 et de la charge virale.

Pour 85 patients (67%) le schéma de traitement utilisait 2 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse et une antiprotéase. Pour 36 patients, l'antiprotéase était remplacée par un inhibiteur non-nucléosidique de la transcriptase inverse. Une bithérapie associant deux inhibiteurs nucléosidiques n'a été utilisée que dans 5% des cas (6 patients).

Tableau XVI - Les différentes associations médicamenteuses prescrites.

Schéma thérapeutique	Nombre de patient
ddI+d4T+IDV	49
AZT+3TC+IDV	27
AZT+3TC+EFV	15
ddI+3TC+EFV	5
ddI+d4T+NFV	2
AZT+3TC+NVP	10
ddI+3TC+NVP	2
d4T+ddI+EFV	2
d4T+3TC+NFV	7
ddI+d4T	5
AZT+3TC	1
d4T+3TC+EFV	2

Une prophylaxie des infections opportunistes a été instaurée pour 93% des patients (118 patients) par du cotrimoxazole à la dose de un comprimé par jour de Bactrim® fort. Les autres traitements associés étaient surtout des thérapeutiques anti-tuberculeuses, avec 10 patients (8%) qui les prenaient.

3.3 Evaluation des patients après un mois de traitement (Evaluation M1)

3.3.1 Le devenir des patients

Sur les 127 patients mis sous traitement ARV, 116 sont toujours suivis et traités après un mois. Six patients ont été perdus de vue (4%) et 5 sont décédés durant ce premier mois (4%) :

- ✓ d'hépatite fulminante : 2 cas ;
- ✓ de tuberculose pulmonaire : 2 cas ;
- ✓ de syndrome de Lyell : 1 cas .

3.3.2 L'état général.

Pour 100 patients, l'état général est bon avec un index de Karnofsky entre 90 et 100% et seulement 2 ont un index de Karnofsky entre 60 et 70%.

3.3.3 L'examen clinique au premier mois.

Un examen clinique complet normal a été noté chez 33 patients (28,4%). Les principales anomalies retrouvées étaient essentiellement une infection à HSV (11 patients soit 9,5%), une candidose buccale ou digestive (18 patients soit 15,5%) ou des polymicroadénopathies (43 patients soit 37%). Sur les 116 patients, 6 présentaient de paresthésies.

3.3.4 Les infections opportunistes

Parmi les infections opportunistes, une tuberculose (ganglionnaire, pleurale ou pulmonaire) est toujours notée chez 5 d'entre eux, à comparer avec les 10 tuberculoses à l'inclusion. La plupart des patients étaient en fin de traitement antituberculeux, à l'initiation du traitement ARV. De nouvelles infections ont été notées pour 16 patients sur 116 (14%). Ces infections sont des cas de candidose buccale (4 cas), zona (3 cas), herpès (2 cas), mycoses cutanées (2 cas) et 2 cas de récidive de tuberculose pulmonaire ainsi qu'un cas de Kaposi.

3.3.5 Données biologiques

3.3.5.1 Données biochimiques

Le profil des données biologiques est reporté dans le tableau XVII. Hormis une augmentation très significative du VGM, aucune différence significative n'a pu être objectivée pour les différentes données par rapport au bilan initial.

Tableau XVII - Les différents paramètres biologiques après un mois de traitement.

Paramètres	Moyenne	Différence de moyennes	P
Hb à l'entrée	10,8	0,1	0,502
Hb à 1 mois	10,9		
VGM entrée	88,8	-3	<0,001
VGM 1 mois	91,8		
Leucocytes entrée	4854	-62	
Leucocytes 1 mois	4916		0,789
PNN entrée	2612	128	0,534
PNN 1 mois	2484		
Lymphocytes entrée	1587	- 100,5	0,157
Lymphocytes 1 mois	1687		
Plaquettes entrée	251142	-14624	
Plaquettes 1 mois	265768		
ASAT entrée	1,1	0	0,752
ASAT 1 mois	1,1		
ALAT entrée	1	-0,1	0,094
ALAT 1 mois	1,1		
Créatininemie entrée	11	1	0,212
Créatininemie 1 mois	10		

3.3.5.2 Données immuno-virologiques

L'analyse de la charge virale n'a pu être faite que pour 71 patients. La charge virale a diminué significativement de 217000 copies/ml à 5500 copies/ml à un mois. Vingt-sept patients (38%) ont une charge virale indétectable. Le tableau XVIII montre les différences de moyennes qui ont pu être observées.

Tableau XVIII - Comparaison de la moyenne de la charge virale à l'inclusion et après 1 mois.

Paramètres	Moyenne	Déférence de moyenne	P
Charge virale entrée (n= 69)	217107	211604	<0,001
Charge virale 1 mois (n= 69)	5503		

3.3.6 Tolérance

3.3.6.1 Description globale

Les principaux effets secondaires sont présentés dans le tableau XIX.

Tableau XIX - Répartition des patients selon les effets secondaires.

Effets secondaires	Nombre de patients (%)
Néant	100 (85 %)
Troubles digestifs	10 (9 %)
Hépatites médicamenteuses	3 (3 %)
Anémie	2 (2 %)
Vertiges	1 (1 %)
Syndrome de Lyell	1 (1 %)

Quatre-vingt six pour cent des patients n'ont eu aucun effet secondaire et ont poursuivi leur traitement sans problème. Les troubles digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée) ont été notés chez 10 patients (9%), ils prenaient tous de l'indinavir. Malgré ces effets secondaires, les traitements n'ont pas été arrêtés par les médecins prescripteurs. Quatre patients ont présentés des effets secondaires graves : 3 cas d'hépatites médicamenteuses et 1 cas de syndrome de Lyell ont été rapportés.

3.3.6.2 Description des effets secondaires fréquents ou graves

A. Hépatites médicamenteuses.

Les patients qui ont présenté les hépatites médicamenteuses étaient trois femmes (29, 33 et 56 ans) infectées par le VIH 1, au stade C3, et qui avaient un état général globalement conservé avec des indice de Karnofski respectivement à 80 et 90%. Leurs BMI étaient très

diminués à deux patientes étaient à 16 et une était à 17 kg/m². La première patiente était atteinte d'un sarcome de Kaposi cutané, sans autres infections opportunistes. Son bilan biologique à l'inclusion ne montrait pas d'anomalie particulière hormis une anémie à 10 g/dl et ses transaminases étaient normales. Elle n'avait pas une immunodépression marquée car son taux de CD4 était à 349/mm³. L'indication du traitement a été motivée par l'infection opportuniste essentiellement. Le traitement mis en place a consisté en une trithérapie associant Crixivan®, Zérit® et Videx®, ainsi qu'une prophylaxie par Bactrim®. A trois semaines de traitement, devant un tableau d'ictère, nous avons mis en évidence une cytolysé hépatique avec des taux de transaminases proches de 10 fois la normale. La patiente est décédée dans un tableau d'insuffisance hépato-cellulaire peu avant la fin du premier mois de traitement. La deuxième patiente est décédée dans un tableau d'hépatite fulminante à la troisième semaine du traitement (encéphalopathie hépatique, ictère, importante cytolysé hépatique avec des taux supérieurs à 10 fois la normale). Cette patiente avait été hospitalisée devant la survenue d'une pneumopathie bactérienne franche lobaire aiguë. Son bilan biologique ne montrait aucune anomalie initialement, son profil immuno-virologique n'était pas connu. Le traitement initié a comporté la même trithérapie (Crixivan®, Zérit®, Videx®), là encore, le tableau d'hépatite est survenu après trois semaines de traitement. La troisième patiente n'avait pas de manifestations cliniques particulières hormis quelques micro-polyadénopathies. Son bilan biologique complet était normal en dehors d'une immunodépression (CD4 à 350/mm³) en décroissance rapide. Le traitement instauré a associé Rétrovir®, Epivir® et Viramune®, l'hépatite est survenue à la troisième semaine de traitement, la patiente n'est pas décédée et la guérison a été obtenue après quelques jours. Deux de trois patientes avaient une sérologie positive pour l'antigène HBS.

B. Syndrome de Lyell.

Une de nos patiente a présenté un syndrome de Lyell après l'instauration de son traitement ARV. Il s'agissait d'une patiente de 40 ans, sans antécédents particuliers, au stade C de l'infection à VIH. Son état général était bon avec un indice de Karnofski à 100% et un BMI à 22 kg/mm³. Son bilan biologique n'a pas noté d'anomalie lors de l'inclusion. Cette patiente était immunodéprimée avec un taux de CD4 inférieur à 200/mm³. Le traitement instauré à associé Combivir® et Viramune® ainsi qu'une prophylaxie des infections opportunistes. A un mois de traitement, la patiente a présenté un syndrome de Lyell franc, au delà de toute ressource thérapeutique. Les médicaments incriminés sur des critères d'imputabilité intrinsèque sont la Viramune® et le Bactrim®.

C. Troubles digestifs

10 patients présentaient des troubles digestifs à types de nausées, vomissements, douleurs abdominales. Il y avait 6 femmes et 4 hommes, leur moyenne d'âge était de 40 ans pour les femmes et 46 ans pour les hommes. Cinq d'entre eux étaient du stade C, quatre du stade B et un du stade A. Ils avaient un bon état général à l'inclusion avec un indice de Karnofsky à 90 % ou 100%. Leur BMI était en moyenne de 18,1 pour les hommes et de 20,3 pour les femmes. A l'examen, un patient présentait des lésions de Kaposi avec des paresthésies, un autre présentait une pneumopathie tuberculeuse et le reste ne présentait aucune anomalie. Dans l'ensemble, ils présentaient une légère anémie avec un taux d'hémoglobine de 10,3g/d. En moyenne. Les autres examens biologiques usuels sont normaux. Leur taux de CD4 était de 155/mm³ en moyenne avec une charge virale à 12500 /ml en moyenne. Trois d'entre eux prenaient du Combivir® et du Crixivan et le reste prenaient du Zérit®, du Videx® et du Crixivan®.

3.3.7 Observance du traitement

Elle a été bonne dans l'ensemble avec 100 patients sur 116 (86%) qui prenaient plus de 90% des comprimés qui leur étaient prescrits. L'observance a été mauvaise (prise inférieure à 80% des comprimés) pour 8 patients. Les raisons trouvées pour cette inobservance sont les oubliers et les troubles digestifs. Les patients qui oubliaient leur traitement (5 cas) étaient en général des personnes voyageant beaucoup en raison de leur activité professionnelle. Seulement trois patients sur les 10 qui présentaient des troubles digestifs ont dû arrêter leur traitement en raison de ces troubles.

3.3.8 Décisions thérapeutiques

Cent huit patients ont continué leur traitement sans changement (93%). Pour 2 patients, un changement a dû être effectué dans la thérapeutique. Pour le premier, le Crixivan est remplacé par le Stocrin à cause des troubles digestifs, pour le second, l'Efavirenz est remplacé par le Crixivan (à la découverte d'une infection VIH 2 au lieu de VIH 1).

Pour 6 patients on a dû interrompre le traitement pour d'autres raisons médicales, il s'agissait des patients qui avaient présenté les effets secondaires graves (hépatites et syndrome de Lyell), ainsi que deux patients qui ont présenté une anémie inférieure à 8 g/dl alors qu'ils étaient traité par Rétrovir®. Par ailleurs, un patient a montré des vomissements incoercibles nécessitant l'arrêt du traitement.

Les traitements associés comportaient du cotrimoxazole pour 105 patients (91%) à but préventif des infections opportunistes et 10 patients (9%) continuaient toujours à prendre un traitement anti-tuberculeux. De l'aciclovir en gel et du fluconazole ont été prescrit respectivement chez 4 et 3 patients qui présentaient un herpès labial et une candidose orale.

3.4 Evaluation des patients après 6 mois de traitement (M 6)

3.4.1 Devenir des patients

Sur les 116 patients vus à M1, après 6 mois de traitement, 7 patients ont été perdus de vue et 10 autres sont décédés :

- Hépatites fulminantes : 1 cas ;
- Diarrhée chronique avec fièvre au long cours et altération de l'état général : 2 cas ;
- Anémie sévère : 4 cas ;
- Candidose digestive et altération de l'état général avec fièvre : 2 cas
- Inconnue : 1 cas.

Donc 99 patients sont évaluables à M6 (soit 78 %).

3.4.2 Etat général

L'état général est bon pour 96 patients et moyen pour 3. On constate par ailleurs une stabilité du BMI pour les patients, avec un léger gain de $1,4 \text{ kg/m}^2$. Le tableau XX compare les BMI entre l'inclusion et à 6 mois. .

Tableau XX - Comparaison du BMI à l'entrée et après 6 mois de traitement par le test T de student par appariement.

Paramètres	Effectif	Moyenne	Ecart type	Différence de moyenne	p
BMI entrée	96	20,2	3,7	-1,4	<0,001
BMI à 6 mois	96	21,6	3,7		

3.4.3 Examen clinique au 6^{ème} mois.

Pour cinquante patients, l'examen clinique était normal au 6^{ème} mois de traitement. Vingt et un patients présentaient toujours des micro ou macropolyadénopathies mais le nombre de patients qui en avait diminué de façon significative. Parmi les autres infections

opportunistes, sept et huit pour cent des patients avaient toujours un herpès ou une candidose (Tableau XXI).

Tableau XXI - Comparaison des signes clinique à J0, M1 et M6.

Examen	Entrée	1 mois	6 mois
Normal	26 (15 %)	33 (21 %)	50 (51 %)
Herpès génital et/ou anal	16 (9 %)	11 (7 %)	7 (7 %)
Candidose buccale	36 (20 %)	18 (11 %)	8 (8 %)
Candidose génitale	1 (1 %)	0	0
Micro ou macropolyadénopathie	35 (20 %)	43 (27 %)	21 (21 %)
Tuberculose pulmonaire ou ganglionnaire	10 (6 %)	5 (3 %)	0
Paresthésie	7 (6 %)	6 (4 %)	6 (6 %)

3.4.4 Nouvelles infections opportunistes

Treize patients ont révélés une nouvelle infection opportuniste (13%) entre le 1^{er} et le 6^{ème} mois de traitement. Ces infections étaient :

- ✓ Candidose buccale : 6 cas (46 %)
- ✓ Herpès génital ou anal : 4 cas (6 %)
- ✓ Herpès bucco nasal : 1 cas (8 %)
- ✓ Zona : 2 cas (15 %)

3.4.5 Examens biologiques

3.4.5.1 Examens biologiques usuels

Les valeurs moyennes des examens biologiques sont reportées dans le tableau XXII. Le VGM moyen est passé de 88 fl à 100 fl, de façon significative. La tendance observée au premier mois se confirme, quelque soit les traitements mis en place, les patients ont vu

apparaître une macrocytose. Les taux des différentes lignées sanguines, de créatinine et de transaminases n'ont pas été modifiés significativement avec l'introduction du traitement ARV.

Tableau XXII : Les valeurs biologiques après 6 mois de traitement (N= Limite supérieure de la normale).

Paramètres	Moyenne	Ecart type
Hémoglobine	11,6 g/dl	1,3
VGM	100 fl	12
Leucocytes	4906 /mm ³	1401/mm ³
PNN	2305 /mm ³	1033 /mm ³
Lymphocytes	1867 /mm ³	681/mm ³
Plaquettes	261510 /mm ³	78904 /mm ³
Créatininémie	10 mg/l	2,5 mg/l
ASAT	1,1 N	0,3
ALAT	1 N	0,6

3.4.5.2 Evaluation immuno-virologique

Le taux moyen de CD4 a été augmenté de 117,7/ml avec une différence significative par rapport à l'initiation du traitement. Il est à 273/mm³. De même, la charge virale a diminuée de 219000 copies/ml de manière significative. Elles est à 3524 copies /ml. Dans la figure 5 nous comparons l'évolution du taux de CD4 entre J0 et M6.

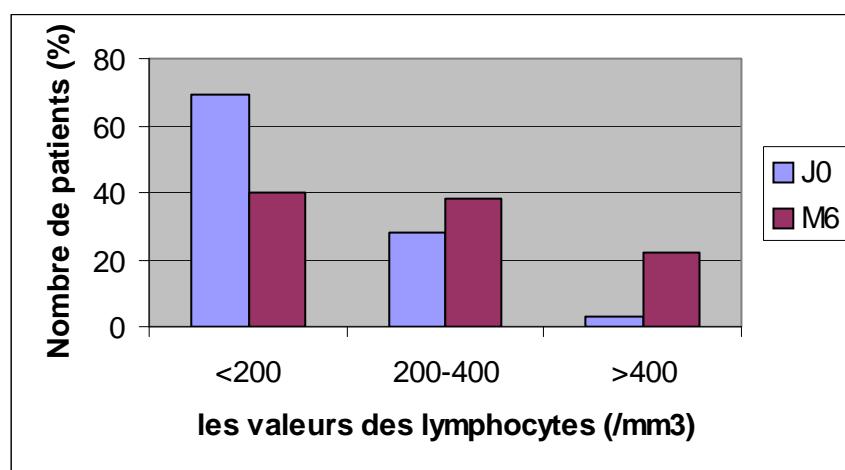


Figure 5 - Comparaison des taux de lymphocytes CD4 à J0 et M6.

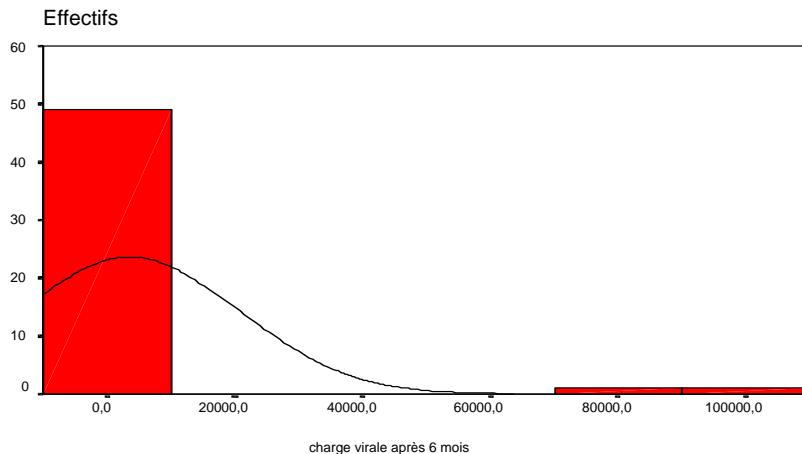


Figure 6 - Courbe de la répartition de la charge virale après 6 mois de traitement.

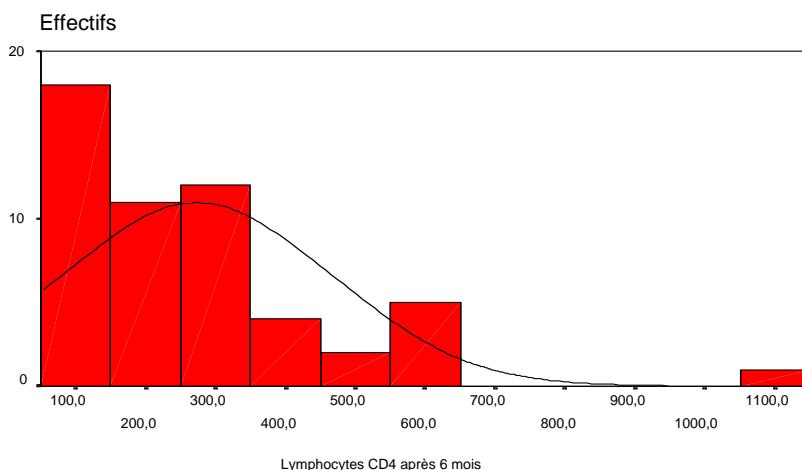


Figure 7 - Répartition des patients selon le taux des lymphocytes CD4 après 6 mois.

3.4.6 Tolérance

3.4.6.1 Effets secondaires principaux

Les principaux effets secondaires sont identiques à ceux présentés au 1^{er} mois. Il s'agit de troubles digestifs pour 14% des patients essentiellement qui n'ont pas nécessité de changement de thérapeutique. Des neuropathies périphériques sont survenues chez 7 (9%) de nos patients. Selon des critères d'imputabilité intrinsèque, ces neuropathies ont été rapportées aux prises médicamenteuses sans qu'une origine autre et notamment virale (VIH) ne puisse être formellement écartée.

3.4.6.2 Hépatites médicamenteuses

Trois cas d'hépatites médicamenteuses sont survenues après le troisième mois de traitement. Deux hommes de 46 et 54 ans ont présenté à peu près le même tableau clinique. Il s'agissait de patient avec un état général altéré avec un indice de Karnofski à 80% et un BMI aux environ de 17 kg/m^2 . L'examen clinique retrouvait des micropolyadénopathies pour les deux, un patient ayant aussi une candidose oesophagienne, l'autre ayant une neuropathie des membres inférieurs. Leur bilan biologique initial était normal et notamment les taux de transaminases mais ils présentaient une immunodépression sévère avec des taux de CD4 respectivement à 22 et $34/\text{mm}^3$, leurs charges virales étaient élevées à 150 000 copies/ml. Tous les deux avaient une antigénémie HbS positive. A trois mois de traitement, une élévation des transaminases à près de dix fois la normale a été constatée, impliquant un arrêt de toute thérapeutique médicamenteuse. Après quelques semaines d'arrêt de traitement, les transaminases sont revenues à la normale.

Le troisième patient était un homme de 39 ans, au stade C3 de l'infection. Son état général était altéré avec un indice de Karnofski à 80% et un BMI à 15 kg/m^2 . Il présentait depuis son inclusion une tuberculose pulmonaire et ganglionnaire qui était traitée par une quadrithérapie conventionnelle associant Isoniazide, Rifampicine, Ethambutol et Pyrilène. Initialement, le bilan biologique montrait une élévation des transaminases à 3 fois la valeur normale, son taux de CD4 était à $154/\text{mm}^3$, sa charge virale à 103 000 copies/ml. Le patient était traité par une bithérapie associant Zérit® et Videx®. Il est décédé d'hépatite fulminante au quatrième mois de traitement.

3.4.6.3 Neuropathies périphériques

Les patients qui ont fait les neuropathies périphériques étaient au nombre de 7, dont deux femmes, tous infectés par le VIH-1. La moyenne d'âge pour les hommes est de 36 ans, les femmes avaient 49 et 52 ans.

Ils étaient tous du stade C de la classification CDC . Six d'entre eux avaient un bon état général avec un indice de Karnofsky à 90 ou 100%. La BMI était de 19 et 17,3 Kg./m² pour les deux femmes et de 19,2 en moyenne pour les hommes. La biologie, a montré une légère anémie avec une moyenne d'hémoglobine à 10,4.Les transaminases sont normales ainsi que la créatinine, leur CD4 était en moyenne de 160/mm³ à l'inclusion avec une charge virale à 230 000 copies/ml. Six d'entre eux étaient sous trithérapie avec Crixivan® + Videx® et Zerit ® et un seul était sous bithérapie avec Zerit ® et Videx ®. Il n'y avait aucun traitement antituberculeux

3.4.7 Observance

L'observance thérapeutique est restée bonne pour 90% des malades. Seulement huit patients ont une observance moyenne en raison d'oublis. Les causes de ces oublis étaient encore les voyages ou les prises de médicaments traditionnels à la place du traitement prescrit.

3.4.8 Décisions thérapeutiques

Les traitements associés au traitement ARV étaient au 6^{ème} mois essentiellement la prophylaxie des infections opportunistes. Quatre vingt sept patients (88%) prennent du cotrimoxazole. Par contre, les patients prenant un traitement antituberculeux ne sont plus que quatre.

Ainsi pour 94 % patients, le traitement a été poursuivi sans changement et seulement trois patients ont du arrêter en raison des effets secondaires graves (hépatites médicamenteuses).

3.5 Synthèse du suivi à 6 mois

3.5.1 Patients

Après 6 mois de suivi, 99 patients sont toujours présents dans notre cohorte. Sur les 127 patients initiaux, 15 sont décédés (5 au premier mois et 10 entre le premier et le sixième mois) et 13 ont été perdus de vue.

Les causes de décès de nos patients lors des six premiers mois sont assez stéréotypées. Pour une grande majorité les patients ont présenté une altération de l'état général franche, souvent associée à des troubles digestifs à type de diarrhée chronique. On note par ailleurs une cryptosporidiose ainsi qu'une septicémie à *Klebsiella pneumoniae*. Les patients décédés lors du premier mois avaient un état général moins bon que les autres patients.

3.5.2 Efficacité du traitement

Selon nos critères nous avons pu mettre en évidence une efficacité clinique et biologique du traitement.

3.5.2.1 Point de vue clinique

L'état général des patients est globalement amélioré sur la période étudiée. Partant d'un indice de Karnofski supérieur à 90% pour 77% des patients (sur 127), nous arrivons au 6^{ème} mois à 97% (sur 96). Le BMI de nos patients a légèrement augmenté sur la même période.

Les examens cliniques pratiqués aux différents points d'observation de notre étude ont retrouvé, en général les mêmes anomalies. Cependant, la fréquence des infections opportunistes a franchement diminué (on observe à l'inclusion 10 patients avec une infection opportuniste grave à l'inclusion puis aucune à 6 mois). Il est à noter que cette diminution est liée aux décès des patients les plus graves ou à la guérison des autres.

De plus, il est à signaler que les infections opportunistes simples (herpès labial, candidose orale ou vaginale) ont diminué de façon importante aussi.

Le taux de neuropathies périphériques est resté stable.

3.5.2.2 Point de vue biologique

Globalement, l'influence du traitement sur les données biologiques a été marquée par une augmentation du taux d'hémoglobine (11,6 g/dl à 6 mois) de façon significative, avec apparition d'une macrocytose (VGM de 100 fl à 6 mois). Le taux de leucocyte a augmenté passant à 4900/mm³. Les autres valeurs biologiques n'ont pas été modifiées et notamment le taux de plaquettes, de transaminases ou de créatinine.

L'efficacité du traitement à particulièrement été perçue par l'augmentation très nette du taux de CD4, atteignant des valeurs importantes de 273/mm³ en moyenne, ainsi que par la diminution de la charge virale à des taux minimes (à 6 mois, 49 patients ont une charge virale indétectable). Par ailleurs, à 6 mois 22 patients déjà ont un taux de CD4 supérieur à 400/mm³.

3.5.3 Tolérance du traitement

Les principaux effets secondaires ont été digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales) chez des patients qui prenaient à peu près tous la même trithérapie associant Videx®, Zérit® et Crixivan®. Sept cas de neuropathies périphériques ont été rapportés (patients qui prenaient du Zérit®); à 6 mois de traitement on ne note pas de lipodystrophie.

Parmi les effets secondaires graves, nous avons observé un cas de syndrome de Lyell mortel avant un mois de traitement ; ce patient prenait de la névirapine et du cotrimoxazole qui peuvent être tous les 2 responsables de cette réaction cutanée grave.

Un nombre important d'hépatites médicamenteuses a été noté. Avant la fin du premier mois de traitement, trois cas d'hépatites dont deux mortelles sont survenues, et avant la fin du sixième mois de traitement, trois nouveaux cas d'hépatites sont apparus dont un cas mortel. Tous ces patients sauf un prenaient un traitement par Videx®, Zérit® et Crixivan®.

Hormis les cas d'hépatites médicamenteuses qui ont toutes entraîné une cytolysé hépatique, la tolérance biologique a été bonne. Quelques modifications biologiques ont été

retrouvées comme une augmentation du taux d'hémoglobine ou une macrocytose. Cette macrocytose constitue pour certain un marqueur de la prise médicamenteuse.

3.5.4 Observance du traitement

D'une façon générale, l'observance du traitement est bonne (seulement 8 patients ont une mauvaise observance au premier mois) avec une tendance à l'amélioration au fil du temps (à 6 mois, 90% des patients sont observants). Les patients les moins observants sont ceux qui avaient le plus d'effets secondaires, et notamment les troubles digestifs, ce qui a pu être corrigé par des changements de traitements ou par une psychothérapie. Les rares patients qui voyageaient beaucoup ont aussi eu quelques problèmes d'observance.

3.6 Evaluation des patients en 2003 (1^{er} juin)

3.6.1 Devenir des patients

3.6.1.1 Nombre de patients

En 2003, 104 patients sont toujours suivis et traités. En effet, 5 des 7 patients perdus de vue au sixième mois ont repris leur traitement. Ainsi, entre le 6^{ème} mois et 2003, 7 patients sont décédés, 8 ont été perdus de vue, et pour 89 patients, aucun événement remarquable n'est survenu. Donc 89 patients sont évaluables le 1 juin 2003 (Figure 8) et (tableau xxiii)

Les décès enregistrés entre le sixième mois et juin 2003 sont :

- ✓ Hépatites fulminantes : 1 cas
- ✓ Fièvre au long cours : 2 cas
- ✓ Coma fébrile : 1 cas
- ✓ Méningite tuberculeuse : 1 cas
- ✓ Inconnue : 2 cas

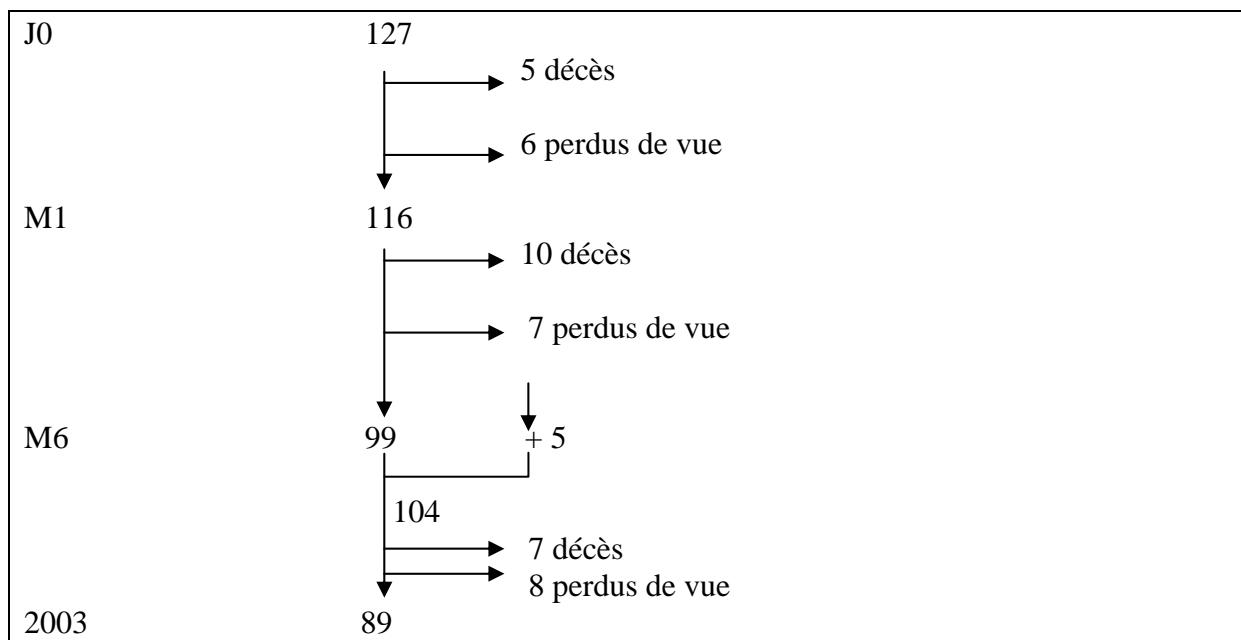


Figure 8 - Organigramme du devenir général des patients.

Tableau XXIII - Répartition des patients selon les évènements survenu au cours du suivi.

Les inclusions		De J0 à M1			De J0 à M6			De J0 à 2003		
Année	Nombre d'inclus	Décès	Perdus de vue	Suivi à M1	Décès	Perdus de vue	Suivi à M6	Décès	Perdus de vue	Suivi en 2003
1998	13 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	13 (100%)	1 (8%)	0 (0%)	12 (92%)	2 (15%)	0 (0%)	11 (85%)
1999	8 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	8 (100%)	1 (13%)	0 (0%)	7 (88%)	1 (13%)	2 (25%)	5 (63%)
2000	13 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	13 (100%)	1 (8%)	0 (0%)	12 (92%)	2 (15%)	2 (1%)	9 (69%)
2001	55 (100%)	1 (2%)	3 (5%)	51 (93%)	5 (9%)	4 (7%)	46 (83%)	10 (18%)	4 (7%)	41 (75%)
2002	38 (100%)	4 (11%)	3 (8%)	31 (82%)	7 (18%)	4 (11%)	27 (71%)	7 (18%)	8 (21%)	23 (82%)
Total	127 (100%)	5 (4%)	6 (5%)	116 (91%)	15 (12%)	8 (6%)	46 (36%)	22 (17%)	16 (13%)	89 (70%)

3.6.1.2 Durée du traitement pris

Parmi nos patients, en 2003, 46% prennent un traitement antirétroviral depuis plus de 2 ans et 26% depuis moins de 1 an. Cependant, dans 91% des cas (soit pour 81 patients sur

89), le traitement n'a pas été modifié ; pour seulement 8 patients (9%), il a du être modifié une fois ou deux en raison d'effets secondaires.

3.6.2 Examen clinique des patients

L'état général de nos patients est toujours bon en 2003 avec un index de Karnofski à au moins 90% pour tous les patients.

3.6.2.1 Examen clinique

L'examen clinique pratiqué chez les patients n'a retrouvé aucune anomalie dans 88% des cas (78 patients). Seulement 4 cas d'herpès génital ou 2 cas de candidose orale sont notés ainsi qu'un zona intercostal simple. Par ailleurs on voit apparaître 4 cas de lipodystrophie.

3.6.2.2 Infections opportunistes

Neuf patients ont fait une infection opportuniste sous traitement antirétroviral. Ces infections sont celles notées dans l'examen clinique (herpès génital ou candidose orale), ainsi qu'une tuberculose pulmonaire (le patient avait un taux de CD4 à et son état général était bon).

3.6.3 Examens biologiques

3.6.3.1 Examens biologiques usuels

L'évolution des paramètres biologiques usuels en 2003 est favorable. Seulement 18 patients présentent une anémie et 66 ont plus de 12 g/dl d'hémoglobine. Le taux moyen d'hémoglobine est passé de 10,9 g/dl à l'inclusion à 12,5g/dl en 2003 de façon significative. Le VGM a augmenté de 17fl en moyenne durant la période considérée.

Dans le même temps, l'augmentation significative du taux de lymphocytes est à noter, passant en moyenne de 1559 /mm³ à l'inclusion à 2564/mm³ en 2003.

Par ailleurs, la tolérance biologique du traitement a été bonne car les autres valeurs biologiques n'ont pas été modifiées de façon significative (taux de plaquettes, taux de transaminases, taux de créatininémie). (Tableau XXIV).

Tableau XXIV - Les valeurs biologique à J₀ et en 2003.

Paramètres	Effectif	Moyenne	Ecart type	Différence de moyenne	p
Hb entrée Hb 2003 (g/dl)	84	10,9 12,5	1,5 1,1	1,6	<0,001
VGM entrée VGM 2003 (fl)	84	89 106	9 9	17	0,0001
Lymphocytes entrée Lymphocytes 2003 (/mm ³)	84	1559 2564	940 1545	-1000	0,01
Plaquettes entrée Plaquettes 2003 (/mm ³)	84	245076 268523	116748 66672	23447	0,079
ASAT entrée ASAT 2003 (N)	84	1,1 1	0,2 0,2	0,1	0,058
ALAT entrée ALAT 2003	84	1 1	0,1 0,1	0	0,149
Créatinine entrée Créatinine 2003 (mg/l)	84	11 10	3,5 2,1	1	0,118

3.6.3.2 Données immuno-virologiques

L'évolution de la charge virale et du taux de CD4 est tout à fait favorable. La moyenne des CD4 est passée de 156/mm³ à 399/mm³, soit une différence de 243/mm³, entraînant une restauration immunitaire quasi complète. De la même façon la charge virale a diminué de façon significative. Soixante et un patients ont une charge virale indétectable en 2003 (soit 85% des patients) (Figures 9 et 10).

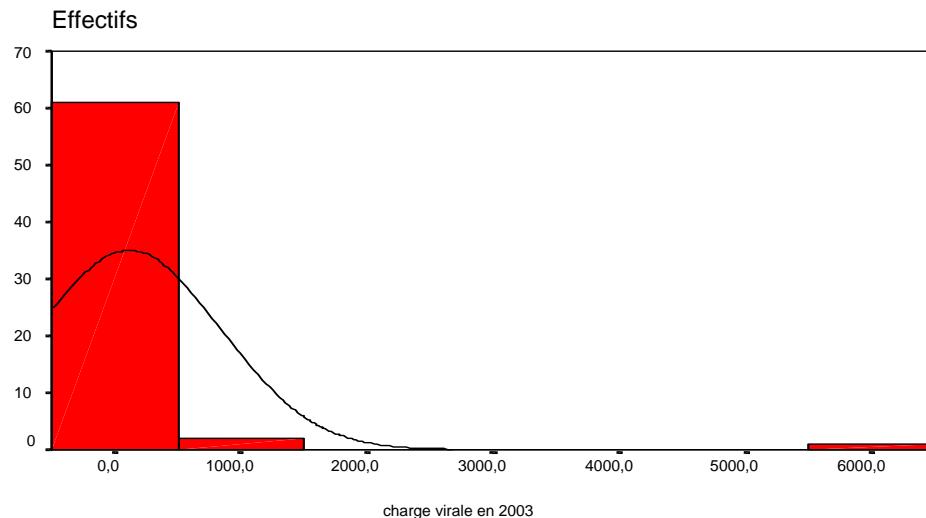


Figure 9 - Courbe de la charge virale en 2003.

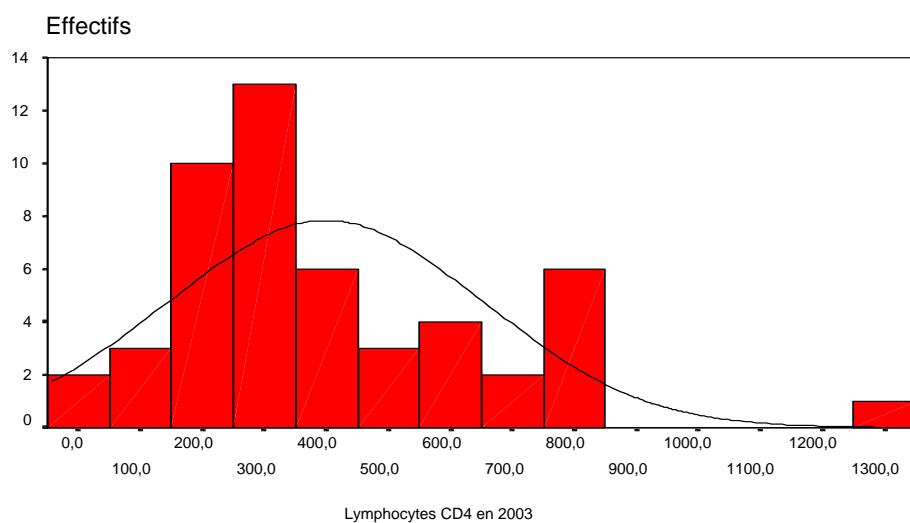


Figure 10 - Taux de lymphocytes CD4 en 2003.

3.6.4 Tolérance

Les effets secondaires déplorés restent les mêmes avec une prédominance de neuropathies périphériques (10 patients), de lipodystrophies (6 patients) et toujours de troubles digestifs (3 patients). Seulement un patient a présenté après six mois une hépatite médicamenteuse, sous Névirapine. Ce patient était un homme âgé de 54 ans au stade C2 de l'infection. Il présentait un état général altéré à l'inclusion avec 80% d'indice de Karnofski et un BMI à $15\text{kg}/\text{m}^2$. Ce patient avait un taux de CD4 à $200/\text{mm}^3$ à l'inclusion. Il a présenté une

hépatite médicamenteuse après l'introduction d'une quadrithérapie anti-tuberculeuse. Par ailleurs son antigénémie HbS était positive. Ce patient était traité auparavant par Zérit®, Videx® et Crixivan®. Il est décédé.

3.6.5 Observance

L'observance du traitement est toujours très bonne en 2003. Quatre-vingt cinq patients (95 ,5%) prennent leur traitement correctement.

CHAPITRE 3

DISCUSSION

Chapitre 3

Discussion

1 Population étudiée

1.1 Méthodologie

Cette étude est une étude rétrospective avec recueil prospectif de données. Elle a été réalisée sur un échantillon de 127 patients recevant tous un traitement antirétroviral, à l'Hôpital Principal de Dakar, dans le cadre de l'ISAARV. Tous les patients de cet échantillon étaient « naïfs » de tout traitement antirétroviral à l'inclusion.

Cette étude se rapproche dans ses objectifs des premières études de l'ISAARV et notamment de la cohorte suivie lors d'une étude prospective entre août 1999 et février 2001. Il s'agissait d'étudier l'efficacité et la tolérance du traitement dans un des centres de prise en charge des patients VIH, au sein de l'ISAARV et ainsi confirmer le bien fondé de l'accession aux multithérapies des personnes vivant avec le VIH au Sénégal. En raison du petit effectif de notre population nous avons pu regarder dans le détail les différents paramètres étudiés. Les critères d'inclusion de nos patients correspondaient exactement aux recommandations de mise sous traitement de l'ISAARV, proches des recommandations internationales [41] .

1.2 Données démographiques.

La durée de suivi varie entre 1 et 55 mois avec une médiane de 18 mois. Cette durée d'étude se rapproche de celle de l'ISAARV avec un suivi médian de 23mois[7] et de celle de Seyler en Côte d'Ivoire avec un suivi médian de 17 mois [83] .

La population était composée majoritairement d'hommes (55%) avec un sex ratio de 1,23, les enfants n'étaient pas inclus. La proportion d'hommes et de femmes retrouvée dans la littérature est proche de la notre : Seyler avait plus de femmes que d'hommes (61%) dans sa cohorte [83] ; au Sénégal, en 2002, dans la publication de l'ISAARV, il y avait 51 % de femmes [7]. Dans la méta-analyse de 13 cohortes de Egger, regroupant des pays d'Europe et d'Amérique du nord, il y avait une proportion plus importante d'hommes (79%) [35].

L'âge moyen de nos patients était de 41 ans. La médiane est également de 41 ans. Quatre-vingt trois pour cent de notre population avaient entre 20 et 49 ans, ils représentent la population la plus active économiquement. Ces résultats se rapprochent de ceux de Sokhna, en 2001 [84]. Dans les autres publications, nous retrouvons, pour l'ISAARV en 2002, une médiane de 39 ans [41], pour Seyler en 2003 une médiane de 36 ans [83], et pour Egger en 2003, 84% des patients avaient entre 16 et 49 ans [35].

Les wolofs et les peuhls sont les ethnies les plus représentées dans l'échantillon (67%) conformément à la répartition de la population sénégalaise. On trouve 7% d'étrangers (patients non sénégalais) qui bénéficient du traitement antirétroviral, il s'agissait de patients résidant sur le territoire du Sénégal et répondant ainsi aux critères d'inclusion.

Un peu moins de la moitié de nos patients (49%) travaillaient dans le secteur formel (public ou privé). Notre population était particulière par l'importance du nombre de patients fonctionnaires ou salariés, en rapport avec le recrutement particulier de notre hôpital. Cette population ne reflète pas celle du Sénégal ni les conditions socio-économiques de la population générale plus défavorables, le taux de pauvreté atteint en 2001 65% au Sénégal, le PIB moyen par habitant est de 545 dollars américain entre 1996 et 1998 [79]. Pour ces raisons économiques, le programme de l'ISAARV permettait aux patients de ne payer qu'une partie seulement de leur traitement. Ainsi, en 2003, 70% de nos patients bénéficiaient du traitement antirétroviral gratuitement et 22% seulement participaient à hauteur de 5000 Fcfa.

Aujourd’hui, en 2004, il est à signaler que le traitement est gratuit pour tous et accessible sans conditions de ressources.

1.3 Statut VIH

La plupart des patients (77%) étaient sévèrement immunodéprimés en stade sida C (selon la classification CDC d’Atlanta), lors de leur inclusion dans notre étude. Ce résultat se rapproche de celui de l’ISAARV[7], avec 65% des patients en stade sida. Diop, dans les résultats de sa thèse, avait trouvé 46% [33]. Dans les cohortes d’Egger, seulement 19% des patients étaient du stade C [35], révélant un meilleur état général des patients mis sous traitement antirétroviral dans les pays du Nord. Nos patients ont commencé tardivement leur traitement par rapport aux pays du Nord.

Les antécédents d’affections opportunistes les plus fréquemment retrouvés ont été les candidoses (50%) et la tuberculose pulmonaire et/ou ganglionnaire (28%). Sept pour cent de nos patients n’avaient présenté aucune affection opportuniste au moment de leur inclusion. Ces chiffres sont similaires à ceux observés par ailleurs, au Sénégal ou en Côte d’Ivoire [83].

Des différents types de VIH, le VIH-1 était celui le plus fréquemment retrouvé dans notre étude (90%), seulement 4% de patients étaient infectés à la fois par le VIH-1 et le VIH-2. La prédominance du VIH-1 dans notre étude reflète le profil virologique du VIH au Sénégal [70]. Diop, en 2001, dans les résultats de sa thèse, avait 80% de patient infectés par le VIH-1 et 6 % infectés à la fois par le VIH-1 et 2 [33]. Dans la cohorte de l’ISAARV, en 2002, 96% des patients étaient porteurs du VIH-1 et 4% à la fois du VIH-1 et 2 [7]. Cette répartition virologique est particulière aux pays de l’Afrique de l’Ouest ; en Côte d’Ivoire, Coulibaly a retrouvé une prédominance du VIH-1 avec 95% des cas d’infection à VIH [26].

La proportion de patients infectés par le VIH 2 est bien moindre dans les pays du Nord et Egger n’a retrouvé que le VIH-1 dans ses cohortes [35].

1.4 Eléments cliniques

Le délai entre l'annonce de la séropositivité et la mise sous traitement antirétroviral est d'un an pour plus de la moitié de nos patients (52 %) et de 4 ans ou plus pour 9 % d'entre eux. Seyler, en Côte d'Ivoire, a trouvé une médiane 17 mois entre l'annonce de la séropositivité et la mise sous traitement [83].

A l'inclusion, 77 % de nos patients avaient un bon état général avec un indice de Karnofsky au moins à 90 %. L'indice de masse corporel était en moyenne de 20 kg/m², variant entre 12,4 et 33,13 kg/m² avec une médiane de 20. Le bon état général de nos patients est expliqué par la nécessité de répondre aux critères de l'ISAARV pour l'instauration du traitement. Dans la cohorte de l'ISAARV, en 2002, 86 % des patients avaient un indice de Karnofsky à 90 % ou 100 %. La médiane de l'indice de masse corporelle était de 20,1 kg/m² [7].

En Côte d'Ivoire, même si les critères de sélection étaient différents, Seyler a trouvé une médiane de BMI à 20,1 kg/m², résultats proches de ceux de l'ISAARV[83]. Les recommandations de Dakar pour la mise en place de traitements ouvrent plus l'accès des médicaments à des patients en moins bon état général [7].

Lors de l'examen clinique, peu de signes sont retrouvés, une candidose buccale dans 28 % des cas, des micro ou macropolyadénopathies dans 28 % des cas, un prurigo dans 16% des cas. Ces manifestations cliniques sont identiques à celles retrouvées dans la littérature, sur les populations africaines [63].

1.5 Eléments biologiques

Les données biologiques observées à l'initiation du traitement ne montraient pas d'anomalie majeure. Une anémie était fréquente, le taux d'hémoglobine était en moyenne de 10,8 g/dl (variant entre 8 et 15,3 g/dl et avec une médiane de 10,8 g/dl). Nous avons

pratiquement le même résultat que la cohorte de l'ISAARV[7], dont la médiane était de 10,6 g/dl. Quarante pour cent de nos patient avaient une normocytose. Le taux moyen des leucocytes était 4913/mm³, le taux de plaquettes était normal en moyenne.

La plupart de nos patients (89 %) avaient une créatininémie normale et aucune atteinte hépatique n'était notée. Cependant, la recherche de l'antigène HBs a été positive chez 7 % de nos patients. Cette co-infection est très fréquente, mais alors que 5% de la population mondiale est infectée par le virus de l'hépatite B, la prévalence est dix fois plus élevée en cas d'infection par le VIH. Ainsi nous avons été surpris par le faible taux de séro-prévalence de l'infection à VHB de notre population [64].

Pour ce qui est du statut immuno-virologique, la grande majorité (69 %) avaient une immunodépression franche avec un taux de CD4+ inférieur à 200/mm³. Cinquante sept pour cent des patients avaient une charge virale très élevée, supérieure à 100000 copies d'ARN/ml. Ainsi, à l'inclusion, nos patients présentaient un profil immuno-virologique comparable à ceux de la cohorte ISAARV [7]. Diop, dans les résultats de sa thèse en 2001, a trouvé une moyenne de CD4 de 145,5/mm³ [33]. L'ISAARV, dans ses études sur l'efficacité et la tolérance du traitement antirétroviral, a trouvé une médiane de 124 /mm³ pour les CD4+[7], en Côte d'Ivoire, Seyler a retrouvé une médiane de 135/mm³[83]. Il est à noter que dans les cohortes de Egger, 58% des patients avaient des lymphocytes T CD4 supérieurs à 200/mm³[35]. Ici, nous pouvons constater que nos patients avaient le même statut immunitaire qu'en Côte d'Ivoire et que les patients sont mis sous traitement pour un taux de CD4 moindre dans les pays du Nord. Au Brésil, dans l'étude de Carmody, 29% des patients ont un taux de CD4 inférieur à 200/mm³.

1.6 Traitements mis en place.

Quatre-vingt quinze pour cent des patients ont reçu une trithérapie (67% ont été sous 2 IN et 1 IP et 28% sous 2 IN et 1 INN). Seuls 5 % ont été sous une bithérapie comprenant 2

IN. Le traitement diffère des patients de la cohorte de l'ISAARV où 90% avaient reçu une trithérapie associant 2 IN et 1 IP, 2 % recevaient une trithérapie associant 2 IN et 1INN et 8 % étaient sous bithérapie [41]. En Côte d'Ivoire, dans la cohorte de Seyler, 74% des patients étaient sous 2 IN et 1 IP, 16% étaient sous 2 IN et 1 INN et 11% étaient sous bithérapie par 2 IN [83].

Les associations recommandées par la conférence d'experts de Dakar en 2000 sont un traitement efficace par trithérapie par 2 IN et 1 IP ou 2 IN et 1 INN [7]. Ces recommandations sont suivies par les recommandations de l'ISAARV.

En plus du traitement antirétroviral, 93 % de nos patients étaient sous prophylaxie par cotrimoxazole et 9 % sous traitement antituberculeux chiffres semblables aux données de la littérature.

2 L'efficacité du traitement

2.1 Réponse clinique

Après 6 mois de traitement, 97 % des patients (soit une augmentation de 21%) avaient un bon état général avec un indice de Karnofsky entre 90 et 100 %. De plus nous avons noté un gain de $1,4 \text{ kg/m}^2$ après six mois de traitement pour l'indice de masse corporelle avec une différence statistiquement significative ($p<0,001$). Cette tendance s'est confirmée par la suite, en l'an 2003, on a enregistré un gain de BMI de 2 kg/m^2 ($p<0,001$).

Pour la cohorte de l'ISAARV, l'indice de masse corporelle a augmenté de 1,1 après un an de traitement puis tendait à diminuer par la suite [7], nous n'avons pas observé ce phénomène étant donné l'évolution du BMI de nos patients en 2003. En Côte d'Ivoire, Seyler a enregistré un gain de $2,1 \text{ kg/m}^2$ après 2ans de traitement [83] .

A l'inclusion, 50 % des patients présentaient des affections opportunistes. Après un mois de traitement, seulement 14 % des patients présentaient des nouvelles affections

opportunistes, en sachant que les patients les plus graves étaient décédés. Et en l'an 2003, seuls 10 % des patients (contre 13% à 6 mois), présentaient de nouvelles affections opportunistes. On constate une diminution constante de l'incidence de nouvelles affections opportunistes. Dans les cohorte de Egger, seuls 2 % des patients ont développé des affections opportunistes dans les six mois de traitement [35] .

Des publications montrent qu'avec la reconstitution de l'immunité cellulaire, lorsqu'elle atteint un certain niveau (dans la pratique plus de 500 CD4/mm³), il existe à nouveau un contrôle « naturel » des maladies opportunistes [17,19,39,40,60,67] .

Les causes de décès de notre population avant le premier mois de traitement ont été une cause infectieuse (tuberculose pulmonaire) et une réaction médicamenteuse grave (hépatite fulminante, syndrome de Lyell). Les causes de décès du deuxième au sixième mois de traitement ont été infectieuses (septicémie, candidose), une anémie sévère ou un cas d'hépatite fulminante. Du septième mois jusqu'en l'an 2003, 7 patients sont décédés. Les patients décédés étaient tous au stade de sida à l'inclusion.

Dans la cohorte de l'ISAARV, on a enregistré dix-neuf décès (19,8 %) survenus essentiellement au cours de la première année [7]. Ici aussi, tous les patients décédés étaient au stade sida dès leur inclusion. Neuf patients sont décédés de cause infectieuse (septicémie, gastro-entérite, pneumopathie, paludisme, méningite tuberculeuse, infection à Mycobacterium avium, hépatite aiguë), 3 patients d'une altération de l'état général, 1 d'une pancytopénie et quatre de cause inconnue.

Dans les pays développés, Egger a enregistré seulement 152 décès (1 %) dans les six mois de traitement [35].

Globalement on observe ici le même pourcentage de décès que dans la cohorte de l'ISAARV. On a une mortalité plus élevée que dans les cohortes des pays du nord. Ceci peut

s'expliquer par le fait que beaucoup de patients étaient sévèrement immunodéprimés à l'inclusion.

Ainsi, la réponse clinique que nous avons obtenue par l'instauration du traitement est tout à fait favorable, avec une amélioration de l'état général, une augmentation du BMI et une diminution du taux d'infections opportunistes. Les patients les plus graves sont décédés peu de temps après l'instauration du traitement, mais il est à signaler que certaines causes de décès sont directement en rapport avec les traitements, comme un syndrome de Lyell ou des cas d'hépatites fulminantes.

2.2 Réponses virologique et immunologique

2.2.1 Réponse virologique

Après un mois de traitement, 27 patients sur les 77 qui ont bénéficié de la mesure de la charge virale (soit 38 %) avaient une charge virale indétectable. On note une baisse de la charge virale de 211604 copies d'ARN/ml ce qui est statistiquement significatif ($p<0,001$).

Après six mois de traitement, 43 patients, sur les 55 qui ont bénéficié d'une mesure de la charge virale (soit 81%), avaient une charge virale indétectable. La baisse de la charge virale de 219118 copies/ml est encore importante ($p<0,001$).

En l'an 2003, 61 patients, sur les 72 qui ont bénéficié d'une charge virale, avaient une charge virale indétectable. La baisse moyenne de la charge virale de 220192 copies/ml est très importante statistiquement ($p<0,001$). Ainsi, la baisse de la charge virale est constante durant toute la période de suivi. Ces résultats montrent une efficacité virologique très nette du traitement antirétroviral.

Dans les étude de l'ISAARV, après un mois de traitement, les deux tiers des patients avaient une charge virale plasmatique inférieure à 500 copies/ml (indétectable). Cette proportion a diminué au cours de la première année pour se stabiliser ensuite autour de la

moitié seulement. Nos résultats semblent légèrement supérieurs. Dès le premier mois du traitement, la réduction médiane de la charge virale de leur cohorte était de l'ordre de $2,3\log_{10}$ copies/ml. La réponse virologique semblait de moins en moins bonne pour certains patients [7].

En Côte d'Ivoire, après six mois de traitement, la charge virale a baissé de $2,8\log_{10}$. Dans la cohorte de Riou, en France, la charge virale a baissé de $1,1\log_{10}$ après un mois de traitement, de $2,1\log_{10}$ après six mois et de $3,2\log_{10}$ après dix huit mois [81]. Dans les cohortes de Egger, après six mois de traitement, 72 % des patients avaient une charge virale indétectable (inférieure à 500 copies/ml) [35].

Toutes ces études confirment l'importance en terme de baisse de la charge virale du traitement antirétroviral, que ce soit dans les pays développés [61,66,80,82,] ou dans les pays en développement (Tableau XXV) .

2.2.2 Réponse immunologique

Pour ce qui est de la sous-population des lymphocytes CD4+, après 6 mois de traitement, les résultats ont montré un gain de $118 \text{ CD4+}/\text{mm}^3$, ce qui est statistiquement très significatif ($p<0,001$). En l'an 2003, on a enregistré un gain de $243 \text{ CD4+}/\text{mm}^3$ qui est statistiquement toujours important ($p=0,001$). On enregistre donc un gain constant du taux de lymphocytes CD4+. Ces résultats montrent une efficacité immunologique du traitement antirétroviral. Dans la cohorte de l'ISAARV, les lymphocytes T CD4 étaient significativement plus élevés qu'à l'inclusion dès le sixième mois et ont augmenté ensuite régulièrement [7]. On a observé les mêmes tendances avec les études de Seyler [83], en Côte d'Ivoire. Dans la cohorte de Riou [81], les lymphocytes CD4 ont augmenté de $115/\text{mm}^3$ après 4 mois de traitement, de $103/\text{mm}^3$ après six mois, et de $152/\text{mm}^3$ après dix-huit mois.

On note également une augmentation régulière du taux des lymphocytes durant toute la période de suivi.

Ainsi, les résultats immunologiques et virologiques observés dans notre étude sont comparables à ceux des premiers études de l'ISAARV [7,58] et à ceux des pays occidentaux [21,23,24,35, 36,42,43,49,]. Les résultats immuno-virologiques de quelques cohortes sont présentés dans le Tableau XXV

Tableau XXV - Comparaison de nos résultats avec ceux des autres pays.

	Résultats de notre étude :	Sénégal. ISAARV[41]	Côte d'Ivoire : Seyler et al. [65]	France : Riou et al.[73]
Charge virale après six mois de traitement	-219118 copies/ml	-2,1log(10) copies /ml(à 1 mois)	-2,8log(10)	-2,1log(10)
CD4+ après six mois de traitement	+117/mm ³	+ 88 /mm ³	+ 80/mm ³	+103/mm ³

3 Observance du traitement.

Il a été plusieurs fois rappelé les difficultés de l'observance du traitement antirétroviral dans les pays en développement [5,9,25,30,41,85,86].

Après un mois de traitement 86 % des patients prenaient 90 % de leur traitement ou plus et 7 % étaient mauvais observants. Après six mois de traitement, ces chiffres étaient stables. Par contre, à l'évaluation de 2003, 99 % des patients prenaient plus de 90 % de leur traitement et seulement 1 % avait une mauvaise observance. Ces résultats sont très encourageants pour nous inciter à poursuivre les traitements antirétroviraux en Afrique.

Les chiffres sont encore une fois proches de la cohorte de l'ISAARV, 72 % des patients avaient une observance mensuelle de 100 %, 17,7 % des patients entre 76 et 99 %, 3,4 % des patients entre 26 et 75 % et 6,9 % entre 0 et 25 %. Mais l'observance a eu tendance à diminuer au cours du suivi ce que nous n'avons pas observé [7,58] .

Ce haut niveau d'observance est aussi proche des cohortes suivies en pays développés [1,2,18]. Les motifs d'inobservance rapportés sont le déplacement, ainsi qu'au début de l'initiative, le coût des traitements. Les autres causes avancées par les patients sont la survenue d'effets secondaires ou un problème de santé, des oubliers, l'endormissement ou le

sommeil. L'indinavir était la molécule la plus souvent impliquée dans les problèmes d'observance en raison des troubles digestifs qui étaient rapportés par les patients.

Cependant, les résultats de différentes études sur l'observance des traitements antirétroviraux en Afrique montrent une forte capacité d'adhésion des patients vivant avec le VIH-SIDA [41,63,82-84]. Les traitements simplifiés, la prise en charge financière, le suivi attentif des patients doivent permettre de maintenir cette observance à un bon niveau.

4 Tolérance du traitement.

4.1 Effets indésirables.

Au cours du premier mois du traitement, 14 % de nos patients ont présenté des effets indésirables dont les plus fréquemment rencontrés ont été les troubles digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales et diarrhée), souvent d'intensité modérée et les hépatites cytolytiques d'intensité grave. Ces hépatites sont survenues chez des patients qui avaient les transaminases normales à l'inclusion et dont la recherche de l'antigène HbS était négative. Ces effets indésirables ont surtout été observés avec la prise de l'Indinavir (Crixivan), ils sont classiquement rapportés pour cette molécule [48,89].

Du deuxième au sixième mois, 27 % de nos patients ont présenté des effets indésirables dont les plus fréquents étaient encore les troubles digestifs d'intensité modérée et les neuropathies périphériques. Trois patients ont fait des hépatites cytolytiques d'intensité grave. Trois de ces patients étaient porteurs de l'antigène HbS. Tous les Trois patients avaient des transaminases normales à l'inclusion et prenaient de l'Indinavir. Nous ne savons pas si ces hépatites sont dues aux médicaments antirétroviraux ou à une réactivation du virus HBV.

Du septième mois jusqu'en l'an 2003, 23 % de nos patients ont présenté des effets secondaires. Nous avons trouvé encore 10 cas de neuropathies périphériques, 6 cas (7 %) de

lipodystrophie d'intensité modérée, 3 cas (3 %) de troubles digestifs d'intensité modérée et 1 cas d'hépatite cytolytique d'intensité grave.

Notons que tous les patients qui ont fait des hépatites cytolytiques prenaient de l'indinavir et sur les 9 patients qui portaient l'antigène HbS, 3 ont fait des hépatites (33 %). L'attention doit être attirée sur les patients porteurs de l'antigène HbS et sous IP au cours du traitement antirétroviral .

La moitié des patients qui présentaient une lipodystrophie prenait de l'indinavir et l'autre moitié prenait de l'efavirenz. Les lipodystrophies sont classiquement décrites chez les patients prenant des antiprotéases. On estime que 50% des patients développent une lipodystrophie après un à deux ans d'exposition à une multithérapie comportant un IP.

Dans la cohorte de l'ISAARV, soixante-dix-neuf effets indésirables ont été observés chez 49% des patients [7]. Les trois quarts étaient d'ordre digestif (nausées, vomissements, diarrhée) mais on observait aussi notamment 8 cas de lipodystrophie, 4 cas d'hépatite, 2 cas d'anémie et 2 cas de lithiase urinaire chez le même patient. Nous constatons que nos patients ont présenté les mêmes effets secondaires et dans les mêmes proportions. Les mêmes genres d'effets secondaires sont rapportés par Seyler en Côte d'Ivoire [83].

4.2 Tolérance biologique.

Hormis la survenue de cas d'hépatites aiguës dont l'origine médicamenteuse ou virale est incertaine, la tolérance biologique du traitement a été bonne. L'hémoglobine a augmenté de 1 g/dl, après six mois, et de 1,6 g/dl, en l'an 2003 (différence statistiquement significative avec $p<0,001$). Par ailleurs, le VGM a augmenté de 12 fl après six mois, et de 17 fl en l'an 2003 ($p<0,001$). La moyenne de la créatininémie et celle des transaminases sont restées stables.

Globalement, le traitement antirétroviral est bien toléré sur le plan hématologique, rénal et hépatique.

5 Evaluation globale de l'effet du traitement antirétroviral

Cette étude réalisée sur un petit échantillon de 127 patients, sur une période allant de 1998 en l'an 2003, montre, globalement, une bonne efficacité du traitement antirétroviral, une bonne observance et une bonne tolérance.

Les réponses virologique, immunologique et clinique ont été comparables aux résultats des premières études de l'ISAARV, à ceux de la Côte d'Ivoire et à ceux des pays occidentaux [54,55,78,87,88, 89].

On a enregistré un bon niveau d'observance et les cas d'inobservance étaient liés principalement aux effets secondaires ou à l'oubli du traitement. Ce niveau d'observance reflète les résultats déjà publiés par l'ISAARV [1] et est comparable à celui des pays du Nord. Dans l'ensemble, le traitement antirétroviral est bien toléré sur le plan hématologique, rénal et hépatique. Les effets secondaires les plus fréquemment rencontrés sont les troubles digestifs d'intensité modérée et ont surtout été observés avec la prise de l'indinavir. On a également observé des cas d'hépatite d'intensité grave avec la prise de ces médicaments.

Cependant, malgré l'efficacité du traitement, la mortalité est restée élevée, entre le début du traitement et 2003, on a enregistré 22 décès sur 127 patients (soit 17 %). Tous les patients décédés étaient au stade sida dès leur inclusion.

Tableau XXVI – mécanisme des décès.

Période	VIH/SIDA	Traitement antirétroviral	Autres
M1	2	3	0
M6	4	5	1
2003	2	3	2
Total	8	11	3

CONCLUSION

Conclusion

L ‘infection à VIH/SIDA constitue une grave crise du développement pour l’Afrique subsaharienne, région la plus touchée du monde. Même si des programmes de prévention, de traitement et de prise en charge exceptionnellement efficaces devraient prendre effet immédiatement, l’ampleur de l’épidémie est telle que les conséquences humaines et socio-économiques se feront massivement sentir pendant des générations. On estime cependant à un pour cent seulement le nombre d’africains qui bénéficient du traitement antirétroviral dont ils ont besoin.

Le gouvernement sénégalais a développé depuis 1998 un programme d'accès aux traitements contre le sida intitulé l’Initiative Sénégalaise d’Accès aux médicaments AntiRétroviraux. L’Hôpital Principal de Dakar constitue l’un des sites de cette initiative d'accès aux antirétroviraux.

Nous avons entrepris ce travail pour faire une évaluation des traitements instaurés chez nos patients, depuis 1998 jusqu’en l’an 2003. Nous avons étudié, notamment, l’efficacité du traitement, sa tolérance et son observance.

Notre étude a porté sur un échantillon de 127 patients, tous suivis à l’Hôpital Principal de Dakar. Notre population comprenait plus d’hommes (55%) que de femmes avec un *sex ratio* de 1,23. La moyenne d’âge était de 41 ans et 83% des patients avaient entre 20 et 49 ans. La majorité de notre population d’étude (77%) était au stade SIDA à l’inclusion et seuls 5% étaient du stade A, le VIH-1 étant le virus le plus fréquemment retrouvé infectant 90% de nos patients. Seuls 5% des patients étaient infectés à la fois par le VIH-1 et le VIH-2. Les antécédents les plus fréquemment retrouvés étaient les candidoses digestives et vaginales (95%), la tuberculose pulmonaire et/ou ganglionnaire (28%) et le zona multimétamérique (14%).

A l'inclusion, 77 % de nos patients avaient un indice de Karnofsky à 90 ou 100 %. La moyenne de l'indice de masse corporelle était de 20 kg/m^2 . A l'inclusion, vingt pour cent de notre population d'étude présentaient une candidose buccale ou génitale, 20 % présentaient des micro ou macropolyadénopathies et 8 % présentaient un herpes génital ou anal.

A la biologie, la moyenne du taux d'hémoglobine était de 10,8 g/dl et celle des plaquettes de $250\ 979/\text{mm}^3$. Quatre-vingt-neuf pour cent des patients avaient une créatininémie normale et 96 % avaient des transaminases normales. Pour le statut immuno-virologique, notre population était, dans l'ensemble assez sévèrement immunodéprimée avec une moyenne de lymphocytes CD4 à $152/\text{mm}^3$. La charge virale était globalement très élevée avec une moyenne 200 856 copies/ml.

En ce qui concerne le régime thérapeutique, 67 % de nos patients étaient sous trithérapie par 2 IN+1 IP, 28 % étaient sous trithérapie par 2 IN+INN et 5 % sous bithérapie par 2 IN. Soixante-dix pour cent des patients ont participé à ce traitement gratuitement. Le montant maximum de la participation était de 20 000 Fcfa, payé par 3% de nos patients.

Dans les résultats, on a enregistré une efficacité clinique et immuno-virologique. La moyenne de l'indice de masse corporel a augmenté de $1,4 \text{ kg/m}^2$ au cours des six premiers mois de traitement et de 2kg/m^2 en 2003. En 2003, tous les patients avaient un indice de Karnofsky à 90 ou 100 %. Après un mois de traitement, 38 % des patients avaient une charge virale indétectable. Après six mois de traitement, 89 % avaient une charge virale indétectable. La moyenne de la charge virale a baissé de 216370 copies/ml après un mois de traitement, de 219118 copies/ml après six mois et de 220192 copies/ml en 2003. Les lymphocytes CD4 ont augmenté en moyenne de $118\ /\text{mm}^3$ après six mois et de $243\ /\text{mm}^3$ en 2003. Ces résultats sont comparables à ceux publié par l'ISAARV et à ceux des pays du nord.

Dans l'ensemble, le traitement est bien toléré sur le plan hématologique et rénal.

On a constaté une augmentation du taux d'hémoglobine de 1,6 g/dl en moyenne, des plaquettes de 23 467/mm³, et du VGM de 17 fl, en 2003. Les transaminases et la créatininémie n'ont pas été modifiées dans l'ensemble.

Les effets indésirables les plus fréquemment retrouvés étaient les troubles digestifs et les neuropathies périphériques qui étaient d'intensité modérée. Six cas d'hépatites médicamenteuses probables dont 3 mortels sont survenus durant les six premiers mois de traitement, chez des patients qui ne présentaient pas d'anomalie clinique particulière. Nous avons aussi observé des cas de lipodystrophie d'intensité modérée.

On a constaté un bon niveau d'observance. Au cours du premier mois du traitement, 97% des patients avaient pris plus de 90% de leurs médicaments ; au cours des six premiers mois, ils étaient 91% et en 2003, ils étaient 95,5%.

Les cas d'inobservance notés étaient dûs soit à un oubli, généralement en raison de voyages ou aux effets secondaires. La mortalité observée était relativement élevée : sur les 127 patients, on a enregistré 22 décès, soit 17% de mortalité. Tous les patients décédés étaient au stade sida au moment de leur inclusion.

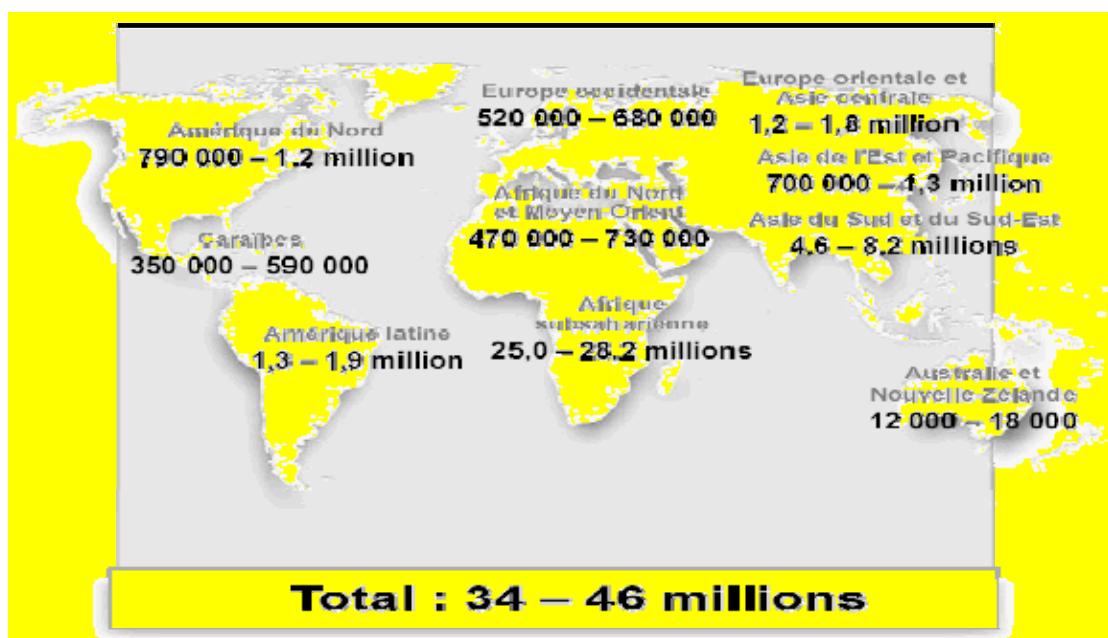
Ces résultats montrent que le traitement ARV bien conduit est faisable et tout aussi efficace dans le contexte africain que dans les pays du nord, malgré le stade clinique avancé à l'initiation du traitement chez nos patients.

Le traitement et la prise en charge des millions d'Africains vivant avec le VIH/SIDA constituent un défi incontournable pour le continent et l'ensemble de la communauté internationale. Pourtant, à la fin de l'année 2002, seule une faible proportion des personnes qui en ont besoin bénéficiaient d'un traitement ARV – environ 800 000 personnes dans le monde, dont 500 000 dans les pays à revenu élevé. En Afrique subsaharienne, où 2,4 millions de personnes sont mortes du SIDA en 2002, seulement 50 000 personnes recevaient ces traitements.

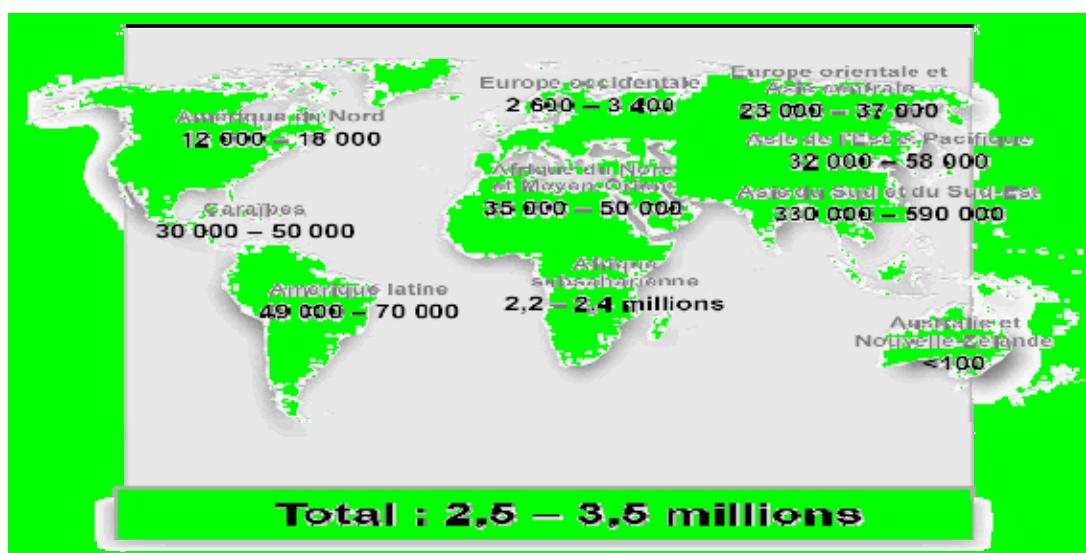
ANNEXES

Annexes

Annexes 1 : Cartes de la prévalence et des décès dus au VIH-SIDA



Carte 1. Adultes et enfants vivant avec le VIH. Estimations en fin 2003.



Carte 2 . Nombre de décès dus au SIDA chez l'adulte et l'enfant. Estimation en 2003

Annexe 2 : Classification CDC

Catégorie A

Un ou plusieurs des critères listés ci-dessous chez un adulte ou un adolescent infecté par le VIH, s'il n'existe aucun des critères des catégories B et C :

- infection VIH asymptomatique
- lymphadénopathie persistante généralisée
- primo-infection symptomatique

Catégorie B

Manifestations cliniques chez un adulte ou un adolescent infecté par le VIH, ne faisant pas partie de la catégorie C et qui répondent au moins à l'une des conditions suivantes :

- angiomatose bacillaire
- candidose oropharyngée
- candidose vaginale, persistante, fréquente ou qui répond mal au traitement
- dysplasie du col (modérée ou grave), carcinome in situ
- syndrome constitutionnel : fièvre ou diarrhée supérieure à 1 mois
- leucoplasie chevelue de la langue
- zona récurrent ou envahissant plus d'un dermatome
- purpura thrombocytopénique idiopathique
- listériose
- neuropathie périphérique

Catégorie C

Cette catégorie correspond à la définition du sida chez l'adulte.

Lorsqu'un sujet a présenté une des pathologies de cette liste, il est classé définitivement dans la catégorie C :

- candidose bronchique, trachéale ou extra pulmonaire
- candidose de l'œsophage
- cancer invasif du col
- coccidioidomycose disséminée ou extrapulmonaire
- cryptococcose extrapulmonaire
- cryptosporidiose intestinale évoluant depuis plus d'un mois
- infection à CMV (autre que foie, rate, ganglions)
- rétinite à CMV
- encéphalopathie due au VIH
- infection herpétique, ulcères chroniques supérieurs à 1 mois ; ou bronchique, pulmonaire ou oesophagienne
- histoplasmose disséminée ou pulmonaire
- isosporidiose intestinale chronique (supérieure à un mois)
- sarcome de Kaposi
- lymphome de Burkitt
- lymphome immonoblastique
- lymphome cérébral primaire
- infection à *Mycobacterium avium* ou *kansaii*, disséminée ou extrapulmonaire

- infection à *Mycobacterium tuberculosis*, quel que soit la localisation (pulmonaire ou extrapulmonaire)
- infection à mycobactéries identifiée ou non, disséminée ou extrapulmonaire
- pneumonie à *pneumocystis carinii*
- pneumopathie bactérienne récurrente
- leuco-encéphalite multifocale progressive
- septicémie à salmonelle non typhi récurrente
- syndrome cachectique dû au VIH
- toxoplasmose cérébrale

CLASSIFICATION EN STADES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES

Catégories cliniques			
Nombre de lymphocytes TCD4+	(A) Asymptomatique primo-infection	(B) Symptomatique Sans critères (A) ou (B)	(C) Sida
>500/mm ³	A1	B1	C1
200-499/mm ³	A2	B2	C2
<200/mm ³	A3	B3	C3

Annexe 3 : Classification en stades cliniques et biologiques de l'OMS

Stade clinique 1 :

- Patient asymptomatique
- Adénopathies persistantes généralisées

Degré d'activité 1: activité normale

Stade clinique 2 :

- perte de poids < 10 p. 100 du poids corporel
- Zona (au cours des 5 années précédentes)
- Manifestations cutanéo-muqueuses mineures (dermite séborrhéique, prurigo, onyxis mycosique, ulcérations buccales récidivantes, chéilité angulaire)
- Infection récidivante des voies aériennes supérieures

Degré d'activité 2 : patient symptomatique, activité normale

Stade clinique 3 :

- perte de poids > 10 p. 100 du poids corporel
- Diarrhée inexpliquée >1 mois
- Fièvre prolongée >1 mois
- Candidose orale
- Leucoplasie velue buccale
- Tuberculose pulmonaire dans l'année précédente
- Infection bactérienne sévère

Degré d'activité 3: patient alité moins de 50% du temps

Stade clinique 4 :

- Syndrome cachectisant dû au VIH
- Pneumocystose pulmonaire
- Toxoplasmose cérébrale
- Cryptosporidiose avec diarrhée > 1 mois
- Cryptococcose extrapulmonaire
- Cytomégalovirose autre qu'hépatique, splénique ou ganglionnaire
- Herpès-virose cutanéo-muqueuse >1 mois ou viscérale
- Leuco-encéphalite multifocale progressive
- Mycose endémique généralisée (histoplasmose, coccidioidomycose)
- Candidose oesophagienne, trachéale, bronchique ou pulmonaire
- Mycobactériose atypique disséminée
- Septicémie à salmonelle mineure
- Tuberculose extrapulmonaire
- Lymphome malin
- Sarcome de Kaposi
- Encéphalopathie à VIH

Degré d'activité 4 : patient alité de plus de 50% du temps

Annexe 4 : Fiche de recueil de données

- 1.** N :
- 2.** Profession :
- 3.** Age :
- 4.** Sexe :
- 5.** Type VIH :
- 6. Ancienneté infection :**
- 7.** Contamination :
- 8.** Stade CDC :
- 9.** Notion voyage intercontinental :
- 10.** Antécédents I.O :
- 11. Autres maladies associées :**
- 12.** Niveau socio-économique
- 13.** Statut matrimonial
- 14.** Ethnie
- 15. Prophylaxie en cours** _____

- 16. Poids** _____ **Taille** _____ **BMI** _____ **I Karnofsky** _____

- 17. Etat général** **Bon** **Moyen** **Médiocre**

- 18. Symptômes à J0** _____

- 19. Infection en cours :** Oui Non

Laquelle _____
Traitement _____

- 20. Clinique à J0** _____

- 21. IDRt** _____

- 22. Hémogramme :**
 Hb_____ VGM_____ GR_____ Leuco _____
 PNN_____ Lympho_____ Plaquettes_____

- 23. Crétatine** _____ **24. ASAT** _____ **25. ALAT** _____ **26. Glycémie** _____

- 27. Ag HBs** Positif Négatif

- 28. Amylasémie** _____ **29. Triglycéridémie** _____ **30. Cholestérolémie** _____ **31. Protides** _____

- 32. CD4** _____ **33. Charge virale** _____

- 34. Radio poumons** _____

35. Traitement ARV _____

36. Prophylaxie I.O non oui _____

37. Anti-tuberculeux non oui _____

⇒ **Evaluation à M1**

BMI _____ Etat général _____ Examen _____

Nouvelle apparition d'IO non oui _____

Hémogramme Hb _____ VGM _____ Leuco _____

PNN _____ Lympho _____ Plaquette _____

Créatinine _____ ASAT _____ ALAT _____ Amylasémie _____ CV _____

Observance Bonne mauvaise incertaine

Si mauvaise : pourquoi ? _____

Décision thérapeutique : Arrêt Poursuite Changement
 Motif (si arrêt ou changement) ? _____

Autres traitement en cours _____ Prophylaxie _____

Effets secondaires non oui _____

Imputabilité oui non incertaine

Autres événements : _____

OBSERVATIONS

Evaluation à M6

BMI _____ Etat général _____ Examen _____

Nouvelle apparition d'IO non oui _____

Hémogramme Hb _____ VGM _____ Leuco _____

PNN _____ Lympho _____ Plaquette _____ CD4 _____

Créatinine _____ ASAT _____ ALAT _____ Amylasémie _____ CV _____

Observance Bonne mauvaise incertaine
si mauvaise : pourquoi ? _____

Décision thérapeutique : Arrêt Poursuite Changement
Motif (si arrêt ou changement) ? _____

Autres traitement en cours _____ Prophylaxie _____

Effets secondaires non oui

Imputabilité oui non incertaine

Autres événements :

EVALUATION EN 2003 : M

- patient suivi et traité Durée : M
 - patient décédé date
 - parent perdu de vue depuis

 - Traitement ARV : depuis M6
 - Inhangé
 - Modifié dateMotifsTraitement
 -
 -
 - Suspension dateDuréeMotifs
 - Arrêt dateMotif : - Décès Perdu de vue Voyage
 - Abandon Autres

Clinique : BMI.....IK.....

- Symptômes : Oui Nature Sévérité : (1)
.....

Non

- Examen : Normal

Anormal

Biologie : Hémogramme : Hb VGM Leuco PNN Lympho

Biologie : Hémogramme

Plaquettes Créatinine ALAT ASAT

Creatinine ALAT ASA1
Charge virale Date CD4 Date

Affections opportunistes (depuisM6)

Non

Oui Date Nature : Guérison : Oui Non

..... Guérison : Oui Non

..... Guérison : Oui Non

Effets secondaires (depuis le début du traitement)

Nature Date Grade Imputabilité : 1- Probable

..... 2- Possible

..... 3-Probablement

..... 4- Sans relation

Observance générale :

Bonne Moyenne Mauvaise Douteuse

Décision thérapeutique : Poursuite

Arrêt Motif.....

Modification Motifs

Observations

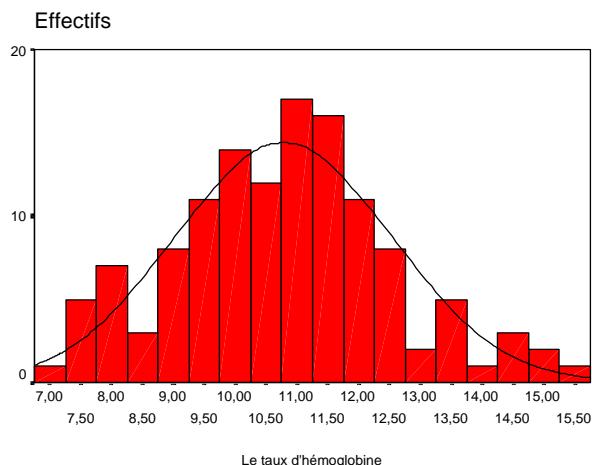
.....

.....

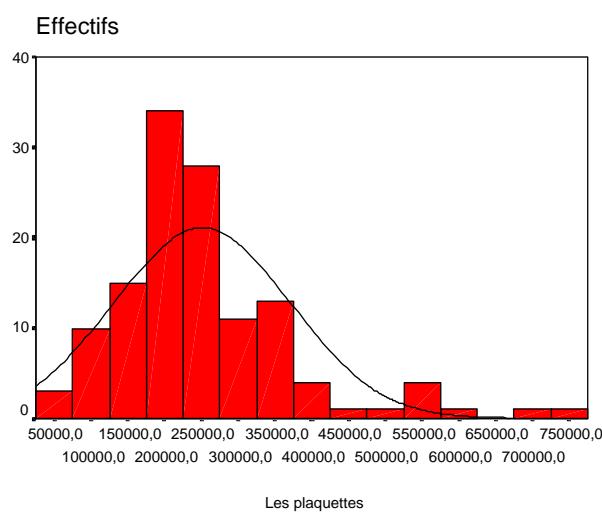
Annexe 5 : Les classes médicamenteuses

<i>Classe</i>	<i>DCI</i>	<i>Sigle</i>	<i>Nom commercial</i>
<i>Analogues nucléosidiques</i>	Zidovudine	AZT	rétrovir
	Lamivudine	3TC	Epivir
	Zalcitabine	ddC	Hivid
	Didanosine	ddI	Videx
	Stavudine	d4T	Zérit
	Abacavir	ABC	Ziagen
<i>Analogues non-nucléosidiques</i>	Névirapine	NVP	Viramune
	Délavirdine	DLV	Rescriptor
	Efavirenz	EFV	Sustiva
		DMP266	
<i>Inhibiteurs des protéases</i>	Ritonavir	RTV	Norvir
	Indinavir	IDV	Crixivan
	Saquinavir	SQV	Invirase
	Amprénavir	-	Agénérase
	Lopinavir(+Ritonavir)	-	Kaletra
	Atazanavir	-	Réatase
	Nelfinavir	NFV	Viracept
<i>Combinaison d'analogues nucléosidiques.</i>	Zidovudine+Lamivudine	AZT+3TC	Combivir
	Enfuvirtide,	T-20	Fuzeon

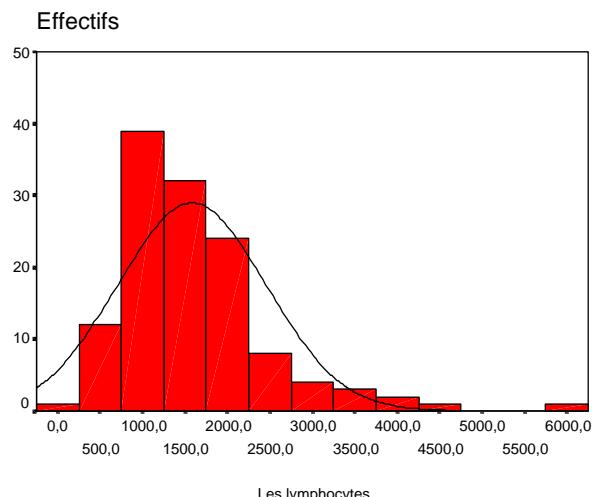
Annexe 6 : Paramètres de l'hémogramme à l'inclusion



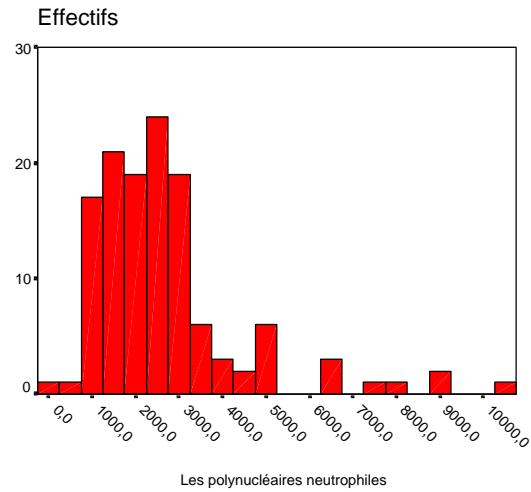
Courbe de la réparation de l'hémoglobine



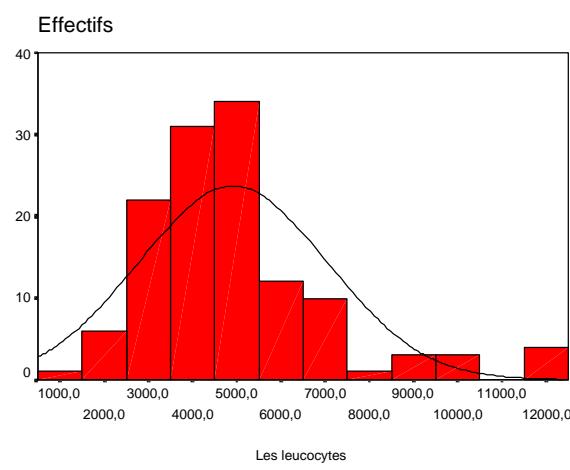
Courbe de la répartition des plaquettes.



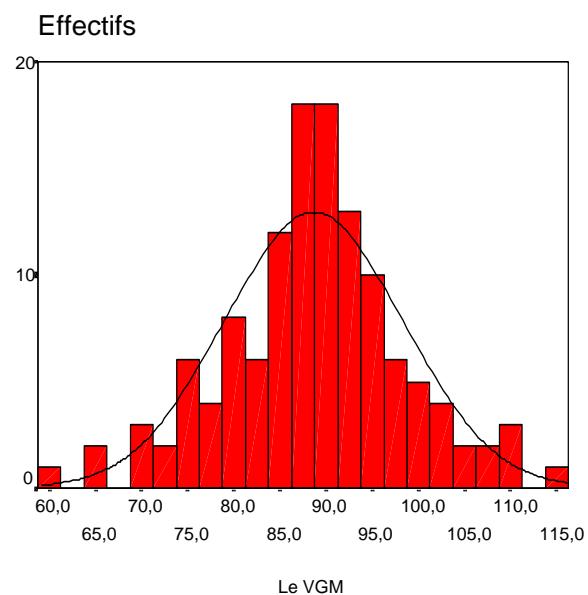
Courbe de la répartition des lymphocytes.



Courbe de la répartition des polynucléaires neutrophiles.



Courbe de la répartition des leucocytes.



Courbe de la répartition du VGM.

BIBLIOGRAPHIE

Bibliographie

- 1. ABELHAUSER A, LÉVY A, GOUJARD C, WEILL S.**
La prise du traitement, de l'obéissance à l'appropriation,
Journal du Sida, 1999, n° 116, pp. 11-14
- 2. ALTICE FL, FRIEDLAND GH.**
The Era of adherence to HIV therapy,
Ann Interne Med, 1998; 129: 503-505.
- 3. ANONYME**
Editorial. SIDA: des initiatives.
Rev Prescr 2000; 20: 473.
- 4. ANONYME**
Atelier de Gorée, aspects sciences de l'homme et de la société. Initiative Internationale, Place des antirétroviraux dans la prise en charge des personnes infectées par le VIH en Afrique.
IMEA, Paris, 2001. Collectif 74 p.
- 5. ANRS**
L'observance aux traitements contre le VIH/sida : Mesure, déterminants, évolution.
Paris: Agence Nationale de Recherche sur le Sida, 2001, 112 p.
- 6. ANRS, MSELLATI P, VIDAL L, MOATTI JP**
L'accès aux traitements du VIH/sida en Côte d'Ivoire - Evaluation de l'initiative Onusida et du Ministère de la Santé publique : aspects économiques, sociaux et comportementaux.
Paris : Agence Nationale de Recherche sur le Sida, 2001, 327 p.
- 7. ANRS**
L'initiative sénégalaise d'accès aux médicaments antirétroviraux : analyses économiques, sociales, comportementales et médicales,
Paris: Agence Nationale de Recherche sur le Sida, 2002, 259 p.
- 8. ANRS**
Rapport d'activité 2000-2002.
Paris, Agence Nationale de Recherche sur le Sida, 2003, 260 p.
- 9. ARFOUI S**
Programme éducatif pour une meilleure observance,
Transversal, 2001; 4, pp. 31-32.
- 10. ATTARAN A, GILLESPIE-WHITE L.**
Do patients for antiretroviral drugs constrain access to aids treatment in Africa ?
JAMA 2001 ; 286 : 1886-92.

11. BARIN F.

Virus de l'immunodéficience humaine et anticorps neutralisants.
Virologie 2002 ; 6 :249-57.

12. BARRE-SINOUSSI F.

HIV as the cause of AIDS.
Lancet 1996 ; 348 : 31-5.

13. BARRE-SINOUSSI F.

Virologie fondamentale de l'infection VIH-1.
 In: GIRARD PM, KATLAMA C, PIALOUX G. VIH, EDITION 2004.
Paris : Doin (6): 2003; 3-8.

14. BIASUTTI F.

Sida : échec de la coopération ?
Le Journal du Sida, n°115, avril 1999, p. 26-29.

15. BLANCHE S.

L'enfant.
 In : GIRARD PM, KATLAMA C, PIALOUX G. VIH, EDITION 2004.
Paris : Doin (6) : 2003 ; 331-337.

16. CARCELAIN G, AUTRAN B.

Mecanismes immunopathologiques de l'Infection VIH.
 In : GIRARD PM, KATLAMA C, PIALOUX G. VIH.
Paris : Doin (6): 2003; 21-30.

17. CARR A, CHUAH J, HUDSON J, FRENCH M, HOY J, LAW M et al.

A randomised, open-label comparison of three highly active antiretroviral therapy regimens including two nucleoside analogues and indinavir for previously untreated HIV-1 infection: the Ozcombo1 study.
AIDS 2000 ; 14 (9) : 117-80.

18. 2CARRIER P, CAILLETON V, LE MOING V et al.

The Dynamic of Adherence to Highly Active Antiretroviral Therapy : Results From the French National APROCO Cohort.
AIDS 2001; 28 : 232-9.

19. CHENE G, BINQUET C, MOREAU JF, NEAU D, PELLINGRIN I, MALVY D et al.

Change in CD4 cell count and the risk of opportunistic infection or dead after highly active antiretroviral treatment.
AIDS 1998. 12(17): 2313-20.

20. CHIPAUX F.

En Inde, un laboratoire pour le " droit à la santé " des défavorisés
Le Monde, 7 mars 2001, 1 p.

21. CLUMECK N, GOEBEL FD , ROZENBAUM W et al.

Simplification with abacavir-based triple nucleoside therapy *versus* continued protease inhibitor-based highly active antiretroviral therapy in HIV 1-infected patients with undetectable plasma HIV1-RNA.

AIDS 2001 ; 15 : 1517-26.

22. COFFIN JM.

Structure and classification of retroviruses.

In: Levy JA, ed. The retroviridae. Vol. 1.

New York : Plenum, 1992:19-50.

23. COLLIER A , COMOMBS R, SCHOENFELD D, BASSETT R et al.

Treatment of human immunodeficiency virus infection with Saquinavir, Zidovudine , and Zalcitabine.

N Engl J Med 1997 ; 334 : 1011-7.

24. COOPER DA, GATELL JM, KROOM S et al.

Zidovudine in persons with asymptomatic HIV infection and CD4+ cell counts greater than 400 per cubic millimeter.

N Engl J Med 1993 ; 329 : 297-303.

25. COSTAGLIOLA D, BARBEROUSSE C.

Comment mesurer l'observance ?

In : BESSETTE D, BUNGENER M, COSTAGLIOLA D, et al. *L'observance aux traitements contre le VIH/sida. Mesure déterminants, évolution.*

Paris : ANRS-collection science social et sida ,2001 : 33-42

26. COULIBALY M, VIHO IE, EHOLIE SP, K O.

Prise en charge des patients VIH positifs à Abidjan. Situation actuelle et perspective.

X^e conférence inter nations. Sida/MST afrique, Abidjan 1997. (abst B. 11-11).

27. CRIPS (Centre Régional d'Information et de Prévention du Sida).

L'accès aux traitements dans les pays du Sud, Marseille .

CRIPS PACA, 2001, 10 p.

28. DARIOSEQ JM, GIRARD PM.

Antirétroviraux. Momento Thérapeutique.

Doin , Paris , 1997.

29. DE COCK K, ADJORLOLO G, EKPINI E, et al.

Epidemiology and transmission of HIV 2. Why there is no HIV-2 pandemic.

JAMA 1993; 270: 2083-6.

30. DELAUNAY K., VIDAL L.

Le sujet de l'observance : l'expérience de l'accès aux traitements antirétroviraux de l'infection à VIH en Côte d'Ivoire.

Sciences Sociales et Santé, 2002.(20) ; 2 : 5-29.

31. DESCLAUX A.

L'observance en Afrique : question de culture ou « vieux problème » de santé public ?
 In : BESSETTE D, BUNGENER M, COSTAGLIOLA D, FLORI YA, *et al.*
 L'observance aux traitements contre le VIH/sida. Mesure, déterminants, évolution.
Paris : ANRS-Collection sciences sociales et sida, 2001 : 57-66.

32. DIAKHATE N.

Morbidité et mortalité hospitalières du sida dans un service de pathologie infectieuse à Dakar. Bilan de 12 années d'activités.
Thèse Médecine Dakar 1998 n°5.

33. DIOP I.

Etude du paludisme chez les personnes vivant avec le VIH
Thèse pharmacie, Dakar Mars 2001 n°15 .

34. DUTILLEUX C

Le Brésil en croisade contre les lobbies pharmaceutiques
Libération, 19 mars 2001.

35. EGGER M, STERNE J, PHILLIPS A *et al.*

Pronostic importance of initial response in HIV-1 infected patients starting potent antiretroviral therapy: analysis of prospective studies.
Lancet 2003; 362: 679-686.

36. ERON J, MURPHY RL, PETERSON D, POTTAGE J, PARENTI DM *et al.*

A comparison of stavudine, didanosine and indinavir with zidovudine, lamivudine and indinavir for the initial treatment of HIV-1 infected individuals : selection for thymidine analog regimen therapy (START II).

AIDS 2000 ; 14(11) : 1601-10.

37. FARMER P, LEANDRE F, MUKHERJEE JS, CLAUDE M, NEVIL P, SMITH-FAWZI MC *et al.*

Community-based approaches to HIV treatment in ressource-poor settings .
Lancet 2000; 358: 404-409

38. FARMER P, LEANDRE F, MUKHEYEE JS.

Community-based approaches to HIV treatment in ressource-poor setting.
Lancet 2001 ; 358 : 404-9.

39. FATKENHEUER G, THEISEN A, ROCKSTROH J *et al.*

Virological treatment failure of protease inhibitor therapy in an unselected cohort of HIV-infected patients .
AIDS 1997, 11: F113-116.

40. FAUCI AS.

Multifactorial nature of human immunodeficiency virus disease : implication for therapy.
Science 1993; 262:104.

41. FAURE J.

Les programmes d'aide à l'observance : premier bilan,
Journal du Sida, 1998, n° 105-106, pp. 20-23.

42. FISCHL MA, RICHMAN DD, GRIECO MH et al.

The efficacy of azidothymidine in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex.
N Engl J Med 1987 ; 317 186-97.

43. FISCHL M, GREENBERG S, CHUMECK N et al.

Safety and activity of abacavir with 3TC/ZD-V in antiretroviral naïve subjects. 12h Word AIDS Conference.
Geneva, 1998 [Abstract n° 1230].

44. FONQUERNIE L, GIRARD PM.

Classifications, Définitions et Facteurs prévisionnels d'évolution de l'infection VIH-1 chez l'adulte.
In : GIRARD PM, KATLAMA C, PIALOUX G . VIH, EDITION 2004.
Paris : Doin (6): 2003; 53-64.

45. GALLO RC.

The first human retrovirus.
Scientific American 1986; 255: 88-98.

46. GOUDJO A, BROQUA C, HEARD M.

Politique de prévention.
In: GIRARD PM, KATLAMA C, PIALOUX G. VIH, EDITION 2004.
Paris : Doin (6): 2003;607-616.

47. GROUPE EPIDEMIOLOGIE PNLS

Bulletin épidémiologique du VIH n°10.
Juillet 2003

48. Gulick R, Mellors J, Havlir D, Eron j, Gonzalez C, McMahon D et al.

Treatment with indinavir, zidovudine , and lamuvudine in adults with human immunodeficiency virus infection and prior antiretroviral therapy.
N Engl J Med 1997 ; 337 : 734-9.

49. HAMMER SM, KATZENSTEIN DA, HUGHES MD, GUNDACKER H, SCHOOLEY RT , HAUBRICH RH et al.

A trial comparing nucleoside monotherapy with combination therapy in HIV-1 infected adults with CD4 cell counts from 200 to 500 per cubic milli-meter.
N Engl J Med 1996 ; 335 : 1081-90.

50. HAMMER SM, SQUIRES KE, HUGHES MD et al.

A controlled trial of two nucleosides analogues plus indinavir in persons with HIV infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimetre or less.
N Engl J Med 1997 ; 337 : 725-33.

51. HUGUES F.C, LE JEUNE C.

Les antirétroviraux.

In : HUGUES F.C, LE JEUNE C. Thérapeutique pour le praticien.
Paris ,masson ,2000 ; p127

52. HOGG RS, WEBER AE, CRAIB KJP, ANIS AH, et al.

One word, one hope: the cost of providing antiretroviral therapy to all nations.
AIDS 1998 ; 12(16) : 2203-9

53. JAYLE D.

Modes de transmission et prévention. In : Guide Infection à VIH.
Impact Medecin, 2001 ; 35-41.

54. KATLAMA C, VALANTIN MA, MATHERON S et al.

Efficacy and tolerability of stavudine plus lamivudine in treatment-naïve and treatment-experienced patients with HIV-1 infection.
Ann Intern Med 1998 ; 129 : 525-31.

55. KATLAMA C, STASZEWSKI S, CLUCK N et al.

Successful substitution of protease inhibition with efavirenz in patients with undetectable plasma HIV1 RNA levels : results (DMP 006-027).
Durban : 13th International Conference on AIDS , 2000.

56. KATLAMA C, PIALOUX G, GIRARD P-M.

Traitements antirétroviraux.

In : GIRARD PM, KATLAMA C, PIALOUX G. VIH, EDITION 2004.
Paris : Doin (6) : 2003 ; 299-326

57. KATLAMA C, PIALOUX G.

Suivi et prise en charge des patients.

In : GIRARD PM, KATLAMA C, PIALOUX G. VIH, EDITION 2004.
Paris : Doin (6) : 2003 ; 331-337.

58. LAURENT C, DIAKHATE N, NGOM NF, GUEYE, T0URE MA, SOW PS, FAYE MA, GUEYE M, et al.

The Senegalese government's highly active antiretroviral therapy initiative : an 18-month follow-up study.
AIDS 2002, 16 (10) : 1363-70.

59. LEVY Y, AUTAN B.

Immunothérapie non spécifique et spécifique de l'infection par le VIH.

In : GIRARD P-M, KATLAMA C, PIALOUX G. VIH, EDITION 2004.
Paris:Doin(6): 2003;531-545.

60. LEDERGERBER B, EGGER M, OPRAVIL M, TELENTI A, et al.

Clinical progression and virological failure on highly active antiretroviral therapy in VIH-1 patients: a prospective cohort study.
Lancet 1999 ; 353 : 863-7.

- 61. LI TS,TUBIANA R, KATLAMA C, CALVEZ V,AIT MOHAND H, AUTRAN B.**
 Long-Lasting recovery in CD4 T-cell Function and viral-load reduction after highly active retroviral therapy in advanced HIV-1 disease.
Lancet 1998 ; 351: 1682-6.
- 62. Liu H, Goln CE, Miller LG et al.**
 A Comparison Study of Multiple Measures of Adherence to HIV Protease Inhibitors.
Ann Intern Med 2001 ; 134 : 968-77.
- 63. Lot F.**
 Epidémiologie, situation actuelle et tendance.
 In GIRARD PM, KATLAMA C, PIALOUX G. VIH.
Paris: Doin (6): 2003; 39-50.
- 64. MADDRE W .**
 Hepatitis B : an important public health issue.
Clin Lab 2001; 47: 51-5.
- 65. MOCROFT A, JOHNSON MA, PHILLIPS AN.**
 Factors affecting survival in patients with the acquired immunodeficiency syndrome.
AIDS 1996; 10: 1057-65.
- 66. MOCROFT A, Gill MJ, DAVIDSON W,PHILLIPS AN.,**
 Predictors of a viral response and subsequent virological treatment failure in patients HIV starting a protease inhibitor .
AIDS 1998, 12: 2161-67.
- 67. MOLINA JM, RANCINAN C, YENI P et al.**
 Once-daily combination of Emtricitabine, Didanosine and Efavirenz vs continued PI-bases HAART in HIV-infected adults with undetectable plasma-HIV-RNA : 48-week results of a prospective randomized multicenter trial (Alize-ANRS99).
Chicago : 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections , 2003 (Abstract 551).
- 68. MONDELBROT L, TUBIANA R, MATHERON S.**
 Grossesse et infection par le VIH.
 In : GIRARD PM, KATLAMA C, PIALOUX G. VIH, EDITION 2004.
Paris : Doin (6): 2003; 331-337.
- 69. MARLINK RD, TLOU SD.**
 Clinical spectrum and treatment of HIV-related disease.
 In : Essex M, Mboup S, Kanki PJ, eds. AIDS in Africa. 2d edition.
New York : Kluwer Academic/ Plenum Publishers, 2002 : 297-457.
- 70. MOSS AR, BACCHETTI P.**
 Natural history of HIV infection.
J Acquir Immun Def Synd 1989 ; 3 : 55-61.

71. OMS.

Mondialisation et accès aux médicaments.

Série Economie de la Santé et Médicaments, n°7, 1999, 110 p.

72. ONUSIDA.

Accelerating Access to HIV Care, support and treatment

News Bulletin N°1, 15 novembre 2000, 5 p.

73. ONUSIDA et OMS.

Le point sur l'épidémie de SIDA.

Décembre 2003. ONUSIDA/03.39F.

74. PALELLA F, DELANEY K, MOORMAN A, LOVELESS M, FUHRER J, SATTEN G, et al.

Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus.

Engl J Med 1998 ; 338 : 853-8.

75. PIALOUX G, WEISS L.

Vaccins préventifs anti-VIH : état de la recherche.

In : GIRARD PM, KATLAMA C, PIALOUX G. VIH, EDITION 2004.

Paris : Doin (6): 2003; 331-337.

76. PLOSKER GL, NOBLE S.

Indinavir: a review of its use in the management of HIV infection.

Drugs 1999; 58 : 1165-203.

77. RAFFI F, HOEN B.

Initiation d'un traitement antirétroviral et surveillance.

In : GIRARD PM, KATLAMA C, PIALOUX G. VIH, EDITION 2004.

Paris : Doin (6): 2003; 339-342.

78. RELIQUET V, ROBILLARD N, Perré P, Muller J.Y, RAFFI F, AUDRAIN M.

Réponse immunologique sous traitement antirétroviral associant Stavudine, didanosine et névirapine.

Presse Médicale 2001 ; 23 :1143-46.

79. République du Sénégal.

« Troisième conférence des Nations Unies sur les pays les moins avancés » :

Mémoire présenté par le Sénégal ,février 2001.

80. RHONE SA, HOGG RS, YIP B, et al.

The antiviral effect of ritonavir and saquinavir in combination among HIV-infected adults: results from a community –based study .

AIDS 1998,12:619-24.

**81. RIOU M, RENIER G, MATTMAN S, FIALAIRE P, LOISON J,
CHENNEBAULT J-M, PAYAN C.**

Etude de l'avidité des anticorps anti-VIH lors de la restauration de l'immunité cellulaire sous traitement antirétroviral.

Ann de biologie clinique 2000 ; 58 :715-720.

82. ROSENBERG ES, BILLINGSLEY JM, CALIENDO AM, BOSWELL SL, SAX PE, KALAMS SA, WALKER BD.

Vigorous HIV-1 specific CD4+ T cell responses associated with control of viremia.

Science 1997; 278:1447-50.

83. SEYLER C, ANGLARETT X, DAKOURY-DOGBO N, MESSOU E, TOURE S, DANIEL C, et al.

Medium-term survival, morbidity and immunovirological evolution in HIV-infected adults receiving antiretroviral therapy, Abidjan, Côte d'Ivoire.

International Medical Press 2003; 02:1359-6535.

84. SOKHNA S. O.

Stratégies de prise en charge et leurs perceptions par les personnes vivant le VIH/SIDA (PVVIH) au centre de traitement ambulatoire de Dakar (CTA)

Thèse Médecine, Dakar 2001 n°15

85. SPIRE B.

Observance au traitement antirétroviral.

In : GIRARD PM, KATLAMA C, PIALOUX G. VIH, EDITION 2004.

Paris : Doin (6): 2003; 351-357.

86. Spire B, Duran S, Souville M, Leprot C, Raffi F, Moatti JP.

Adherence to highly active antiretroviral therapy (HAART) in HIV-infected patients: from a predictive to a dynamic approach.

Soc Sci Med 2002 ; 54: 1481-96.

87. STARWESKI S MORALES-RAMIREZ J , TASHIMA KT , RACHLIS A ,

SKIEST D, STANFORD J, et al.

Efavirenz plus zidovidine and lamivudine ,efavirenz plus indinavir ,and indinavir plus zidovidine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults .Study 006 Team .

N Engl J Med 1999,341:1865-1873

88. STASZWESKI S, MILLER V, SABIN C, et al.

Determinants of sustainable CD4 lymphocyte count increases in response to antiretroviral therapy.

AIDS 1999,13:951-56

89. STASZEWSKI S, KEISER P, MONTANEL J et al.

Abacavir-lamivudine-zidovudine vs indinavir-lamivudine-zidovudine in aniretroviral-naïve HIV-infected adults.

JAMA 2001 ; 9 : 1155-63.

90. TROUSSIER T.

Prévention primaire du VIH liée à la sexualité.

In : GIRARD PM, KATLAMA C, PIALOUX G. VIH, EDITION 2004.

Paris : Doin (6): 2003; 331-337.

91. TUBIANA R, BRCKER G.

Expositions accidentelles au VIH : prévention des risques professionnels et règles de désinfection.

In : GIRARD PM, KATLAMA C, PIALOUX G. VIH, EDITION 2004.

Paris : Doin (6): 2003; 331-337.