

UNIVERSITE DE BAMAKO



Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odontostomatologie

ANNEE UNIVERSITAIRE : 2008-2009

Thèse N° 37.1

TITRE

**Evaluation des réponses immunitaire et
virologique au traitement antirétroviral chez les
patients du centre de traitement ambulatoire de
Niamey**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le //2009

*Devant la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-
Stomatologie*

Par Boubé Hadizatou Mamadou

*Pour l'obtention de grade de Docteur en Pharmacie
(Diplôme d'Etat)*

JURY

PRESIDENT :	Pr. Flabou BOUGOUDOGO
MEMBRE :	Dr. Drissa GOITA
CO-DIRECTEUR :	Pr. Sounkalo DAO
DIRECTEUR DE THESE :	Pr. Saidou MAHAMADOU

FICHE SIGNALITIQUE

Nom : MAMADOU MOUSSA

Prénom : HADIZATOU

Tel : 75 37 53 14 / 00227 94 97 08 79

Email : mamadouhadiza@yahoo.fr

Titre : Evaluation des réponses immunitaire et virologique au traitement antirétroviral chez les patients du Centre de Traitement Ambulatoire de Niamey.

Année universitaire : 2008-2009

Pays d'origine : Niger

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la faculté de médecine, de pharmacie et d'odontostomatologie

Secteur d'intérêt : Maladies infectieuses, Centre de Traitement Ambulatoire de Niamey, Laboratoire National de Référence IST/VIH/SIDA/Tbc

Résumé : Nous avons évalué de Mars 2007 à Février 2008 les réponses immunitaire et virologique au traitement antirétroviral chez les patients infectés par le VIH au Centre de Traitement Ambulatoire de Niamey au Niger.

Les données cliniques et immunovirologiques des patients ont été analysées.

La numération de LTCD4 a été fait par la cytométrie en flux laser.

Le dosage de la charge virale plasmatique a été fait par PCR.

Sur 69 patients, 61% étaient de sexe féminin.

Tous les patients étaient infectés par le VIH1, et 63% étaient au stade III de la classification OMS.

Au terme de cette étude, le taux moyen de LTCD4 a passé de 143,97/mm³ à M0 à 340/mm³ à M12, 69% de nos patients avaient une charge virale indétectable et le poids moyen a passé de 55,44kg à M0 à 66,13kg à M12.

Mots clés : Evaluation, réponse immunitaire, réponse virologique, ARV, CTA

FICHE DE COLLECTE DES DONNEES

I. IDENTIFICATION DU PATIENT

N° Identifiant /_____/

Age /_____/

Sexe: F /___/ M/___/

Profession /_____/

II. SEROLOGIE VIH

HIV-1 /___/ HIV-2 /___/ HIV-1&2 /___/

Date de découverte de l'infection /___/___/___/

Mode de transmission /_____/

Stade OMS: 1 /___/ 2 /___/ 3 /___/ 4 /___/

III. LES INFECTIONS OPPORTUNISTES

Candidose Buccale Et/Ou Oesophagienne	Oui/___/	Non/___/
Tuberculose	Oui/___/	Non/___/
Pneumocystose	Oui/___/	Non/___/
Pneumopathies Récidivantes	Oui/___/	Non/___/
Toxoplasinose	Oui/___/	Non/___/
Zona	Oui/___/	Non/___/
Cyptosporidiose	Oui/___/	Non/___/
Cryptococcose	Oui/___/	Non/___/
Leishmaniose Viscérale	Oui/___/	Non/___/
Infection A CMV	Oui/___/	Non/___/
Herpès Génital Récidivant	Oui/___/	Non/___/

IV. POIDS

	M0	M6	M12
POIDS			

V. LE SCHEMA THERAPEUTIQUE UTILISE

- | | | |
|---|----------|----------|
| 1. Stavudine + Lamivudine + Névirapine ou | Oui/___/ | Non/___/ |
| 2. Zidovudine + Lamuvidine + Névirapine ou | Oui/___/ | Non/___/ |
| 3. Stavudine + Lamuvidine + Efavirenz | Oui/___/ | Non/___/ |
| 4. Zidovudine + Lamuvidine + Efavirenz | Oui/___/ | Non/___/ |
| 5. Didanosine + Abacavir + Ritonavir/Indinavir ou | Oui/___/ | Non/___/ |
| 6. Didanosine + lamivudine + Ritonavir/Indinavir ou | Oui/___/ | Non/___/ |
| 7. Stavudine + Lamivudine + Indinavir . | Oui/___/ | Non/___/ |
| 8. Stavudine + Lamuvidine + Indinavir ou | Oui/___/ | Non/___/ |
| 9. Stavudine +Lamuvidine + Ritonavir | Oui/___/ | Non/___/ |
| 10.. Didanosine + Abacavir + Ritonavir | Oui/___/ | Non/___/ |
| 11. Didanosine + Abacavir + Indinavir | Oui/___/ | Non/___/ |

V1.OBSERVANCE DU TRAITEMENT.

1. Mauvaise /___/
2. Bonne /___/
3. Très bonne /___/

V11. SUIVI IMMUNO-VIROLOGIQUE.

Date de prélèvement /___/___/___/

RESULTATS

Mois	M0	M6	M12
CD4.			
Charge virale.			

VIII INFECTIONS OPPORTUNISTE AU COURS DU TRAITEMENT

- | | | |
|---------------------------------------|----------|----------|
| Candidose Buccale Et/Ou Oesophagienne | Oui/___/ | Non/___/ |
| Tuberculose | Oui/___/ | Non/___/ |
| Pneumocystose | Oui/___/ | Non/___/ |

stade "sida"[2].

Depuis 1996, les progrès observés dans le domaine de la thérapeutique antirétrovirale se sont traduits par un changement clinique majeure dont témoigne la réduction de près de 80% du nombre de décès , du nombre de cas de sida et de l'incidence des infections opportunistes.[6]

Le traitement antirétroviral doit faire l'objet d'une surveillance particulière.

Cette surveillance nécessite des contrôles successifs de la charge virale plasmatique et du taux de lymphocytes TCD4[2].

La CV et la numération de lymphocytes TCD4 sont complémentaires et guident l'instauration et la surveillance du traitement ARV .

L'évaluation de ces deux paramètres nous permettra d'apprécier les réponses immunitaire et virologique au traitement ARV.

I OBJECTIFS

OBJECTIF GENERAL

Evaluer l'efficacité du traitement antirétroviral chez les patients du Centre de Traitement Ambulatoire de Niamey.

OBJECTIFS SPECIFIQUES

Suivre l'évolution du taux de lymphocytes TCD4.

Suivre l'évolution la charge virale plasmatique.

Apprécier l'amélioration de l'état clinique des patients, en relation avec les données immuno-virologiques

GÉNÉRALITÉS

II.GÉNÉRALITES

A. HISTORIQUE.

En juin 1981, aux Etats Unis les CDC (Centers for Diseases Control and Prevention) d'Atlanta rapportèrent dans le Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR), bulletin hebdomadaire d'épidémiologie et de santé publique, cinq cas de pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* observés à Los Angeles chez des jeunes homosexuels en bonne santé antérieur .Un nombre exceptionnellement élevé de Sarcomes de Kaposi fut décrit ensuite dans une population analogue. Peu de temps après, des cas semblables furent signalés en Haïti et en Afrique.[7] L'association de ces deux affections habituellement rares déclenche une enquête épidémiologique à la recherche de maladie nouvelle.On constate alors la récrudescence d' autres affections associées à une dépression de l'immunité cellulaire et la responsabilité d'un virus est rapidement évoquée devant le mode de propagation épidémique [6]. Il apparut que le vecteur était un agent transmissible par voie sexuelle et par voie sanguine, puisque des cas étaient évoqués chez des toxicomanes et des malades transfusés notamment chez des hémophiles. La voie foëto maternelle paraissait constituée également un mode de contamination, comme le montraient les premières observations d'immunodéficience clinique chez des enfants nés de mères appartenant à un groupe exposé à cette maladie.

L'agent infectieux de cette nouvelle pathologie, qui fut appelé syndrome d' immunodéficience acquise (ou SIDA), fut identifié pour la première fois en 1983 en France par l'institut Pasteur, grâce à une étroite collaboration avec des équipes hospitalo-universitaires. Le vecteur était un virus et son identification fut réalisée à partir des ganglions prélevés chez un sujet homosexuel français qui présentait une symptomatologie évocatrice de la nouvelle maladie .Le virus fut identifié comme appartenant à la famille des rétrovirus et fut initialement dénommé LAV (pour Lymphadénopathy associated virus.). Un an après,d'

autres équipes, dont celle de R.GALLO aux Etats Unis, confirmèrent la découverte de l' Institut Pasteur en isolant à leur tour cet agent viral, qui reçut les années suivantes différentes appellations (HTLV-III,ARV,etc),jusqu'en 1986 où une commission de nomenclature internationale lui donna sa désignation définitive: Human Immunodéficiencie Virus (HIV).[7]

Toujours en 1986, un second VIH également responsable de SIDA, fut isolé chez des sujets originaires d'Afrique de l'Ouest. Il fut appelé VIH-2, pour le distinguer du premier virus découvert, qui fut appelé VIH de type 1 (VIH-1).[6]

1. Historique du sida au Niger.

Au Niger le premier cas de SIDA a été décrit en 1987. La situation du VIH au Niger est caractérisée par une faiblesse relative du taux de séroprévalence comme en témoignent les résultats de l'enquête 2002. [4]. En effet le taux de séroprévalence a été estimé à 0,87 % parmi la population âgée de 15 à 49 ans.

Les résultats du volet VIH de l'Enquête Nationale de Démographie et de Santé à Indicateurs Multiples réalisée en 2006 montre une tendance à la stabilisation de l'épidémie avec une séroprévalence de 0,70% avec toujours une disparité en milieu rural (0,5%) et milieu urbain (1,5%). La proportion de personnes adultes séropositives accuse une tendance générale à la hausse avec l'âge jusqu'à 40 ans, avec de fluctuations plus ou moins marquées. Bien que le taux de prévalence demeure globalement maîtrisé quel que soit l'âge, on note tout de même quelques différences selon le sexe: à 20-29 ans, les femmes ont un taux d'infection relativement plus élevé que les hommes (0,8% contre 0,4%). En revanche à partir de 30 ans, le taux de séropositivité est relativement plus importante tant chez les hommes que chez les femmes. Par ailleurs la prévalence maximale est observée aussi bien chez les hommes que chez les femmes à 35-39 ans (1,4% chez les femmes et 2,6% chez les hommes). Dans l'ensemble, la séroprévalence est de 0,8% chez les hommes contre 0,7% chez

les femmes.[4]

B. ETIOPATHOGÉNIE.

1. Le virus

Les virus de l' immunodéficience humaine appartiennent à la famille des rétrovirus. [1]

1.1. Classification des rétrovirus

Les rétrovirus sont largement répandus parmi les diverses espèces animales. Ils sont définis essentiellement par leur mode de réplication. Ces virus possèdent un ARN de haut poids moléculaire transcrit en ADN dit «proviral» grâce à une enzyme contenu dans le virion et caractéristique de cette famille: la transcriptase inverse

Actuellement la famille des rétrovirus est divisée en trois sous groupes selon des critères de pathogénie, mais aussi selon des paramètres phylogénétiques.

Les oncovirus à ARN sont les rétrovirus les plus répandus. Ils sont associés à des tumeurs et à des leucémies. les HTLV (Human T-Cell Leukemia Virus.) appartiennent à ce groupe. Les lentivirus sont des virus qui provoquent des maladies à évolution lente (pneumonies, désordres neurologiques) et qui sont cytopathogènes en culture. Les HIV (Human Immunodéficency Virus), ou VIH en français, agents responsables du sida font partie de cette sous famille.

Les spumavirus sont des virus identifiés chez de nombreux mammifères, mais ils ne sont associés à aucune pathologie connue chez l' homme et l' animal. [6]

1.2. Aspects structuraux.

Comme tous les rétrovirus, les VIH-1 et VIH-2 sont produits par bourgeonnement à la surface des cellules infectées, mais la morphologie de la particule mature est unique. [6]

Le VIH se présente en microscopie électronique comme une particule

sphérique de 80 à 120nm de diamètre, comportant une enveloppe et une nucléocapside excentrée et cylindrique. Cette nucléocapside contient le génome constitué de molécules d'ARN identiques, des protéines de structure et des enzymes nécessaires à la réplication virale. En microscopie électronique, les deux types de virus présentent une morphologie similaire.

Leur nucléocapside est constituée de protéines internes du virus, de l'enzyme nécessaire à sa réplication: la transcriptase inverse ; et de l'ARN viral [6].

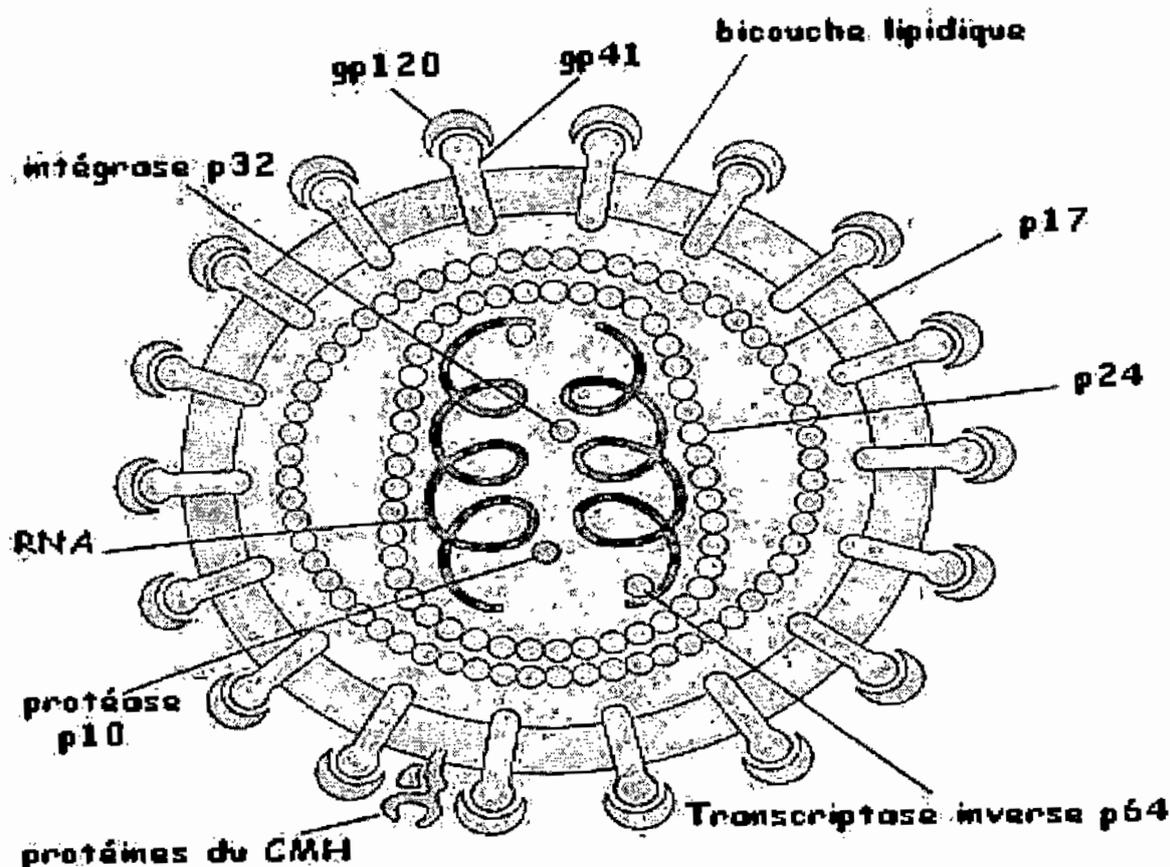


Figure 1 :Schéma organisationnel du virus VIH1

Soure :[10 www.inrp.fr/Access/biotic/immuno/html/strucvih.htm]

1.3. Génome viral

Le VIH possède deux molécules d'ARN simple brin identiques, d'une longueur d'environ 9200 paires de base. Comme tous les rétrovirus, il comprend trois gènes de structure:

Le gène *gag*, qui code pour un précurseur polypeptidique de 55kd, lequel est clivé par la protéase virale en protéines de la nucléocapside

Le gène *pol*, qui code pour les enzymes nécessaires à la réplication du virus dans la cellule hôte.

Le gène *env*, qui code pour un précurseur polypeptidique de 160kd lequel est clivé en deux glycoprotéines par une protéase cellulaire.

Les trois gènes de structure sont encadrés par deux séquences répétitives appelées long terminal repeat (LTR), présentes à chaque extrémités de l'ADN proviral: elles interviennent au cours de l'intégration du virus dans le génome de la cellule hôte, ainsi que dans le contrôle de la transcription, car elles contiennent des éléments promoteurs nécessaires à l'expression des gènes. De plus, le VIH possède dans la région centrale de son génome, des petites phases de lectures codant pour des gènes de régulation: *vif*, *vpr*, *tat*, *rev*, *vpu*, et situé à l'extrémité 3' du génome, le gène *nef*. Tous ces gènes sont également présents dans le génome du VIH-2, à l'exception de *vpu* et de la présence d'un autre gène, *vpx* qui caractérise le génome du VIH-2. [7]

1.4. Variabilités génétiques.

L'organisation génétique des VIH1, VIH2 et du SIV (Simian Immunodeficiency Virus) est similaire. Cependant on note l'absence du gène *vpu* au sein du génome des VIH2 et SIV, et la présence d'un autre gène, *vpx*. Les seules exceptions sont les SIVs du chimpanzé et du singe hocheur, qui contiennent aussi un gène *vpu*. De plus, l'analyse comparative précise de chaque élément génétique de ces virus a montré que le VIH2 était plus proche des virus siniens du macaque (SIVmac) et du mangabé (SIVsm) qu'il ne l'était du virus humain VIH-1 et de son homologue chez le chimpanzé (SIVcpz).

Ces variations génétiques entre les deux types de virus humains sont prédominantes dans certaines régions du génome viral telle que le gène *env*.

C'est tout particulièrement le cas du domaine V3 de l' envelope du VIH-1, qui possède d'importantes fonctions biologiques et immunologiques.

Sur la base des distances génétiques entre les VIH-1 retrouvés chez les patients, une classification des VIH-1 en trois groupes distincts, appelés M, N, O, a été établie.

Le groupe M (majoritaire) regroupe jusqu'à présent, 9 sous types VIH-1 (A-D, F-H, J et K). En France, ce sont les virus du sous type B qui sont prédominants. Globalement, au niveau mondial, ce sont les infections par le sous types C qui sont majoritaires. Les VIH-1 du groupe O (Outlier), qui ont été identifiés au Cameroun et au Gabon, sont beaucoup plus rares. Il en est de même des infections par les VIH-1 du groupe N, également identifiés au Cameroun. Les liens phylogénétiques récemment établis entre les virus N et des SIV indiquent que des évènements d'anthropozoonose pourraient être à l' origine de l'infection VIH-1. De même l'infection VIH-2 résulterait d'une introduction chez l'homme d'un SIV de mangabé dans le passé. Les VIH-2 sont également classés en sous types génétiques distincts. [6]

1.5. Protéines constitutives des virus VIH.

A partir des gènes gag, Pol et env., des précurseurs polyprotéiques sont synthétisés dans la cellule infectée, où ils sont clivés en protéines d'enveloppe par des protéases cellulaires.

Les protéines virales à activité enzymatique sont codées par le gène Pol et proviennent de la polyprotéine Pr160 gag-pol. Ce sont des enzymes qui interviennent au cours du cycle répliatif

Les produits du gène env. dérivent d'un précurseur Gpr160 env., glycosylé et clivé par des enzymes cellulaires en glycoprotéine externe (gp120) et glycoprotéine transmembranaire (gp 41).

Ces protéines d'enveloppe jouent un rôle important dans les phénomènes de

reconnaissance virus-cellules hôtes et dans l'effet cytopathogène in vitro des virus VIH.

Les protéines internes du virus VIH-2 ont un poids moléculaire légèrement modifié. [6]

1.6. La répliquation virale.

La répliquation du VIH dans l'organisme a lieu dans de nombreux tissus (ganglions lymphatiques, intestins, thymus, cerveau, etc.) et/ou liquides biologiques (sang, liquide bronchoalvéolaire, etc.), dans lesquels on retrouve les cellules cibles du VIH. [8]

Les principales étapes du cycle répliquatif sont communes à tous les rétrovirus. Leur connaissance est essentielle à la compréhension de la physiopathologie de l'infection à VIH, et, surtout, chacune de ces étapes constitue une cible potentielle pour une thérapeutique antirétroviral. [6].

Cette répliquation comprend douze étapes.

La fixation est la première étape de l'infection de la cellule par le VIH. [11]. Elle s'effectue par l'intermédiaire de la gp120, qui se fixe à une molécule de surface cellulaire, le récepteur CD4.

La pénétration est la seconde étape de l'infection: le VIH reconnu par les récepteurs pénètre dans la cellule. La membrane lipidique et la membrane cellulaire fusionnent; si bien que le virus est intégré. Protégés par deux capsides superposées, les ARN messagers et les protéines associées vont alors pénétrer dans le cytoplasme de la cellule.

La décapsidation: il s'agit d'une étape intermédiaire; le virus se sépare de ses deux capsides protectrices, laissant les ARNm sans protection et donc prêts à

l'étape suivante.

La transcription inverse: chacun des ARN viraux est associé à la transcriptase inverse polymérase, enzyme assurant la formation d'un brin transcrit d'ADN de l'ARN viral. Ces deux ADNc (dits complémentaires) monobrins vont s'associer et former une molécule d'ADN appelée proviral par son origine.

L'intégration: l'ADN franchit la paroi du noyau, grâce à une enzyme : l'endonucléase. Une fois à l'intérieur, il se circularise et s'insert sous l'effet de l'intégrase dans le programme génétique de la cellule cible.

La formation de l'ARNm: les deux brins d'ADN de la cellule s'écartent sous l'effet de l'ARN polymérase. Des bases libres viennent prendre la complémentarité de la séquence et se polymérisent en une chaîne monobrin: l'ARNm.

L'épissage: l'ARNm ainsi obtenu est hétérogène. En effet, il est constitué d'une succession d'introns (parties non codantes) et d'exons (parties codantes.). Cet ARNm doit subir une maturation pour pouvoir être lu par des ribosomes. Il se passe alors une excision des introns pour ne laisser que les exons.

La traduction de l'ARN: une fois sorti du noyau par l'un des pores nucléaires, l'ARNm est lu par des ribosomes du RER (réticulum endoplasmique rugueux). L'ARN vient se faire glisser entre les deux sous unités du ribosome. Pour chaque codons (groupe de trois nucléotides) de l'ARNm, le ribosome attribuera un acide aminé. Ceux ci se polymériseront au fur et en mesure de la lecture. Un codon initiateur UAG (Adénine Uracile Guanine) fera débiter la synthèse tandis qu'un codon stop (UAA ; UGA ; UAG.) en marquera la fin.

Maturation dans l'appareil de golgi: les polypeptides ainsi formés ne sont pas encore opérationnels et doivent subir une maturation dans l'appareil de golgi. En effet, ils se polymérisent entre eux pour aboutir à la formation de polyprotéines.

L'action des protéases : en se rapprochant de la membrane, les polyprotéines subissent l'action des protéases et se scindent en différentes protéines constitutives du virus

L'assemblage: les différentes protéines du virus s'assemblent pour former de nouveaux virions. Des ARN proviraux rejoignent les enzymes virales. Les protéines constitutives s'assemblent pour former la capsidie englobant cet ensemble.

Le bourgeonnement : la capsidie sort de la cellule infectée en arrachant une partie de la membrane cellulaire (à la quelle ont été probablement fixées les protéines virales de surface). Le virus est prêt à infecter d'autres cellules. [12]

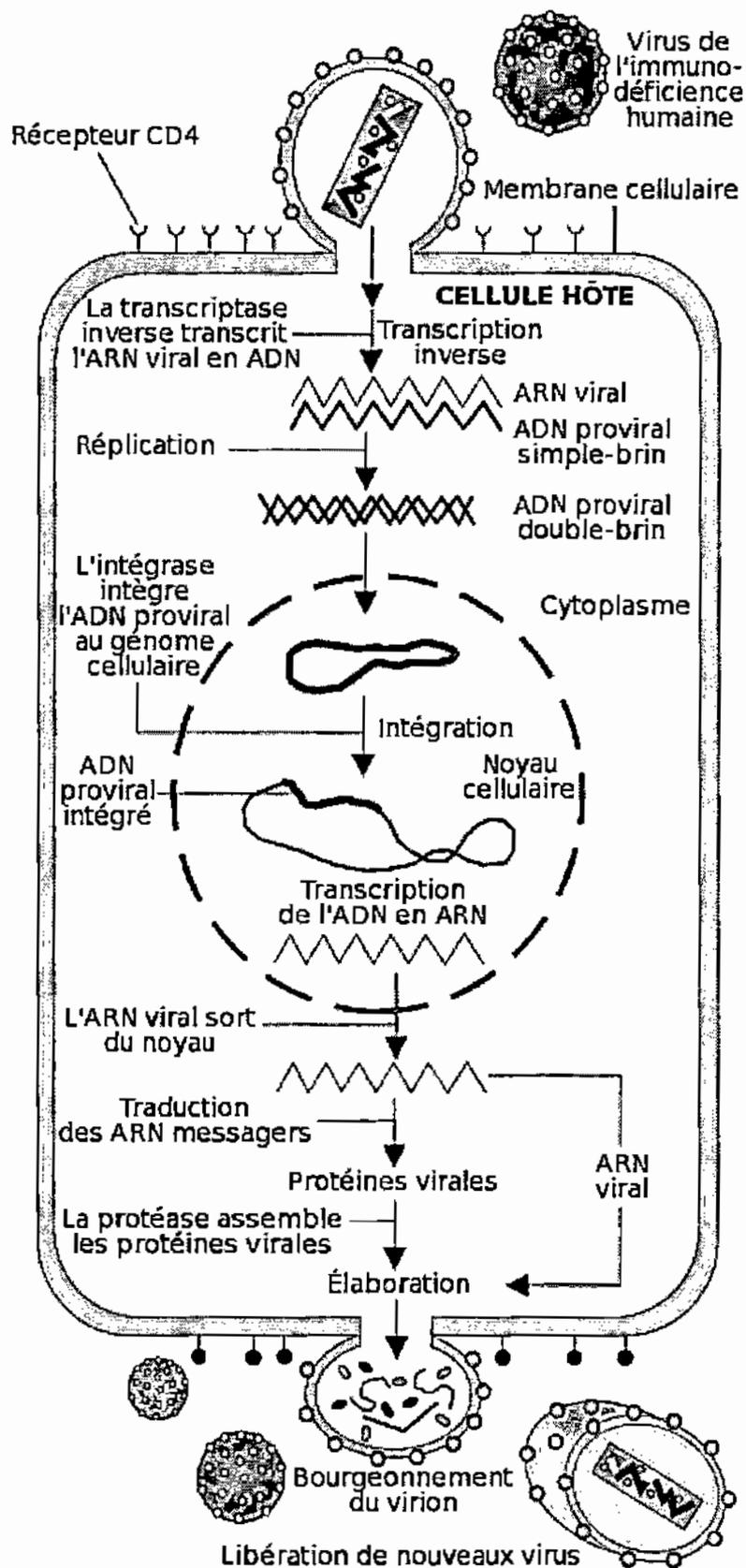


Figure 2 : cycle de réplication du VIH

Source : [13].

C. DIAGNOSTICS BIOLOGIQUES

1. Techniques indirects

1.1 Test Elisa spécifique 99,2% à 99,8%

Les antigènes utilisés pour ces tests étaient initialement des lysats de cellules infectées par le VIH.

Actuellement, la majorité des tests utilisent les protéines recombinantes produites par génie génétique ou des peptides synthétiques. Les antigènes doivent être les plus représentatifs possible de l'ensemble des virus en circulation.

- ❖ **Les tests homologués** : permettent de détecter les anticorps contre les divers VIH1 du groupe M ou du groupe O, ainsi que contre les différents sous-types d'HIV-2. Ainsi ces tests détectent une primo infection en relevant la présence des anticorps en moyenne 22 jours après la date présumée du comptage.
- ❖ **Tests combinés antigènes- anticorps** :

Ces tests associent un test ELISA pour la détection des anticorps à un test ELISA pour la détection de l'antigène de capsid P24 du HIV-1.

Ils permettent un dépistage précoce des premières phases de l'infection (en moyenne 2 à 4,8 jours plus tôt que les tests ELISA dépistant les seuls anticorps).

En cas de test positif, il est nécessaire d'explorer l'origine de cette positivité qui peut découler de la présence soit d'anticorps soit d'antigène ; un test de détection de l'antigène P24 confirme alors la suspicion de primo infection.

1.2 Tests rapides

Ces tests font appel à une agglutination ou à une absorption du complexe antigène-anticorps (Ag-Ac) sur une membrane , suivie d'une coloration visible

à l'œil nu. Avec un appareil sophistiqué, ces tests peuvent dépister les anticorps ant-HIV1 et anti-HIV2 en moins de 30 minutes. Cependant ces tests n'offrent pas la même sensibilité que les autres tests.

1.3 Test de confirmation

La spécificité des tests ELISA n'étant pas à 100%, un test de confirmation s'avère obligatoire pour poser un diagnostic définitif d'infection ou de l'exclure.

En effet, ces tests de dépistage très performants peuvent donner des réactions faussement positives (rhumatoïde, anticorps anti-nucléaires).

La technique de référence pour le test de confirmation est le Western blot. Les protéines dénaturées de l'HIV1 ou de l'HIV2 sont séparées par électrophorèse en fonction de leur poids moléculaire, puis transférées sur une bandelette de métró cellulose. La présence d'anticorps dirigés contre l'une ou plusieurs de ces protéines est révélée par une réaction immuno-enzymatique, sous la forme d'une bande colorée.[14]

2. LES TECHNIQUES DIRECTES

1 Quantification de l'ARN viral plasmatique

La présence de l'ARN viral dans le plasma témoigne d'une réplication virale constante dans l'organisme. Cependant le diagnostic HIV ne peut être porté sur les seuls résultats de cette technique car celle-ci peut donner des résultats faussement positifs. [12].

2 Amplification de l'ADN proviral par PCR

La PCR ne permet d'amplifier que des séquences d'AND. Et lorsque l'acide nucléique viral est sous forme ARN, on doit d'abord faire une

rétrotranscription in vivo à l'aide d'une transcriptase inverse ; on obtient un AND complémentaire que l'on va amplifier. [1]

Chez le nouveau né avant l'âge de 18 mois:

Le diagnostic utilise les techniques de détection du virus puisque la présence d'anticorps maternels transmis empêche toute étude biologique jusqu'à l'âge de 16-18 mois. [12].

Actuellement, le diagnostic de la contamination de l'enfant par sa mère se fait par PCR ou par culture. Lorsque on n'a pas accès à ces techniques, on peut utiliser la recherche de l'antigène P24 comme technique alternative.

Après 18mois, les techniques sérologiques peuvent être utilisées. ELISA et éventuellement Western Blot (comme chez les adultes). Si l'enfant est asymptomatique un deuxième prélèvement s'avère indispensable pour confirmer un premier prélèvement positif.

Les tests actuels, très sensibles et spécifiques, détectent les anticorps sériques dirigés contre les protéines constitutives du VIH1 et du VIH2. Les anticorps sont mis en évidence par une réaction avec des antigènes recombinants ou synthétiques visualisée par la technique immuno-enzymatique ELISA avec deux méthodes. Ces tests de dépistage comportent le risque de faux positifs. Si les deux tests ELISA sont positifs ou dissociés, on a recours au western blot comme test de confirmation sur un deuxième prélèvement. Le VIH2 nécessite un western blot spécifique.

Les anticorps anti VIH apparaissent 3 à 6 semaines après la contamination. En cas de négation des tests sérologiques, ceux-ci doivent être répétés 3 mois après la contamination présumée. Pendant cette sérologie muette, seule la positivité de l'antigénémie p24 permet de dépister la primo-infection

3 Autres Tests

La recherche de l'antigène p24 est un marqueur directe de l'infection à HIV-1. Il correspond à la présence de particules virales et de protéines virales libres. L'intérêt de ce test réside dans le diagnostic d'une primo-infection durant la période où les anticorps sont encore indétectables. [15.]

D. TRANSMISSION DU VIH

Le VIH est présent dans de nombreux fluides organiques. On en a retrouvé dans la salive, les larmes et l'urine, mais en des concentrations insuffisantes pour que des cas de transmission soient enregistrés. La transmission par ces fluides est ainsi considérée comme négligeable. Par contre, des quantités assez importantes de VIH pour une infection ont été détectées dans le sang, le lait maternel, la cyprine, le sperme, ainsi que le liquide précédant l'éjaculation

Par voie de conséquence, les trois modes de contaminations sont:

- ❖ les rapports sexuels non protégés, qu'ils soient hétérosexuels ou homosexuels représentent la part la plus importante des contaminations
- ❖ le contact avec du matériel contaminé chez : les toxicomanes par injection, les transfusés, le personnel de santé
- ❖ la transmission verticale ou mère-enfant durant la grossesse, pendant l'accouchement et lors de l'allaitement. Sans traitement et avec un accouchement naturel le taux de transmission varie, selon les études, entre 10 et 40 %. C'est durant l'accouchement que les risque d'infection sont les plus élevés (65 % de tous les cas d'infection). Un traitement et la pratique d'une césarienne peuvent faire_baisser ce chiffre à 1 % [13]

E. LA RÉPONSE IMMUNITAIRE AU COURS DE L'INFECTION PAR LE VIH.

1. Rappel sur le système immunitaire.

L'immunité peut être définie comme l'ensemble des mécanismes biologiques permettant à un organisme de reconnaître et de tolérer ce qui lui appartient en propre (le soi) et de reconnaître et de rejeter ce qui lui est étranger (le non soi) : les substances étrangères ou les agents infectieux auxquels il est exposé, mais aussi ses propres constituants altérés (comme des cellules tumorales).

L'immunité met en jeu deux processus apparus successivement au cours de l'évolution des espèces.

L'immunité non spécifique, d'action immédiate, fait intervenir des cellules responsables de la phagocytose,

L'immunité spécifique, qui se développe en quelques jours et dépend de la reconnaissance spécifique de la substance étrangère, prélude à sa destruction.

La reconnaissance d'un agent infectieux comme étranger suppose que le système immunitaire reconnaisse certaines structures qui lui sont spécifiques et qui constituent le soi, et des structures qui ne lui appartiennent pas et qui constituent le non-soi. [15]

2. Les mécanismes de défense.

2.1 Les mécanismes de défense non-spécifique ou innée ou naturelle.

2.1.1 Les défenses mécaniques:

La peau et les muqueuses constituent une barrière pour les agents infectieux.

2.1.2 Les défenses biochimiques:

Des substances chimiques libérées au niveau de la peau, et des muqueuses peuvent neutraliser l'agent infectieux.

2.1.3 Les défenses cellulaires:

Elles font intervenir les cellules phagocytaires que sont les polynucléaires, les granulocytes, les monocytes du sang, et les macrophages des tissus.

2.1.4 Les défenses humorales:

Elles font intervenir des substances humorales, dont la plus connue est l'interferon. Lorsqu'il est présent, le virus peut pénétrer dans les cellules mais ne peut pas se répliquer, ce qui entraîne sa mort.

Dans l'infestation virale en général, ce sont les moyens de défense non spécifiques qui interviennent pour empêcher la maladie de se développer. Lorsqu'ils sont dépassés, l'infection peut s'installer dans la durée. [1]

2.2 Les mécanismes de défense de spécifiques

Ils sont constitués par la réaction immunitaire qui est un mécanisme spécifique dirigé contre l'agent infectieux qui l'a déclenché.

2.2.1 Les éléments intervenant dans la réaction immunitaire.

2.2.1.1 Les organes de l'immunité

Ils sont constitués par la moelle osseuse ; le thymus, la rate, les ganglions lymphatiques, et le tissu lymphoïde.

2.2.1.2 Les lymphocytes.

Ce sont les cellules effectrices de la réponse immunitaire.

2.2.1.3 Les cellules présentatrices d'antigènes.

Elles capturent l'agent infectieux et présentent sa structure antigénique aux lymphocytes. On trouve dans ce groupe: les monocytes, les macrophages, les cellules dendritiques.

2.2.1.4 Les molécules du système HLA (complexe majeure d'hystocompatibilité.)

Elles permettent à l'organisme de reconnaître ses constituants et de ne pas les détruire. Elles s'expriment à la surface des cellules et interviennent dans la présentation de l'antigène aux lymphocytes.

2.2.1.5 Les cytokines.

Ces sont des molécules comme les interleukines, et les interférons qui sont secrétées par les cellules immunitaires activées.

2.2.1.6 Les marqueurs CD

Ce sont des cellules que l'on retrouve à la surface de différentes cellules dont les lymphocytes et qui permettent de les identifier. Les lymphocytes T- helper portent le marqueur CD4, et les lymphocytes T cytotoxiques portent le marqueur CD8.

2.2.1.7 Les récepteurs pour l'antigène

Ils sont fixés sur la membrane des lymphocytes et lui permettent de reconnaître l'antigène.

2.2.1.8 Les antigènes.

Dans les infections virales, ce sont essentiellement les protéines structurales du virus qui sont antigéniques. Leur présence déclenche la réaction immunitaire et la production d'anticorps spécifiques.

2.2.1.9 Les anticoprs.

Ces sont des immunoglobulines secrétées par les plasmocytes. Ils sont spécifiques de l'antigène qui a délenché leur production. [1]

3. Les cellules cibles du virus.

Les cellules sensibles à l'infection sont principalement celles qui expriment à leur surface le récepteur CD4 et l'un des corécepteurs.[6]

3.1. Les cellules dendritiques

Elles sont originaires de la moelle osseuse et pourraient partager un précurseur commun avec les cellules de la lignée monocyttaire.

Ces cellules sont présentes dans le thymus, la peau (cellules de langerhans), les muqueuses ainsi que dans tous les organes lymphoïdes secondaires. Elles ont le rôle majeur lors de la reconnaissance de l'antigène au cours d'une réponse immune primaire.

3.2. Les cellules de la lignée monocyttaire

Ces cellules sont présentes dans le sang circulant sous la forme de monocytes, et dans les tissus sous forme de macrophages tissulaires. Elles sont chargées de la capture et de la dégradation de l'antigène, puis de sa présentation aux lymphocytes T [15]

3.3. Les lymphocytes TCD4

Parmi les lymphocytes T du sang périphérique, il existe deux populations mutuellement exclusives, l'une exprimant la molécule CD4, et l'autre la molécule CD8. La plupart des lymphocytes CD8 sont des lymphocytes cytotoxiques, tandis que la plupart des lymphocytes TCD4 sécrètent des lymphokines. Ces lymphokines ont un rôle fondamental dans la régulation de la réponse immunitaire en particulier l'interleukine 2 qui permet la prolifération des lymphocytes T.[15].

Les cellules présentatrices d'antigènes jouent probablement un rôle important de réservoir, de dissémination et d'entrée du virus dans l'organisme. Il a été

mis en évidence une molécule de surface (DC-SIGN) exprimée sur les cellules dendritiques, capables de lier le VIH et de les transmettre à des lymphocytes T CD4.

Dans d'autres cellules, les virus sont simplement emprisonner sans se repliquer. C'est le cas par exemple des cellules folliculaires dendritiques présentes dans les centres germinatifs des ganglions. Le virus se fixe sous forme de complexes immuns à la surface des cellules folliculaires dendritiques, car ces derniers ont la capacité de capter les complexes antigènes-anticorps présents dans la circulation. Ces cellules, par leur rôle de présentatrices d'antigènes, contribuent ainsi à la dissémination du virus en transmettant des particules infectieuses aux lymphocytes activés. Les cellules microgliales, les cellules géantes multinuclées, et les macrophages périvasculaires sont les principales cellules infectées dans le système nerveux.

Les organes lymphoïdes quant à eux constituent un réservoir important du virus. Dès les stades précoces de l'infection, les ganglions apparaissent contenir 5 à 10 fois plus de virus associés aux cellules ganglionnaires que les cellules mononuclées circulantes. [8]

4. Le déficit immunitaire associée à l'infection par le VIH.

Le virus de l'immunodéficience humaine provoque une infection chronique de l'organisme humain. Cette infection fait coexister dans l'organisme le virus, présent à l'état libre ou intégré dans le génome des cellules infectées, et la réponse immunitaire dirigée contre lui, en particulier les anticorps sériques.

Le VIH infecte les cellules clés du système immunitaire induisant un déficit profond de l'immunité cellulaire.[6].

Ce déficit est marqué par la baisse progressive de la population lymphocytaire CD4, mais également par de nombreuses altérations du système immunitaire. [6]

Il est tout d'abord un déficit quantitatif et qualitatif des lymphocytes T CD4. Il semble que les lymphocytes CD4 mémoires c'est à dire ceux qui reconnaissent des antigènes déjà rencontrés par l'organisme, soient les premiers touchés. [16].

5. La réponse immunitaire anti VIH.

La réaction immunitaire met en jeu une réaction à médiation cellulaire basée sur les lymphocytes T, une réaction à médiation humorale basée sur les lymphocytes B et une coopération cellulaire entre lymphocytes T et B. [1]

a La réponse immune cellulaire au 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.

Les réponses au VIH médiées par les lymphocytes TCD4 auxiliaires sont indispensables au déroulement efficace de la réponse immune.

Les réponses TCD4 auxiliaires dites Th1, capables de produire IL2 et INF γ en réponse au VIH, est apparu déterminant dans deux situations : d'une part les sujets asymptomatiques à long terme ou cette réponse spécifique anti VIH semble être responsable de la non progression ou de la progression extrêmement lente de l'infection, et d'autre part la primo infection traitée précocement par ARV. Ces lymphocytes amplifient de façon majeure les réponses cytotoxiques (CTL) et jouent un rôle important en phase de primo infection, où leur présence est déterminante pour que s'amplifient les CTL, de façon à contrôler efficacement la réplication virale.

Les lymphocytes T cytotoxiques (CTL) représentent l'un des principaux mécanismes effecteurs impliqués dans la lutte anti virale.

Les réponses CTL sont dirigées contre les protéines structurales de l'enveloppe et de la capsid, la transcriptase inverse et la protéine non structurale, nef.

L'activité CTL apparaît dès le premier mois de la séroconversion. Elle est dirigée de manière plus fréquente et plus importante contre les protéines de structure.[6]

Les lymphocytes CD8 interviennent également dans le contrôle négatif de la réplication virale par la production de molécules dites suppressives. Récemment, trois molécules du groupes des β chémokines (RANTES, MIP-1 α et MIP- 1 β .) ont été impliqués dans cette réplication négative. Leur effet passe par leur interaction avec les chémorécepteurs qui se trouvent être les corécepteurs du VIH. Plus récemment de nouvelles molécules participant à l'activité anti virale des lymphocytes CD8 ont été identifiées: il s'agit des défensines 1, 2, et 3. Ces molécules sont retrouvées en grande quantité dans le surnageant de culture de cellules CD8 activées de patients non progresseurs à long terme. Elles sont capables d'inhiber in vitro la réplication du VIH-1

Le déficit quantitatif en lymphocytes TCD4, 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. De mécanisme vraisemblablement multifactoriel, cette déplétion est étroitement liée à la production virale et corrélée à la progression de la maladie. Les phases de primo-infection et de progression vers le sida sont associées à une production virale intense et à une déplétion accrue en lymphocytes T CD4. [6]

b La réponse humorale spécifique au VIH

Les réponses humorales sont composées d'anticorps dirigés contre toutes les protéines du VIH: protéines d'enveloppe: gp120 et gp41, protéines de capsid : p24 et p18, RT.

La séroconversion survient habituellement 3 à 12 semaines après la

contamination ; elle est caractérisée par l'apparition quasi concomitante des anticorps spécifiques dont la production persiste en plateau jusqu'à la phase de progression de la maladie, où le taux d'anticorps anti-p24 diminue régulièrement. Seuls les anticorps neutralisants pourraient avoir un rôle protecteur mais ils n'apparaissent que tardivement, après le deuxième mois, et plus souvent autour du sixième mois. Ils sont dirigés contre la gp120 ; les sites de neutralisation, initialement décrits sur la boucle V3 de cette gp120, sont mal connus et leur importance est remise en question. Les anticorps dirigés contre le site de liaison du CD4 à la gp120 pourraient avoir un pouvoir neutralisant supérieur, dirigé contre les isolats primaires. Par ailleurs, certains anticorps anti-gp120, dits «facilitants», pourraient amplifier l'adhésion des particules virales aux cellules immunocompétentes équipées d'un récepteur au fragment constant des immunoglobulines, et faciliter l'infection. Aucune fonction protectrice n'est connue pour les anticorps dirigés contre les autres protéines, en particulier la p24.[6]

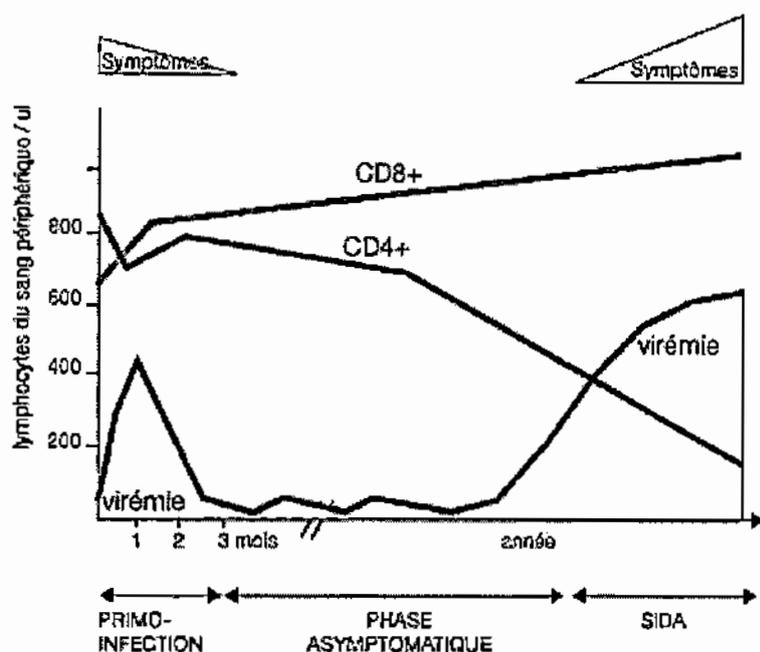
6. Les Syndrome de l'Immunodéficience Acquise: SIDA.

a Définition

Les critères de sida varient selon les régions du monde. Ainsi les USA ont étendu en 1993 leur définition du sida à tous les patients dont le taux de lymphocytes TCD4 était inférieur à 200/mm³, alors que l' Europe a maintenu la nécessité de l'apparition d'une certaine catégorie de manifestations cliniques, comme les tuberculoses pulmonaires, les pneumopathies bactériennes récurrentes, le cancer du col utérin invasif. [6]

b. Histoire naturelle de l'infection par le VIH.

L' histoire naturelle de l'infection évolue schématiquement en trois phases. [8]



ÉVOLUTION D'UNE INFECTION PAR LE VIH-1 CHEZ L'HOMME

A. C. Laurent - Crawford, Institut Pasteur

Figure 3 : Evolution d'une infection par le VIH1 chez l'homme

Source:[15]

- ❖ La primo-infection qui est asymptomatique deux fois sur trois et qui est liée à une phase intense de réplication virale ;[8]
C'est la phase la plus précoce qui apparaît entre quinze jours et trois mois après la contamination. Plus fréquemment on observe des manifestations proches de la mononucléose infectieuse (fatigue, fièvre, sueurs, courbatures, douleurs musculaires...) parfois associées à des éruptions cutanées. Cette phase va durer environ un mois.[16]
- ❖ Une phase de latence clinique: cette phase ne correspond nullement à une période de latence virale. En effet la charge virale sanguine demeure importante puisque:
 - 1 à 10% des cellules mononuclées du sang périphérique hébergent le provirus.
 - 1 à 10% de ces cellules renferment des ARNm viraux témoin d'une activité

répllicative.[8]

La charge virale plasmatique est évaluée à plusieurs milliers de copies ARN Viral/ml [9]

- ❖ Une phase de maladie (SIDA) ou surviennent les infections opportunistes ou des maladies cancéreuses. La survenue des infections opportunistes (excepté la tuberculose) surviennent le plus souvent lorsque le taux de lymphocytes CD4 est inférieur à 200 /mm³. Sans traitement antiviral, cette phase conduit au décès dans un délai moyen de deux ans.

L'arrivée de la multithérapie a complètement modifié l'histoire naturelle de l'infection. La réponse viro-immunologique obtenue par ces traitements a conduit à une diminution importante des infections opportunistes, des cas de sida déclarés et de décès liés au VIH.[8].

Classification en fonction des critères cliniques et du taux de lymphocytes TCD4

Tableau I : Classification CDC

Catégories cliniques			
CD4/mm3	A	B	C
= 500	A1	B1	C1
200-499	A2	B2	C2
< 200	A3	B3	C3

Source : [6].

F. Les antirétroviraux.

Depuis 1996, les progrès dans le domaine de la thérapeutique antirétrovirale se sont traduits par un changement clinique majeur très rapidement perceptible dont en témoigne la réduction de près de 80% du nombre de décès, du nombre de cas de sida, et de l'incidence des infections opportunistes.

Une vingtaine de médicaments ARV appartenant à quatre classes définies selon leur mode d'action (INTI, INNTI, IP, IF) constitue l'arsenal thérapeutique actuel. [16]

Les INTI, INNTI, IP sont virustatiques par inhibition de la transcriptase inverse ou de la protéase virales. [17]

Les combinaisons de ces molécules, le plus souvent mais pas exclusivement sous la forme de trois ARV ont permis de transformer radicalement le pronostic de l'infection rétrovirale. [11]

1 les différentes classes d'ARV.

1.1 Les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse.

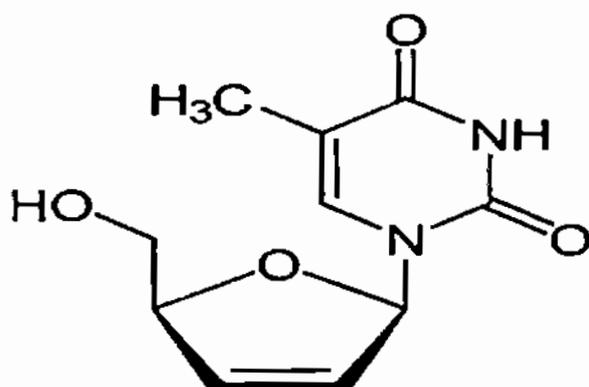
Ils ont constitués la première classe d'ARV mis sur la marché. Leur développement a débuté en 1985 lorsque l'activité inhibitrice de la TI des dérivés didéoxynucléosidiques a été montré in vitro. En 2004, la classe des INTI comporte sept antirétroviraux et demeure la pierre angulaire des combinaisons antirétrovirales.

Ce sont des dérivés nucléosidiques naturels. [11] .Ils sont considérés comme des prodrogues car n'agissant qu'après une triphosphorilation intracellulaire conduisant au dérivé actif sur la transcriptase inverse (essentiellement par compétition avec les nucléosides naturels.). [6].

Ces molécules agissent en bloquant la reverse transcriptase et en gênant l'intégration du génome virale dans le génome de la cellule hôte. [8]

La première molécule développée et commercialisée dans ce groupe est la zidovudine ou AZT. Son activité s'exerce principalement sur les cellules activées. [6]. Les INTI les plus utilisés sont :

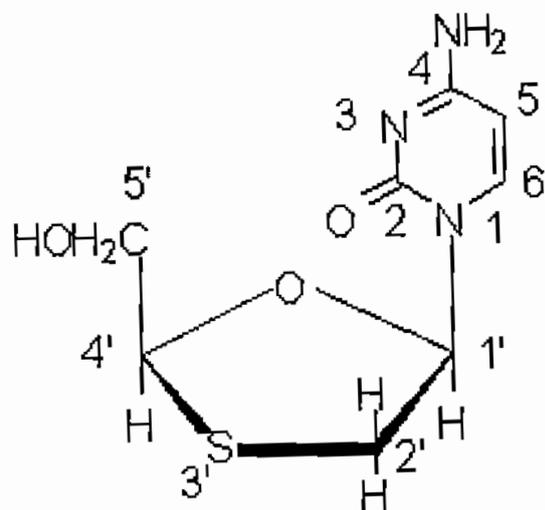
Stavudine (D4T)



2'3'didehydro-3'déoxythimidine

Figure 5 : structure chimique de la stavudine

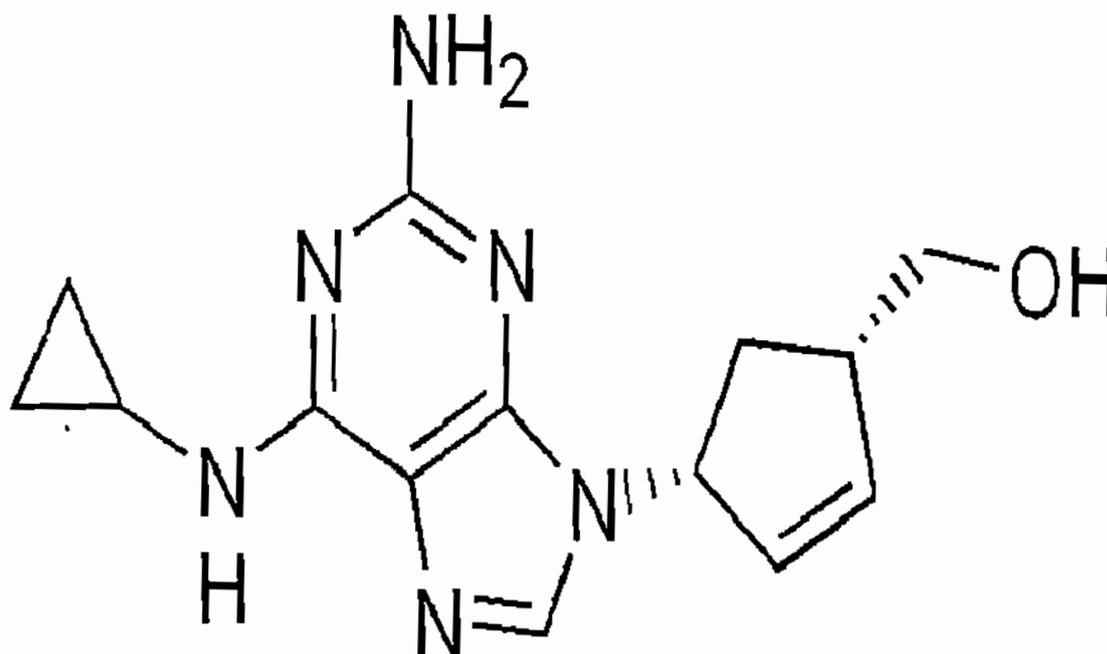
Lamivudine (3TC)



4 amino 1-2 hydroxyméthyl, 1-3oxothiolan-5yl-1H-pyrimidin-2one.

Figure 6 : structure chimique de la Lamivudine

Abacavir (ABC)



4-2 amino6 cyclopropylamino-9H-purin-9yl 2-cyclopentène 1-méthanol

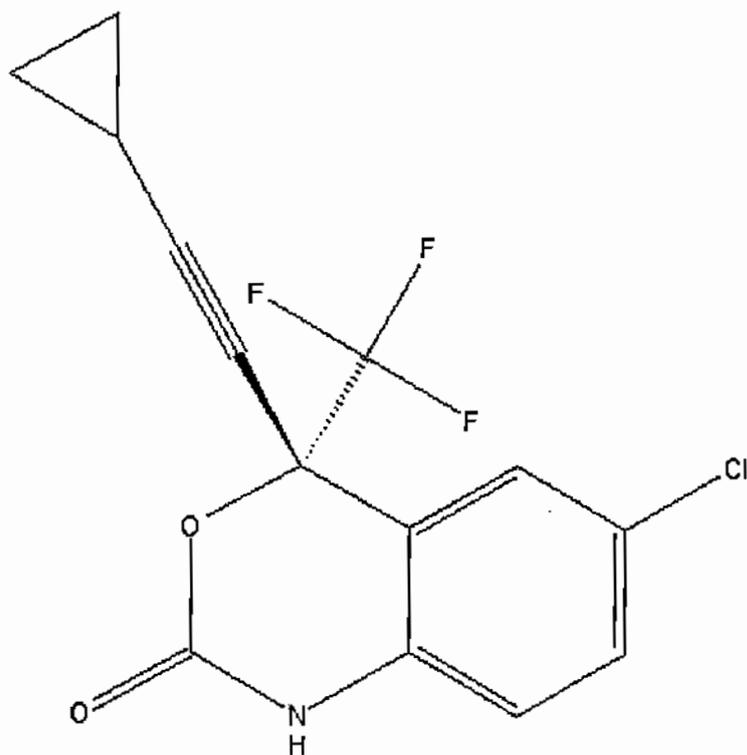
Figure 7 : structure chimique d' Abacavir

1.2 Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse:INNTI

Les INNTI constituent une famille d'antirétroviraux structurellement et chimiquement différente des analogues nucléosidiques .Ce sont des inhibiteurs puissants et très sélectifs de la T I. Ils sont inactifs sur le VIH-2 et VIH1 du groupe O. [16]

A la différence des analogues nucléosidiques, les INNTI inhibent la TI de façon non compétitive, en se fixant directement sur le site catalytique de l'enzyme. Pour être actifs, ils ne nécessitent pas de modification chimique ; ils sont quasi exclusivement métabolisés dans le foie. Les deux principaux INNTI actuellement utilisés.

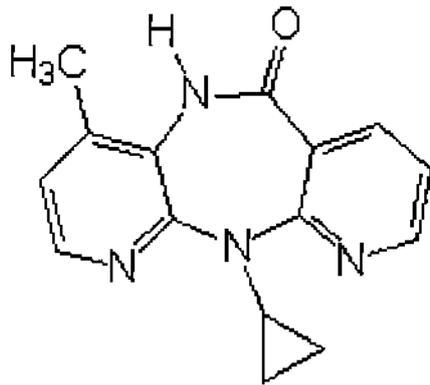
L'Efavirenz (EFV)



6-chloro-4cyclopropylthynyl 1,4 dihydro 4-trifluoromethyl 2H -3,1
benzoxazin-2one

Figure 8 :Structure chimique de l'Efavirenz

la Névirapine (NVP)



11 cyclopropyl-5,1-1 dihydro-4-methyl-6H-dipyrido3,2-b :2,3-f 1,4 diazepin-6one.

Figure 9 : structure chimique de la Névirapine

Ils existent des interactions médicamenteuses entre les INNTI et les autres ARV qui peuvent interférer avec l'efficacité antirétrovirale d'une stratégie. [6]

1.3 Les inhibiteurs de la protéase

Les inhibiteurs de la protéase virale sont des molécules qui ciblent une autre étape de la réplication virale. [16]

Les IP agissent au niveau du processus d'assemblage des protéines virales nouvellement synthétisées en inhibant l'action d'une autre enzyme clé qu'est la protéase. Ils se lient compétitivement sur le site actif de la protéase. L'accès de la molécule au site de la protéase nécessite que des précurseurs polypeptidiques aient été préalablement synthétisés par les cellules ayant intégrés l'ADN proviral. L'inhibition de cette étape conduit à la production de virions défectueux qui sont incapables d'infecter d'autres cellules.

Les IP sont tous actifs sur les VIH 1 et 2. Ils sont contrairement aux inhibiteurs de RT directement actifs sans nécessité de subir des étapes de phosphorylation intracellulaire.

Les composés de cette classe présentent des caractéristiques pharmacologiques

communes, et certaines différences. [6]. Les IP les plus utilisés dans nos pays sont le ritonavir, le lopinavir, l'indinavir et le saquinavir.

Saquinavir

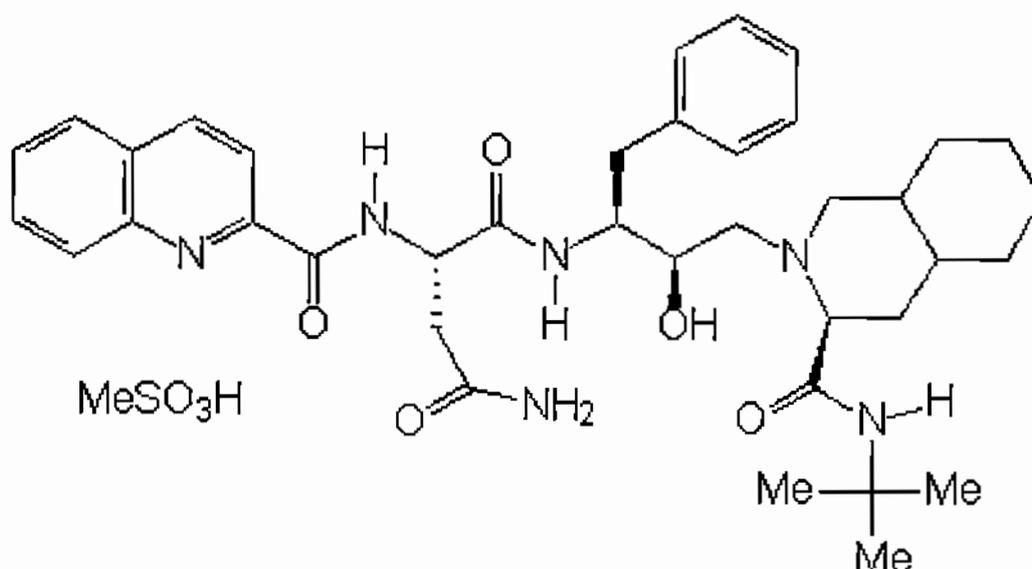


Figure 9 : structure chimique du Saquinavir

1.4 Les inhibiteurs de la fusion et d'entrée.

Ce sont de nouveaux médicaments qui visent à bloquer une nouvelle étape du cycle viral en empêchant la pénétration du virus dans la cellule [16]. Ces molécules sont actuellement en cours de développement.

Une molécule est en phase finale de développement : le T20 : PENTAFUSIDE : FUSEON. C'est un polypeptide de 34 acides aminés qui se fixe sur la gp41 et bloque son activité fusiogène. La T20 est spécifique du VIH1. Ils existent d'autres inhibiteurs de fusion en cours de développement ainsi que des molécules bloquant d'autres étapes de la pénétration du virus dans la cellule.[18]

2. Sites d'action des ARV

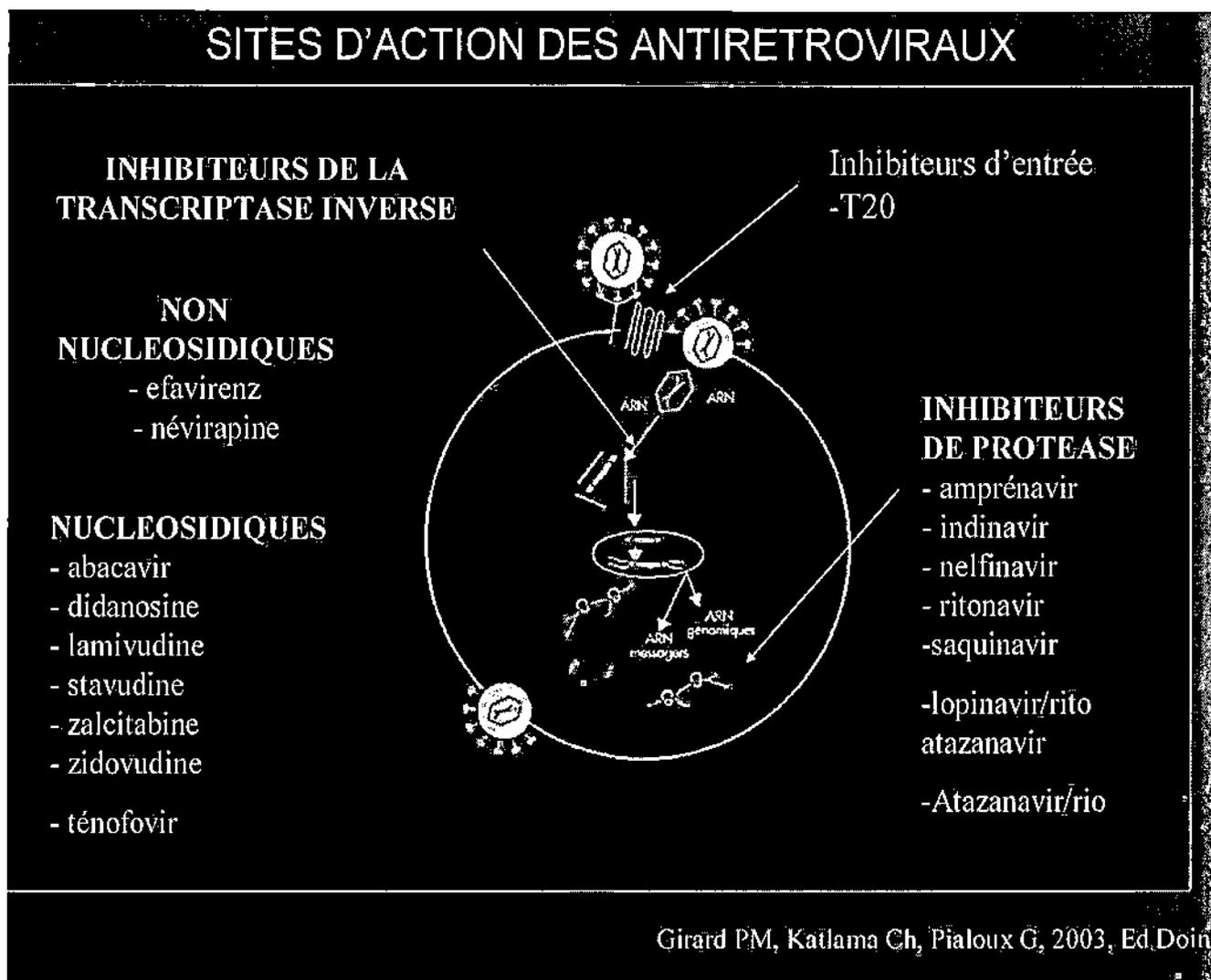


Figure 10 : sites d'action des ARV

Source: www.imea.fr

3.Effets secondaires des ARV

TABLEAU II : Les ARV et leurs effets secondaires

<u>Zidovudine AZT</u> : toxicité hématologique, myopathies mitochondriales
<u>Didanosine ddi</u> : intolérances digestives dont pancréatite aigue, polyneuropathie périphérique.
<u>Stavudine D4t</u> : polyneuropathie périphérique, pancréatites aigues, élévation modérée des transaminases.
<u>Lamivudine 3TC</u> : effets indésirables de faibles intensité et transitoires.
<u>Abacavir ABC</u> :réactions d'hypersensibilité
Ténofovir :hypophosphorémie, syndrome de Fanconi (exceptionnel)
<u>Névirapine NVP</u> : toxicité cutanée y compris les formes sévères (Stevens Johnson ; Leyll), hépatite d'hypersensibilité
<u>Efavirenz EFV</u> : rash, atteintes neurosensorielles
Delavidrine DLV :rash
<u>Indinavir IDV</u> : manifestations digestives, secheresse cutanée, cristallisation urinaire du métabolite, hyperbilirubinémie asymptomatique
Saquinavir SQV : manifestations digestives d'intensité faible à modérée
<u>Ritonavir RTV</u> : manifestations digetives parfois intenses, paresthésies péri-buccales
Nelfinavir NFV : diarrhée, éruptions cutanées
<u>Lopinavir</u> : trouble digestifs

NB : les molécules soulignées sont celles qui sont disponibles au Niger

4. Thérapeutique anti VIH.

Le nombre de personnes sous ARV dans les pays à revenu faible et intermédiaire a plus que triplé, atteignant 1,3 millions en décembre 2005 contre 400000 en 2003 indique le rapport de l'OMS et du Programme commun des nations unies sur le VIH/sida.

Les progrès ont été plus spectaculaires en Afrique sub saharienne. Le nombre de personnes traitées y a été multiplié par huit passant de 100000 à 810000. Malgré cette augmentation, seulement 17% des personnes ayant besoin d'un traitement en recevaient en fin 2005. [17]

En 2006, l'accès aux traitements antirétroviraux pour les PVVIH dans les pays à faible revenu a continué de croître, avec plus de 2 millions de ces personnes ayant reçu un traitement. [3]

Le but du traitement antirétroviral consiste à réduire au maximum la charge virale afin d'arrêter la progression de la maladie, de restaurer au mieux l'immunité, et de réduire le risque de transmission. Le moyen le plus sûr pour y arriver est de débiter une association d'ARV jamais reçue par le patient et dépourvue de résistance croisée entre eux. [20]

Le traitement anti rétroviral n'est que virustatique et doit être poursuivi de façon continue au long cours. Il provoque un risque d'émergence de résistance virale. [21]

L'utilisation au long cours des traitements antirétroviraux induit fréquemment des effets indésirables qui diminuent la qualité de vie des patients.

Un traitement antirétroviral bien conduit permet une restauration des fonctions immunitaires même chez les patients présentant une immunodépression profonde au début du traitement antirétroviral. [17].

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

- ❖ Deux analogues nucléosidiques + un inhibiteur de la protéase
- ❖ Deux analogues nucléosidiques + un inhibiteur non nucléosidiques

❖ **Trois analogues nucléosidiques [20]**

Au Niger, l'institution de traitement antirétroviral a donné lieu à des discussions. Ces discussions ont tenu compte des recommandations internationales, celles de l'OMS, et de l'expérience de terrain des spécialistes du VIH/SIDA.[9]

Concernant le traitement antirétroviral, le comité technique de l'Initiative Nigérienne d'Accès aux ARV recommande :

Traitement de première ligne.

❖ **Pour le VIH-1 :**

Stavudine + Lamivudine + Nevirapine.

En cas d'intolérance à la Stavudine, elle est remplacée par la Zidovudine.

En cas d'intolérance à la Névirapine, celle ci est remplacée par l'Efavirenz.

❖ **Pour le VIH-2:**

2INTI et 1IP.

le médecin prescripteur doit prendre en compte la possibilité de l'utilisation du Ritonavir notamment sa conservation au frais.

Traitement de deuxième ligne.

❖ **Pour le VIH-1:**

Didanosine + Abacavir + Ritonavir/Indinavir ou

Didanosine + lamivudine + Ritonavir/Indinavir ou

Stavudine + Lamivudine + Ritonavir/Indinavir (à étudier).

❖ **Pour le VIH-2:**

Didanosine + Abacavir + Liponavir/Ritonavir (Kaletra.).[4]

5. les ARV disponibles actuellement.

❖ **Les inhibiteurs de la TI.**

Les inhibiteurs nucléosidiques.

zidovudine Retrovir, ZDV, molécule également connue sous le nom AZT

lamivudine Epivir, 3TC
emtricitabine Emtriva, FTC
didanosine Videx, ddI
stavudine Zerit, d4T
abacavir Ziagen, ABC

racivir

amdoxovir

apricitabine

elvucitabine

Les formes combinées.

Combivir: (zidovudine + lamivudine)

Kivexa : (abacavir + lamivudine), association également connue sous le nom
Epzicom

Truvada : (tenofovir + emtricitabine)

Trizivir : (abacavir + zidovudine + lamivudine)

❖ **Les inhibiteurs non nucléosidique de la TI**

Efavirenz :Sustiva, EFV, également connue sous le nom Stocrin

Nevirapine : Viramune, NVP

Etravirine

Delavirdine : Rescriptor, DLV

Rilpivirine

❖ **Les analogues nucléotidiques**

Tenofovir (Viread, TDF)

Fosavudine

Associations de molécules

Truvada (tenofovir + emtricitabine)

Epzicom (Abacavir + Lamivudine)

Atripla (efavirenz + tenofovir + emtricitabine)

❖ **Les Inhibiteurs de la protéase: IP**

Amprenavir (Agenerase, APV)

Tipranavir (Aptivus, TPV)

Indinavir (Crixivan, IDV)

Saquinavir (Invirase, SQV)

Fosamprenavir (Telzir, FPV), également connue sous le nom Lexiva

Ritonavir (Norvir, RTV)

Darunavir (Prezista, DRV)

Atazanavir (Reyataz, ATZ)

Nelfinavir (Viracept, NFV)

Kaletra (lopinavir + ritonavir, LPV/r), association également connue sous le nom Aluvia

❖ **Les Inhibiteurs de l'intégrase**

Raltegravir (Isentress, RGV)

Elvitegravir (EVG/r)

MK-2048

❖ **Les Inhibiteurs de la fusion et d'entrée.**

Inhibiteurs de la fusion.

Enfuvirtide (Fuzeon, ENF), également connue sous le nom T-20

Inhibiteurs d'entrée CCR5

Maraviroc (Celsentri), également connue sous le nom Selzentry

Vicriviroc

TNX-355

❖ **Les Inhibiteurs de la maturation**

L'effet antiviral de ces molécules agit sur une étape tardive de la formation du virus dans les cellules infectées. Elles agissent en fait sur la formation des

protéines qui forment l'enveloppe interne du génome viral, le core, en empêchant leur constitution correcte.

- *Bevirimat (BVM)*

Cette liste comprend également les molécules en cours d'essais cliniques notées en italique. La DCI de la molécule est inscrite en premier, suivie du nom commercial entre parenthèses.[22]

G. SUIVI BIOLOGIQUE DES PATIENTS SOUS ARV.

1. Surveillance du traitement.

La surveillance du traitement a pour but d'évaluer l'efficacité du schéma thérapeutique initié, par les contrôles successifs du taux de lymphocytes T CD4 et de la charge virale plasmatique.[21,23]. Elle permet également de détecter une éventuelle toxicité et un défaut d'observance.

Le suivi médical d'un patient bénéficiant d'un traitement antirétroviral efficace est complexe ; il nécessite l'implication d'une équipe hospitalière spécialisée et d'un médecin traitant formé.[24]

Une première consultation doit être programmée deux semaines après l'initiation du traitement. Toutefois, certains effets indésirables ou toxiques pouvant être de survenue précoce, le patient doit être informé avec recommandation de consulter, au moindre problème intercurrent dans les dix premiers jours.

Cette première consultation à deux semaines permet de:

- ❖ s'assurer de la bonne compréhension du schéma thérapeutique antirétroviral par le patient.
- ❖ renouveler les conseils pour une prise optimale du traitement
- ❖ détecter les difficultés d'observance dûes par exemple, à une trop grande complexité du schéma thérapeutique, ou à des difficultés pour le patient à

ingérer ses prises médicamenteuses dans son rythme de vie quotidienne ;

- ❖ Vérifier la tolérance initiale, tant sur le plan clinique que biologique.
- ❖ Programmer les visites suivantes, qui comporteront également une appréciation des paramètres d'efficacité jugée sur le taux de lymphocytes TCD4 et la charge virale plasmatique. [25]

2. Paramètres biologiques

Le virus, dès sa pénétration dans l'organisme, se réplique de façon massive (1 à 10 milliards de particules virales produites par jour) et détruit une quantité à peu près équivalente de lymphocytes TCD4.

La quantité de la charge virale dans le plasma mesure l'intensité de la réplication virale et son corollaire c'est à dire la vitesse de destruction de lymphocytes TCD4. Elle constitue l'élément pronostic le plus prédictif d'une évolution clinique défavorable.

La mesure de la charge virale, peut permettre au clinicien d'apprécier l'effet antiretroviral du traitement administré et de détecter la situation d'échec thérapeutique. Compte tenu des limites de connaissance sur la valeur pronostique individuelle des valeurs et des modifications de la charge virale, il est proposé que puissent être effectuées, de manière non obligatoire (ou non systématique) et selon l'indication du médecin clinicien, chez un patient traité par antiretroviraux entre une et ou au plus quatre mesures de la charge virale par an.

La valeur absolue du nombre des lymphocytes TCD4 reflète l'état du dommage immunitaire induit par le VIH et permet d'estimer le risque de survenue de manifestations opportunistes. [26]

2.1 Numération des lymphocytes TCD4

Les cellules T4 ou CD4 sont un type spécial de globules blancs, présents dans

le sang et qui jouent un rôle important et central dans le système immunitaire du corps humain. Malheureusement, elles sont aussi les hôtes préférés des virus de l'immuno déficience humaine (VIH) qui les attaquent et les détruisent. Une personne en bonne santé, a en moyenne entre 800 et 1500 cellules CD4 par micro litre de sang. S'il y a moins de 200, le système immunitaire est déficient. En combinaison avec la charge virale, le calcul du nombre de cellules CD4 est un indicateur fiable de l'état du patient. Les cellules CD4 sont directement comptées à partir d'un échantillon de sang grâce à une méthode que l'on appelle « cytométrie en flux laser ».

Les cellules CD4 sont mises en présence d'anticorps monoclonaux, qui reconnaissent des structures spécifiques sur ces cellules, et s'y accrochent. Comme ces anticorps sont couplés à des marqueurs fluorescents spéciaux, cela permet de distinguer les lymphocytes TCD4 de toutes les autres cellules de l'échantillon et de les compter tandis qu'elles passent dans un détecteur de fluorescence. [28]

2.2 Dosage de la charge virale.

C'est le calcul de la quantité de virus présent dans le sang. Elle est calculée en nombre de copies par Millilitre de sang soit copies/ml ou en log soit en unités logarithmiques. Pour mesurer la quantité de virus présent dans le sang, on le fait se multiplier (en contrôlant sa multiplication). Se faisant on crée des « copies » du virus et on peut plus aisément faire la mesure de la quantité initiale de virus présent dans le sang.

Quelques correspondances : 100 copies/ml = 2 log ; 1 000 copies/ml = 3 log. Les faibles variations de charge virale ne sont pas significatives. On considère une variation importante, lorsque la charge virale est multipliée ou divisée par trois au moins (correspondance au moins 0,5 log). Par exemple, passer de 500 à 2 000 copies/ml est une augmentation.

Si la charge virale augmente de manière significative, le médecin doit prescrire une nouvelle mesure de charge virale, pour confirmation.

Une charge virale est considérée comme "indétectable" lorsqu'elle est si basse qu'on ne peut pas la mesurer par les méthodes actuelles, actuellement, moins de 20 copies, mais selon les laboratoires, il y aura une sensibilité à 100, 50 ou 20 copies.

Cela ne signifie pas qu'il n'y a plus de VIH dans le sang, mais que l'on ne peut pas la détecter actuellement. D'autre part le virus est présent dans d'autres parties du corps. [27]

MÉTHODOLOGIE

III. MÉTHODOLOGIE

A. Cadre d'étude

La Communauté Urbaine de Niamey: CUN

Niamey, la capitale du Niger nous a servi de cadre d'étude, elle est située sur un plateau au bord du fleuve Niger dans la partie sud-ouest du pays sur une superficie de 239 263 km².

La population de la communauté urbaine de Niamey est estimée à 707 951 habitants (RGP/H-2001) dont 358 500 de sexe masculin et 349 451 de sexe féminin repartis dans cinq communes. Avec une densité de 2 776,3 hbt/km², le taux d'accroissement annuel moyen s'élève à 4,54%.

La séroprévalence dans la CUN est de 1,4% en 2006 contre 0,70% sur l'ensemble du territoire.[4]

La CUN dispose de 5 centres de prescription d'ARV

Le centre de traitement ambulatoire (CTA);

L'hôpital National de Niamey (HNN);

L'hôpital National Lamordé (HNL);

Le centre hospitalier régional poudrière (CHRP);

Le centre hospitalier des armées (CHA).

Le CTA.

Notre étude s'est déroulé au centre de traitement ambulatoire (CTA) de Niamey au Niger. Ce centre se situe dans la communauté urbaine de Niamey et est le premier centre de prescription d'ARV. Les patients y bénéficient d'un bon suivi médical et psychosocial.

Centre précurseur concernant l'accès aux ARV au Niger, le CTA a vu le jour le 23 janvier 2004 grâce à la coopération entre le Ministère de la Santé publique et de la Lutte contre les Endémies du Niger, la croix rouge française et la croix

rouge nigérienne.

Le CTA dispose d'un personnel qualifié composé de :

Trois médecins prescripteurs

Deux techniciens de laboratoire

Quatre infirmiers diplômés d'état

Un psychologue

Une assistante sociale

Cette équipe est appuyée par un personnel administratif composé de :

Un responsable administratif et financier

Une secrétaire d'accueil

Six agents auxiliaires

Le CTA dispose de plusieurs Services :

Un laboratoire capable de faire différentes analyses sérologiques biomédicales et biochimiques.

Une salle de soins et de radiographie

Un hôpital de jour

Une pharmacie

Une salle d'attente

Un service psychosocial

Un service administratif et financier

Un service Médical.

Les prestations Offertes par le CTA

Le dépistage volontaire anonyme et gratuit.

La prise en charge médicale (traitement des infections opportunistes, prescription et dispensation des antirétroviraux)

Le soutien et l'accompagnement psychosocial des Personnes vivant avec le

VIH/sida

La réalisation du bilan de suivi des patients (CD4, NFS, biochimie, Parasitologie)

Le CTA, centre de formation

En plus de sa vocation principale qui est la prise en charge ambulatoire des PV-VIH, le CTA est un centre de formation et de stage pour :

Les étudiants de la faculté de médecine

Les étudiants et élèves des écoles de santé publique

Les étudiants en psychologie.

Le CTA, centre de recherche

Centre de référence nationale, le CTA est un terrain idéal en matière de recherche sur le VIH/Sida. A ce titre le centre est ouvert aux chercheurs et aux étudiants.

Bilan des activités

Conseil et Dépistage Volontaire et Gratuit

En 2006 : 2079 personnes sont dépistées dont 785 femmes et 1294 hommes avec une prévalence estimée à 13% chez les hommes et 29,2% chez les femmes (beaucoup de clients se présentent au centre avec des stigmates du VIH).

File active : Au total, depuis l'ouverture du CTA 1456 patients ont été inscrits pour un suivi régulier dont 473 nouveaux inscrits en 2006.

La dispensation des antirétroviraux :

C'est un total de 546 malades qui sont sous ARV dont 249 nouvelles inclusions en 2006.

Consultations médicales et psychosociales : en 2006, 3720 malades ont été

consultés par une équipe de trois (3) médecins. Et 720 malades ont bénéficiés d'une hospitalisation de jour. L'équipe psychosociale a effectué 860 consultations en accompagnement et de soutien psychosocial des patients.

Activités de laboratoire : l'équipe du laboratoire a réalisé 11 249 examens biologiques.

Les Ressources Financières

La Croix Rouge Française (CRF) et l'Etat sont les principaux partenaires du CTA sur le plan financier.

La CRF a apporté en 2006 un appui financier d'un montant de 47 971 360 FCFA.

Et l'Etat a intervenu en 2006 pour un montant 7 288 274 F CFA en investissement (reprise de la peinture du CTA, des travaux d'étanchéité et la construction de deux fosses septiques.

Aussi l'Etat prend en charge les salaires des fonctionnaires.

B. TYPE ET PERIODE D'ETUDE.

C'était une étude rétro et prospective qui a duré 12mois (Mars 2007 à Février 2008.)

Période rétrospective : Mars 2007 à Mai 2007

Période prospective : Juin 2007 à Février 2008

C. Criteres d'inclusion et de non inclusion.

1. Critères d'inclusion.

Etait inclus tout patient VIH positif qui au moment de l'étude était sous traitement ARV pendant au moins 3mois et ayant fait une numération des lymphocytes T CD4 à M0.

2. Critères de non inclusion.

N'étaient pas inclus ,les patients qui n'étaient pas sous ARV.

3.Echantillonnage.

Notre échantillon était composé de tous les patients qui étaient sous traitement pendant au moins 3mois.

4. Collecte des données

Une fiche d'enquête a servi de support à la collecte des données. Pour chaque patient nous avons noté : les initiales, l'âge, le sexe, la provenance, la date de découverte de l'infection, le taux de lymphocytes TCD4 à l'inclusion, à M6 et M12 ; la charge virale à M6 et M12, les molécules d'ARV utilisées, les effets secondaires des traitements , les aspects cliniques et la notion d'observance du traitement.

5.L'évaluation de la réponse immunitaire et de la réponse virologique a porté sur les paramètres suivants:

- l'évolution du taux des CD4
- l'évolution de la charge virale plasmatique
- la prévalence des infections opportunistes.

- ❖ La charge virale était considérée comme indétectable lorsque la valeur était inférieure à 40cp/ml.
- ❖ La remontée des CD4 était considérée comme significative lorsque l'augmentation était au moins égale à 50% de la valeur initiale.

6. la mesure de l'observance.

L'observance du traitement ARV était mesurée par un questionnaire posé au patient par le médecin traitant.

Le patient était considéré comme bon observant :

- lorsqu'il n'a sauté aucune ou au plus une prise de médicaments durant les 7 derniers jours
- lorsque les horaires des prises étaient respectées.

Le patient était considéré comme mauvais observant

- lorsqu'il avait sauté plus de 2 prises de médicaments dans les 7 derniers jours
- lorsque les horaires n'étaient pas respectées.

7.Aspects éthiques

❖ **Anonymat**

Nous avons travaillé dans le strict anonymat. La confidentialité était respectée tout au long de notre étude par la numérotation des bulletins.

❖ **Valeur sociale de l'étude.**

Cette étude n'a pas de valeur sociale en tant que telle parce que nous n'avons pas été en contact direct avec les patients.

❖ **Valeur scientifique**

Cette étude, tout comme d'autres qui ont été faites dans ce sens, pourrait servir de base à d'autres recherches encore plus poussées afin d'améliorer la prise en charge des personnes vivant avec le VIH.

❖ **Demandes administratives**

Nous n'avions pas eu à faire de demande administrative parce que le CTA est aussi un centre de recherche ouvert aux étudiants.

❖ **Méthodes de traitement et d'analyse des données.**

Les données collectées ont été analysées à l'aide du logiciel Epi-info 6.0. La fiche d'enquête ainsi que l'ensemble du document ont été saisis et traité avec le logiciel Microsoft word.

❖ **Limites de notre étude**

Certaines données telles que l'âge, la charge virale à l'inclusion ainsi qu'à M6 n'étaient pas disponibles du fait du caractère rétro et prospectif de l'étude et aussi parce que le dosage de la charge virale à l'inclusion n'était pas systématique dans le bilan préthérapeutique, ce qui ne nous a pas permis d'apprécier l'évolution la CV de M0 à M6.

8. Réalisation pratique.

8.1 Le dosage des lymphocytes TCD4.

L'évaluation de la réponse immunitaire reposait sur la numération des lymphocytes TCD4 à M0 , M6 et M12.

La numération des CD4 se faisait par cytométrie de flux.

8.1.1 Les prélèvements.

Les prélèvements de sang total sur tube EDTA étaient réalisés au niveau de l'infirmerie du CTA.

8.1.2 Méthode.

❖ **Principe**

Les cellules TCD4 sont directement comptées à partir d'un échantillon de sang

grâce à une méthode que l'on appelle « cytométrie en flux laser ». Les cellules CD4 sont mises en présence d'anticorps monoclonaux, qui reconnaissent des structures spécifiques sur ces cellules, et s'y accrochent. Comme ces anticorps sont couplés à des marqueurs fluorescents spéciaux, cela permet de distinguer les lymphocytes TCD4 de toutes les autres cellules de l'échantillon et de les compter tandis qu'elles passent dans un détecteur de fluorescence.

❖ **Appareillage et réactifs**

- Appareillage.

Automate de numération FACSCOUNT muni de trois systèmes:

Un système fluidique

Un système optique

Ce petit appareil de table entièrement automatisé fait appel à une trousse spéciale de réactifs de BD. Il permet d'obtenir des comptes absolus de lymphocytes T CD4, CD8 et CD3 à partir d'échantillons de sang entier non hémolysé.

- Réactifs.

Les réactifs destinés au test sont:

-une paire de tube prêts à l'emploi: un tube de CD4 marqué CD4-zero et un tube de CD8 marqué CD8-faible.

Ces tubes contiennent des billes avec anticorps monoclonaux conjugués CD4/CD3 et CD8/CD3.

-une solution de fixation composée de formaldéhyde à 5%.

-un liquide d'accompagnement optimisé pour l'utilisation sur les cytomètre à flux. Cette solution se compose de:

Chlorure de sodium

Disodium EDTA.

Chlorure de potassium.

Phosphate de potassium monobasique

Phosphate de potassium dibasique

Conservateurs.

Mode opératoire.

*** Procédure de démarrage.**

Démarrer l'instrument et attendre que le menu principal apparaisse.

-contrôler le niveau des bidons, si possible mettre à niveau le bidon de liquide de gain et vider le bidon de déchets.

-faire un ou plusieurs vidanges si on constate la présence de bulles d'air dans la chambre de mesure.

***Procédure de vidange.**

Presser la touche UTILITY dans le menu principal.

- un message apparaît et vous demande de placer un tube d'eau distillée dans le support puis appuyer sur drain.
- Ouvrir la porte frontale et attendre que la chambre soit vide.
- Appuyer sur stop, un message vous indiquera que la chambre de mesure se remplit. L'instrument revient ensuite au menu principal.

***Préparation des échantillons cliniques.**

Remarque: utiliser la pipette électronique FACSCOUNT pour pipeter le sang, les billes de contrôle et la solution de fixation.

-inscrire le numero d'identification du patient sur l'étiquette de la paire de réactifs.

-passer la paire de tubes au vortex en position renversée, pendant 5 secondes.

-ouvrir les tubes à l'aide de la station de perçage.

-mélanger le tube de sang total du patient en le renversant 5 fois.

-ajouter par pipetage 50µl de sang total du patient dans chaque tube.

-reboucher les tubes et passer les au vortex en position droite pendant 5

secondes.

-laisser incuber 60 à 120 mn à température ambiante et à l'obscurité dans la station de travail.

-déboucher le tube et ajouter par pipetage 50µl de solution de fixation dans chaque tube.

-reboucher les tube et passer les au vortex en position droite pendant 5 secondes.

-analyser l'échantillon avec le systeme FACSCount dans les 24h suivant sa préparation.

*Saisie de l'information sur le patient et sur les réactifs.

-Appuyer sur la touche sample de l'écran FACSCount.

-entrez le numero de lot du réactif et les valeurs des billes(ou valider les valeurs existantes.)

-Appuyer sur confirm.

-entrez le numero d'identification du patient.

*Analyse des échantillons cliniques.

Placer la paire de tubes contenant les réactifs au vortex, en position droite pendant 5 secondes

Débouchez le tube CD4 et placer la paire de tubes de réactifs dans le porte échantillons, le tube CD4 étant en position d'analyse.

Appuyer sur RUN

Sortez la paire de tube, rebouchez le tube CD4 et placez le tube CD8 en position d'analyse.

Appuyez sur RUN

Sortez la paire de tube, rebouchez le tube CD8. Jetez les tubes dans un récipient convenant au matériel biologique potentiellement dangereux.

8.2. Détermination de la charge virale plasmatique

8.2.1. Prélèvements

Les prélèvements de sang total sur EDTA sont acheminés au laboratoire national de référence

Le sang est immédiatement centrifugé à 3000 tours par minute pendant 5 mn et les plasmas sont congelés à 20°C et analysés par série de 12 ou 24.

8.2.3- Méthode

Nous utiliseront la plate-forme Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan de Roche Diagnostics, nouvellement acquise au LNR-VIH/TB.

❖ Principe

La quantification repose sur la RT-PCR en Temps Réel c'est-à-dire une PCR réalisée sur un ADN obtenu après retrotranscription de l'ARN grâce à la transcriptase inverse.

La PCR en temps réel (ou real time PCR ou PCR quantitative) suit les mêmes étapes qu'en PCR classique, c'est-à-dire une succession des cycles de dénaturation-hybridation-extension. A la différence d'une PCR classique, la PCR en temps réel utilise des sondes fluorescentes marquées qui permettent la quantification et la caractérisation de l'amplicon formé en temps réel. Les signaux fluorescents ainsi émis sont collectés pour chaque échantillon à chaque cycle de PCR et sont proportionnels à la quantité des gènes amplifiés.

❖ Appareillage et Réactifs

- Automate d'extraction d'Acides Nucléiques Cobas AmpliPrep®

L'instrument Cobas AmpliPrep® réalise la préparation automatisée des échantillons. Pour cela une quantité d'environ 850µl de plasma est nécessaire.

L'extraction de l'ARN du VIH-1 quant à elle s'effectue selon quatre étapes à des températures d'incubation différentes :

- La lyse des particules virales grâce à un tampon de lyse, les acides nucléiques

sont ainsi libérés, ils sont ensuite stabilisés et deprotéinisés ;

- La capture des acides nucléiques par les particules magnétiques en verre ;
- Le lavage des acides nucléiques par élimination des substances et des impuretés non liées ;
- L'élution, c'est-à-dire la purification des acides nucléiques.

Ensuite le master-mix est automatiquement pipeté aux acides nucléiques et l'ensemble est immédiatement transféré dans le Cobas TaqMan[®] 48 pour amplification. L'ensemble de ce processus s'effectue au bout de 2h30-3h de temps.

Module d'amplification Cobas TaqMan 48[®]

L'analyseur Cobas TaqMan[®]48 est un système automatisé d'amplification, de détection et de quantification des acides nucléiques utilisant la technologie PCR en temps réel. Cette technologie emploie un dosage basé sur l'activité 5'exo-nucleasique de la Taq polymérase thermostable.

Après la transcription inverse de l'ARN cible du VIH-1 et de l'ARN du QS du VIH-I, les thermocycleurs de l'analyseur Cobas TaqMan[®]48 chauffent le mélange réactionnel afin de dénaturer le cADN et d'exposer les séquences cibles de l'amorce spécifique. Pendant que le mélange refroidit, les amorces s'hybrident à l'ADN cible. En présence de manganèse (Mn²⁺) et d'un excès de déoxynucléotides triphosphates (dNTPs), l'ADN polymérase thermostable de *Thermus specie* allonge les amorces hybridées le long des matrices cibles, ce qui génère une molécule d'ADN bicatenaire appelée amplicon. L'analyseur Cobas TaqMan[®]48 répète automatiquement cette opération pendant un nombre défini de cycles, chaque cycle doublant effectivement la quantité d'amplicons ADN.

La méthode utilise deux sondes fluorescentes doublement marquées par des marqueurs spécifiques, ce qui permet une détection en temps réel de l'accumulation des produits PCR par la mesure de l'intensité d'émission de

colorants fluorescents témoins libérés durant la procédure d'amplification.

Le Cobas TaqMan® 48 peut quantifier de 40 à 10⁷ copies d'ARN/ml.

Ordinateur avec logiciel Amplilink®

Le logiciel est spécialement conçu pour :

- piloter le fonctionnement des deux appareils précédemment décrits,
- gérer les données des patients et des tests programmés

Il peut être connecté au système informatique du laboratoire.

Il permet la restitution, la validation et l'archivage des résultats de quantification qui peuvent être exprimés en copies d'ARN/ml ou en log.

-Réactifs

Les réactifs destinés au test sont présentés sous forme de 4 cassettes pré remplies et prêts à l'usage :

La cassette CS1 : C'est la cassette de réactifs de particules magnétiques en verre. Elle est faite d'une solution d'Isopropanol à 93% ;

La cassette CS2 : C'est la cassette de réactifs de lyse.

Elle est constituée de : Dihydrate de citrate de sodium, de thiocyanate de guanidine à 42,5%, de polydocanol à 14% et de 0,9% de dithiothréitol ;

-La cassette CS3 : C'est la cassette de multi réactifs, contenant une solution de protéinase et un tampon d'élution ;

-La cassette CS4 : C'est la cassette de réactifs spécifiques au test HIV-1, elle contient :

-Le standard de quantification QS du HIV-1 : C'est un RNA non infectieux contenant des séquences de liaisons aux amorces HIV-1 et un site unique de liaison à la sonde ;

-Le master-mix : C'est le mélange réactionnel HIV-1.

Le master-mix est constitué des désoxyribonucléotides (dATP, dCTP, dGTP, dUTP, dTTP), les amorces sens et anti-sens pour la région gag du HIV-1, les sondes oligonucleotidiques à marque fluorescente spécifiques du HIV-1 et du

QS, l'ADN polymérase, l'enzyme Ampérase (Uracile-N-glycosylase) et de l'azide de sodium ;

- Une solution de manganèse qui sert de tampon.

Les réactifs destinés au test sont conservés entre 2 et 8°C. Ils restent stables jusqu'à la date de péremption indiquée tant que leur flacon n'est pas ouvert. Après ouverture du flacon, ces réactifs restent stables pendant 28 jours. Chaque kit contient des réactifs en quantité suffisante pour 48 tests, qui peuvent être effectués en lots de 12 à 24 tests.

Le réactif de lavage (PGWR) quant à lui est constitué de Dihydrate de citrate de Sodium et de N-methylisothiazolone-Hcl à 0,1%.

Les témoins

Les témoins assurent un contrôle interne lors du test, ils sont constitués d'ARN non infectieux et sont de 3 types :

- Le témoin négatif
- Le témoin faiblement positif
- Le témoin fortement positif

Les témoins sont conservés entre 2 et 8°C, ils restent stables jusqu'à la date de péremption indiquée. Une fois le flacon ouvert, les substances non utilisées sont

jetées.

-Mode Opérateur

Le processus de détermination de la charge virale plasmatique à l'aide de la plate-forme Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan s'effectue en plusieurs étapes :

- ❖ Démarrage et maintenance
- Mettre les appareils sous-tension
- Effectuer la maintenance journalière

❖ **Chargement des cassettes de réactifs**

Charger la cassette CS1 sur un portoir (Rack) en position A

Charger les cassettes CS2, CS3 et CS4 sur un autre portoir en position B, C, D ou E.

❖ **Parallèlement les échantillons sont sortis du congélateur et placés à la température ambiante jusqu'à décongélation.**

❖ **Chargement des consommables**

Charger le portoir des SPU (Sample Processing Unit) en position J, K ou L.

Charger le portoir des embouts K en position M, N, O ou P.

❖ **Classification et chargement des échantillons**

Fixer les pinces à code-barres spécifiques des contrôles sur le portoir des échantillons

Fixer les pinces à code-barres spécifiques des échantillons sur le portoir

Créer une liste de travail à l'aide du logiciel Amplilink

Passer les échantillons et les contrôles au vortex

Transférer 1000 à 1050 μ l de chaque échantillon et contrôle dans des tubes S

Placer les tubes K pour chaque échantillon et contrôle sur le portoir des échantillons

Charger le portoir des échantillons en position F, G ou H

Scanner le code-barres de K-carrier rack et du K-carrier pendant 5 secondes

Insérer le portoir de K-carrier en position M, N ou P

Lancer l'extraction en appuyant sur START

Après extraction, les échantillons sont transférés dans le thermocycleur A ou B du Cobas TaqMan pour amplification et détection

Les résultats sont validés et imprimés

RÉSULTATS

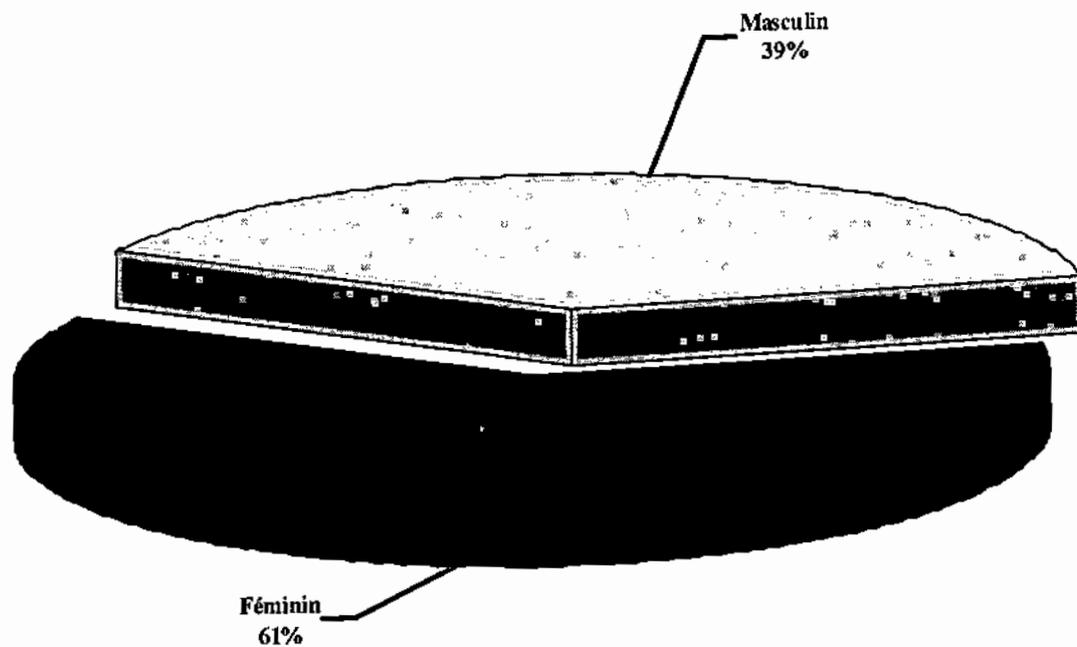
Caractéristiques de la population.

Tableau III : Répartition des patients en fonction de la tranche d'âge

Tranche d'âge	Effectif	Pourcentage
20-29 ans	15	21,8
30-39 ans	21	30,5
40-49 ans	24	34,8
50-59 ans	01	1,5
60-69 ans	02	2,6
inconnu	06	8,8
Total	69	100,0

La tranche d'âge 40-49 ans prédominait avec 34.8%.

Répartition de patients en fonction du sexe



Graphique 1 : Répartition des patients en fonction du sexe

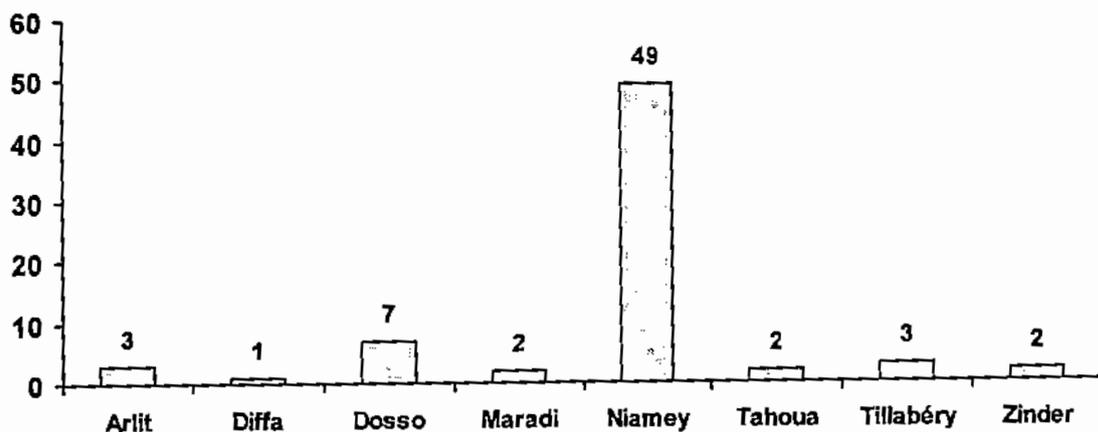
Le sexe féminin prédominait avec 61% contre 39% pour les hommes.

Tableau IV : Répartition des patients par tranche d'âge selon le sexe

Tranche d'âge	SEXE		Total
	Féminin	Masculin	
20-29 ans	14	01	15
30-39 ans	14	07	21
40-49 ans	09	15	24
50-59 ans	00	01	01
60-69 ans	01	01	02
inconnu	04	02	06
Total	42	27	69

Le sexe féminin prédominait au niveau des tranches d'âge 20-29ans et 30-39ans avec respectivement 14 femmes pour 1 homme et 14 femmes pour 7 hommes . Par contre le sexe masculin était le plus représenté au niveau des tranches d'âge 40-49 ans.

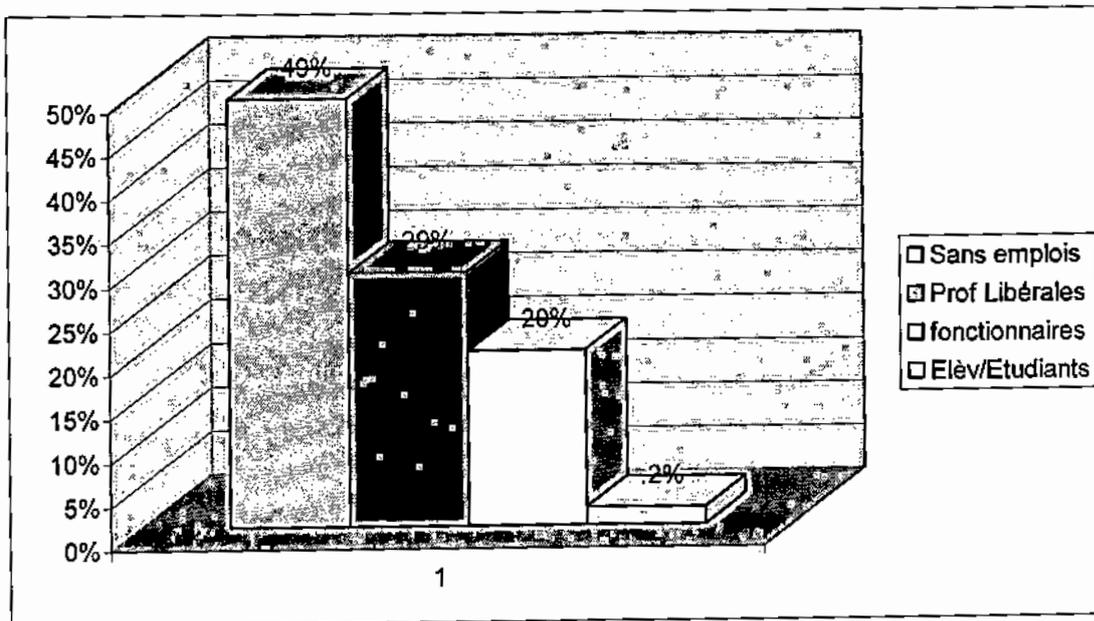
Répartition des patients selon la provenance



Graphique2 : répartition de patients en fonction de la provenance.

Plus de la moitié des patients venait de Niamey soit 49 patients.

Répartition de patients en fonction de la profession



Graphique 3: Répartition des patients en fonction de la profession

Les sans emplois étaient les plus représentés avec 49%.

Nous avons regroupé en professions libérales : les commerçants, les artisans, les teinturiers, et les agriculteurs. Quant aux sans emplois énumérés, il s'agissait des ménagères et des chômeurs.

Tableau V Répartition des patient(e)s selon le type de VIH

Type VIH	Effectif	Pourcentage
VIH1	69	100
VIH2	00	00
VIH1 et 2	00	00
Total	69	100

Le VIH1 était présent au niveau de la totalité de l'échantillon.

Tableau VI :Répartition des patients selon le stade la maladie

Stade maladie	Effectif	Pourcentage
Stade I	05	7,2
Stade II	10	14,5
Stade III	44	63,8
Stade VI	10	14,5
Total	69	100

À l'inclusion , 63.8% des patients étaient au stade III de la classification OMS .

Tableau VII. Répartition des patients selon la prévalence des infections opportunistes

Maladies oppotunistes	Effectif	Pourcentage
Candidose	32	46
Dermatose	06	09
Tuberculose	13	19
Zona	04	06
Infection non retrouvée	25	36

La candidose était l'infection la plus fréquente avec 46%

Tableau VIII : Répartition des patients selon le poids initial

Poids initial(kg)	Effectif	Pourcentage
<40kg	04	06
40-60kg	47	68
>60kg	18	26
Total	69	100

Le poids initial de 68% des patients était compris entre 40-60kg.

Tableau IX : Répartition des patients en fonction du taux de lymphocytes TCD4 à l'inclusion

Taux de cd4 /mm ³	Effectif	Pourcentage
>200/mm ³	48	70
200-500/mm ³	21	30
>500/mm ³	00	00
Total	69	100

A l'inclusion, 70% des patients avaient un taux de LT CD4 inférieur à 200 /mm³

Tableau X: Répartition des patients selon le schéma thérapeutique.

Schéma thérapeutique	Effectif	Pourcentage
D4T + 3TC + NVP	67	97,1
D4T + 3TC + EFV	02	2,9
Total	69	100

La majorité des patients soit 97,1% était sous D4T+3TC+NVP plus connu sous la nom de triomune.

Répartition des patients en fonction de l'observance du traitement

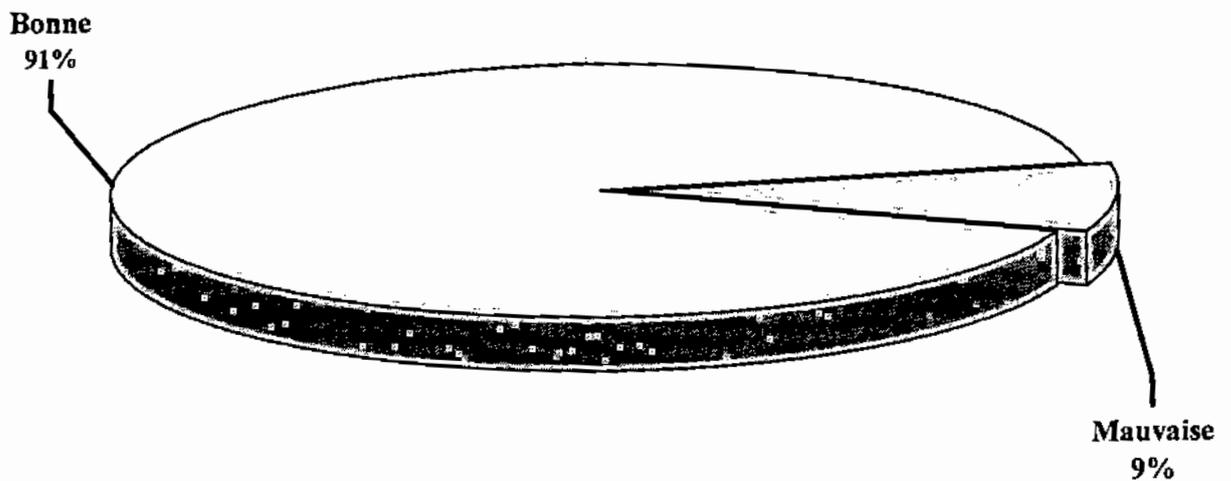


Figure4 :Répartition des patients en fonction de l'observance du traitement.

La plupart des patients présentait une bonne observance soit 91%

Répartition des patients en fonction de l'évolution du poids moyen dans le temps.

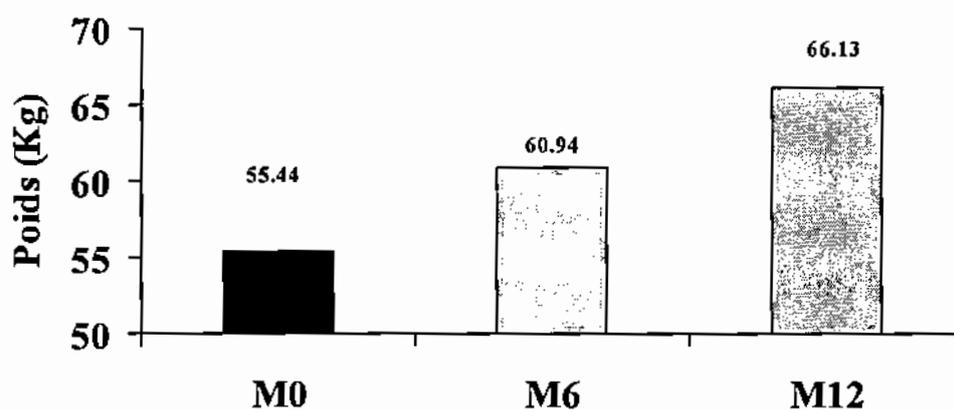


Figure5: Répartition des patients en fonction de l'évolution du poids moyen dans le temps.

Le poids moyen des patients a évolué de 55,44kg à M0 à 66,13kg à M12.

Répartition des patients en fonction de l'évolution du taux moyen de lymphocytes TCD4 dans le temps.

Taux
LTCD4/mm³

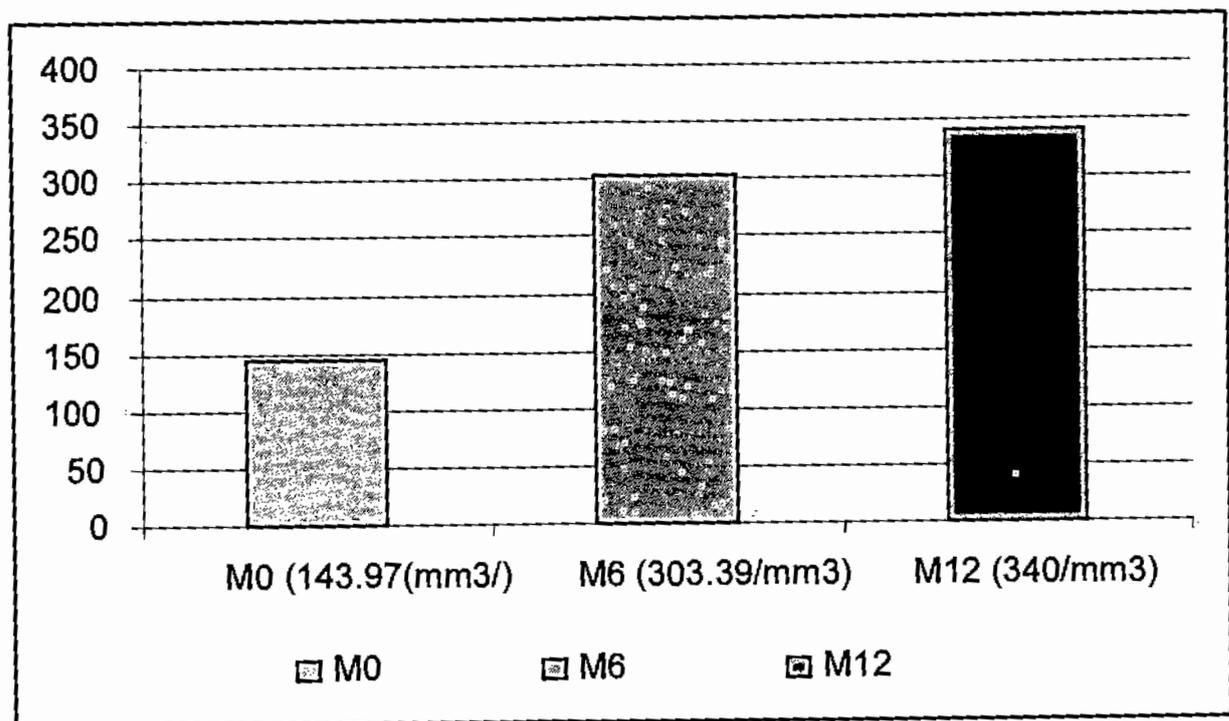


Figure 6 : Répartition des patients en fonction du taux moyen de lymphocytes TCD4 dans le temps.

Le taux moyen de lymphocytes TCD4 avait évolué au cours du traitement. Il a passé de 143,97 /mm³ à M0 , à 340/mm³ à M12

Tableau XI : Répartition des patients en fonction de la charge virale à M6

Charge virale (cp/ml)	Effectif	Pourcentage
Indétectable	26	37,6
40-1000cp/ml	09	13
>1000cp/ml	03	4,4
indisponible	31	45
Total	69	100

A M6 45% n'avaient pas un dosage de la CV.

Tableau : XII Répartition des patients en fonction de la CV à M12

Charge virale (cp/ml)	Effectif	Pourcentage
Indétectable	45	65,2
40-1000cp/ml	14	20,2
>1000cp/ml	06	8,8
indisponible	04	5,8
Total	69	100

A M12 ,65,2% des patients avaient une CV indétectable.

Tableau XIII Répartition du poids des patients en fonction du taux de lymphocytes TCD4 à M0

Taux CD4 /mm ³	< 40kg		40 à 60kg		>60kg	
	E	%	E	%	E	%
< 200 /mm ³	3	4	36	53	9	13
200 – 500/mm ³	1	1	11	16	9	13
> 500/mm ³	0	0	0	0	0	0

A M0, 53% des patients avaient un poids compris entre 40 et 60kg et un taux de lymphocytes TCD4 inférieur à 200/mm³

Tableau XIV : Répartition du poids des patients en fonction du taux de lymphocytes TCD4 à M6

Taux CD4 /mm ³	< 40kg		40 à 60kg		>60kg	
	E	%	E	%	E	%
< 200/mm ³	1	1	8	12	10	14
200 – 500/mm ³	1	1	23	33	18	26
> 500/mm ³	0	0	3	4	5	7

A M6, 33% des patients avaient un poids compris entre 40 et 60kg et un taux de lymphocytes TCD4 compris entre 200 et 500/mm³.

Tableau XV : Répartition du poids des patients en fonction du taux de lymphocytes TCD4 à M12

Taux CD4 /mm ³	< 40kg		40 à 60kg		>60kg	
	E	%	E	%	E	%
< 200/mm ³	0	0	4	6	7	11
200 – 500/mm ³	1	1	11	17	31	48
> 500/mm ³	0	0	2	3	9	14

A M12, 48% des patients avaient un poids supérieur à 60kg et un taux de lymphocytes TCD4 compris entre 200 et 500 /mm³.

Tableau XVI : Répartition du poids des patients en fonction de la charge virale à M6

Charge virale(cp/ml)	< 40 kg		40 à 60kg		>60kg	
	E	%	E	%	E	%
Indetectable	0	0	14	37	12	31
40 à 1000cp/ml	1	3	5	13	3	8
>1000cp/ml	0	0	2	5	1	3

A M6, 37% des patients avaient une CV indéetectable et un poids compris entre 40 et 60kg

TableauXVII : Répartition du poids des patients en fonction de la charge virale à M12

Charge virale(cp/ml)	<40kg		40 à 60kg		>60kg	
	E	%	E	%	E	%
indélectable	00	01	06	9	39	60
40 à1000cp/ml	01	00	00	07	13	20
> 1000cp/ml	00	00	03	05	03	05

A M12, 60% des patients avaient une CV indélectable et un poids supérieur à 60kg.

Tableau XVIII : Répartition des patients en fonction de la prévalence de IO au cours du traitement.

Infections Opportunistes	Effectif	Pourcentage
candidose	04	6%
dermatose	05	7 %
pneumopathie	01	1,4%
Tuberculose	02	3%
Infection non retrouvée	57	83%

Au cours du traitement, 83% des patients ne présentaient aucune IO.

TableauXIX :Répartition des patients en fonction des effets secondaires du traitement

Effets secondaires	Effectif	Pourcentage
Neuropathie	06	9%
hypoaccousie	01	1,5%
Prirut	01	1,5%
Non retrouvés	61	88%

La neuropathie périphérique était retrouvée chez 9% des patients.

DISCUSSION

I. Aspects socio démographiques.

1 Le sexe

Les femmes sont les plus exposées au VIH à l'échelle mondiale.

Dans notre série, nous avons noté une prédominance du sexe féminin avec 61%. Nos résultats concordent avec ceux de OUEDRAOGO et coll.[30] au Burkina Faso en 2001 et GASSITA et coll[31] au Gabon en 2006 qui avaient trouvé respectivement 64,9% et 63,55% de femmes.

SANGERY et coll[29] au Mali en 2001 et BILL au Niger en 2006 avaient observé des taux inférieurs au notre, respectivement 57,14% et 50,4% de femmes.

Ce même constat a été notifié dans le rapport 2006 de l'onusida. Selon ce même rapport c'est dans les régions où les rapports hétérosexuels sont le mode prédominant de transmission du VIH, comme en Afrique subsaharienne et aux Caraïbes que les femmes sont les plus touchées. Ces données confirment la prédominance féminine actuelle de l'infection à VIH, contrairement à la tendance masculine observée par Zouiten et coll[32] en Tunisie avec 68,1% pour les hommes contre 30,9% pour les femmes. Arzika[33] au Niger a trouvé une égalité de sexe soit 50% pour chaque catégorie.

Ce taux élevé d'infection à VIH chez les femmes est dû à un certain nombre de facteurs qui sont dans une large mesure hors de leur contrôle. En effet l'anatomie de leur appareil génital fait que les femmes sont beaucoup plus exposées que leurs partenaires hommes.

2. L'âge.

L'âge moyen des patients enquêtés était de 37ans avec des extrêmes à 24 et 66ans. Les tranches d'âge les plus représentées étaient celles de 30-39ans et 40-

49ans avec respectivement 30,5% et 34,8%. Ces résultats concordent avec ceux de ILLA [12] et ALLIA [16] au Niger.

TIEMBRE et coll. au CHU de Cocody [34] avaient trouvé que l'âge de prédilection des patients se situait entre 30-39ans avec 46,67% . Au Burkina Faso, OUEDRAOGO et coll.[30] avaient trouvé que 91,2% des patients avaient entre 20-50ans. La plupart des auteurs ont mis en évidence le jeune âge de la population touchée par l'infection à VIH.

3. La provenance.

Notre étude a été réalisé à Niamey. Plus de la moitié de nos patients, soit 71% venait de Niamey, suivi par Dosso avec 10,14%. Ces résultats confirment ceux de la littérature .BILL [16] et ILLA au Niger avaient trouvé que 60% de leurs patients résidaient à Niamey, lieu de notre étude.

4. La profession.

Un niveau socioéconomique bas est un facteur de mauvais pronostic dans la prise en charge d'une maladie. Dans notre étude, les sans emplois prédominaient avec 49% , suivi par les professions libérales avec 29%.

Les ménagères représentaient 47% des sans emplois. D'autres études avaient mis en évidence la prédominance de l'infection à VIH chez les ménagères. C'est le cas de BILL[16] au Niger 2006, OUEDRAOGO et coll. au Burkina [30] en 2005 qui avaient trouvé respectivement 34,80% et 32,5% de ménagères. Ceci pourrait s'expliquer par l'ignorance et le faible pouvoir d'achat dont sont victimes les ménagères, d'où la nécessité de leur donner plus de chance à l'éducation, et une plus grande autonomie. L'accès à l'information, et la multiplication des campagnes de sensibilisation sont autant de moyens qui pourraient permettre de réduire cette vulnérabilité.

II ASPECTS CLINIQUES DES PATIENTS.

1. Le poids.

Dans notre série, le poids moyen à l'inclusion était de 55,4kg avec des extrêmes à 29 et 105kg. La tranche la plus représentée était celle de 40-60kg avec 68%. Nos résultats concordent avec ceux de nombreux auteurs.

2. Le stade clinique OMS.

A l'inclusion, plus de la moitié des patients de notre étude était au stade 3 de la classification OMS soit 63,8%. 14,5% étaient aux stades 2 et 4, et seulement 7,2% au stade I.[12,16,33,35] . Ceci s'explique par le fait que, dans la plupart des pays en voie de développement les malades ne découvrent leur statut sérologique VIH positif qu'à un stade très avancé de la maladie , lorsque les infections opportunistes sont déjà apparues, d'où l'importance de vastes campagnes de sensibilisation en faveur du dépistage précoce.

3. Les infections opportunistes.

Les candidoses buccales et / ou pharyngiennes avec 46% ,la tuberculose 19% et les dermatoses mineures 9% représentaient l'essentiel des IO rencontrées dans notre série à l'inclusion. Ces données concordent avec ceux de ZOUTEN et coll.[32] en Tunisie en 2004 , ILLA[12] au Niger en 2007 et OKOME et coll.[36] au Gabon, ARZIKA[33] au Niger avait trouvé une haute prévalence des dermatoses mineures avec 24,54% , suivies par les candidoses orales avec 22,46%.

Ceci peut s'expliquer par le fait que les candidoses et les autres IO sont les conséquences de l'immunodépression poussée des patients.

III. ASPECTS BIOLOGIQUES ET THERAPEUTIQUES DES PATIENTS.

1. Le type de VIH.

La totalité des patients de notre série était infectée par le VIH1. Ces résultats sont similaires à ceux de Maiga M.[37] au Mali.

SIDI. M.[25] au Mali 2005, MANIROU [35] au Niger ont trouvé une très forte prévalence du VIH1 avec respectivement 88,46%, 94%. OUSSEINI et coll[38] au Niger en 1990 ont relevé une tendance à la hausse pour le VIH1 (de 43,52% à 65,2%), une tendance à la baisse pour le VIH2 (34,7% à 14,13%) et stabilisation pour la double séropositivité(21,7% à 20,6%).

Cette prévalence du VIH1 peut s'expliquer par le fait que globalement au niveau mondiale c'est ce type de virus qui est le plus fréquent.

2. Le taux de CD4.

La numération des lymphocytes CD4 est un paramètre qui permet d'apprécier l'état d'immunodépression des patients infectés par le VIH , et aussi un paramètre prédictif de l'évolution de l'état du malade.

A l'inclusion, 70% de nos patients avaient un taux de LTCD4 inférieur à 200/mm³.

Le taux moyen de CD4 était de 143/mm³ avec des extrêmes à 5/mm³ et 336/mm³. MANIROU. [35] au Niger, LAURENT et coll.[39] au Sénégal rapportaient des taux inférieurs au notre avec respectivement 121/mm³ et 108/mm³. RUAN et coll. [40] en 2006 en Chine ont trouvé un taux supérieur au notre, soit 187/microlitre PEZZOTTI et coll [41] en Italie rapportaient en 2001 un taux supérieur à 100/mm³.

3. Caractéristiques thérapeutiques.

L'association d'ARV la plus utilisée au Niger est : Stavudine + Lamivudine + Névirapine plus connue sous le nom de triomune. Les raisons de ce choix sont :

- la prévalence de l'anémie
- la possibilité d'avoir D4T+3TC+NVP en forme combinée
- la possibilité d'avoir la forme générique.
- cette forme simplifie la prise du traitement, augmente l'observance et diminue les risques de développement de résistance.

Dans notre série, cette association était retrouvée chez 97,1% des patients, et 2,9% étaient sous D4T+3TC+EFV compte tenu des raisons de contre indication ou d'intolérance liées au triomune. ILLA[12], BILL[16], et ARZIKA[33] au Niger avaient trouvé des résultats inférieurs aux nôtres, soit respectivement 80,7%, 82,37%, 81,8% qui étaient sous triomune.

IV EVOLUTION SOUS ARV.

1.Clinique.

Nos résultats ont montré une augmentation significative du poids sous ARV entre 0 et 6 mois avec un gain moyen de 10,5kg, et entre 6 et 12 mois avec 5,19kg. Nos résultats concordent avec ceux de BILL [16] au Niger qui rapportait que le gain moyen de ses patients en 6 mois était de 9kg et il passe à 14,45kg en 1an. MANIROU.M [35] au Niger avait trouvé des résultats inférieurs aux nôtres avec des gains moyens de 6kg au bout de 6mois de traitement, 8kg à 1 an, et 11kg à 18mois. Nous avons remarqué que l'évolution du poids des patients suit l'évolution du taux de LTCD4 et de la charge virale, bien que l'évolution du taux de LTCD4 soit beaucoup plus lente.

Ce gain pondéral était sans doute la conséquence de l'amélioration de la qualité de vie des patients sous ARV.

2. La charge virale plasmatique.

La mesure de la charge virale couplée à la numération des CD4 est le facteur de pronostic le plus prédictif d'une évolution favorable de la maladie du sida. La mesure de la charge virale permet de déceler d'éventuels échecs thérapeutiques. Les résultats de la charge virale doivent tenir compte du type d'appareil utilisé, du seuil de détection de cet appareil, du type de virus en cause et enfin du délai de détection à partir du début du traitement.

Dans notre série, au bout de 6 mois de traitement, 37,6% avaient une CV indétectable, 13% avaient une CV comprise entre 40-1000cp/ml, et 4,4% avaient une CV supérieure à 1000cp/ml.

Après 12mois de traitement 65% de nos patients avaient une CV indétectable, donc en succès virologique, 20,2% avaient une CV comprise entre 40-1000cp/ml et 8,8% avaient une CV supérieure à 1000cp/ml donc en échec virologique probable. Cet échec peut être dû :

- à une concentration plasmatique faible des ARV qui peut être due soit à un défaut d'observance, soit à une posologie inadaptée soit à des interactions médicamenteuses néfastes.
- Au développement de résistance vis-à-vis d'une ou plusieurs molécules.

Nos résultats se rapprochent de ceux de ILLA[12] au Niger qui rapportait que 61,5% de ses patients étaient en succès virologique, 27,7% avaient une CV entre 40-1000cp/ml, et 10,8% avaient une CV supérieur à 1000cp/ml, donc en échec thérapeutique probable.

KARIYO et coll.[42] au Burundi rapportaient que 88,5% de ses patients avaient une CV indétectable au bout de 12 mois de traitement et seulement 11,5% étaient en échec virologique.

Ces résultats sont conformes à la logique thérapeutique qui veut que la CV soit indétectable tout au plus après le premier semestre de traitement.

Le taux de lymphocytes T CD4.

A l'inclusion, le taux moyen de lymphocytes T CD4 était de 143,97/mm³. Au 6^{ème} mois ce taux avait augmenté de +159,43/mm³, et de +196,78 /mm³ au bout du 12^{ème} mois. LAURENT et coll [39] au Sénégal avaient noté une augmentation de +88/mm³ au 6^{ème} mois et de 127/mm³ au 12^{ème} mois.

Au Niger ARZIKA[33] avait trouvé un gain de 214/mm³ entre 21 et 24mois.

3.Prévalence des IO au cours du traitement.

L'évolution de ces infections est mentionnée dans le tableau ci dessous.

Tableau I

Infections opportunistes	Avant ARV	Sous ARV
Candidoses	46%	6%
Dermatoses	9%	7%
Tuberculose	19%	3%
Zona	6%	0%
Pneumopathie	0%	1,4%

La diminution de la fréquence des IO sous traitement s'explique par le fait que les ARV entraîne une reconstitution du système immunitaire qui redevient capable de défendre l'organisme.

4.Les effets secondaires au traitement

Les effets secondaires au traitement antirétroviral sont fréquents et constituent le facteur limitant l'observance du traitement antirétroviral. Dans notre série 9% des patients présentaient une neuropathie périphérique. L'hypoaccousie, prurit sont retrouvées à proportion égale chez 1,5% des patients. Dans la série de ILLA au Niger, les effets secondaires étaient dominés par les neuropathies et les lipodystrophies avec 36% chacune.

2.Observance du traitement.

L'observance dans le traitement du sida est particulièrement complexe car plusieurs prises sont souvent nécessaires par jour, sans interruption et à vie. De plus certains ARV ont des effets secondaires difficiles à gérer.

Dans notre série, 91% des patients présentaient une bonne observance, et l'observance était mauvaise chez seulement 9% des patients. Les causes de mauvaise observance sont surtout les effets secondaires des ARV, et aussi les difficultés de prises des médicaments.

Ces résultats concordent avec ceux de C.MOUALA et coll.[44] en Centre Afrique qui notaient que 83% de ses patients étaient bon observants contre 17% de mauvais observants.

C.MOUALA, P.ROUX et coll. signalaient que dans 5 capitales africaines (Bangui, Casablanca, Cotonou, Libreville, et Yaoundé) le taux d'observance varie de 65 à 90% selon le lieu et la méthode de mesure.

Dans la série de ILLA [12] au Niger 95,2% des patients avaient une bonne observance et 4,8% présentaient une mauvaise observance.

Cependant les méthodes très souvent utilisées pour la mesure de l'observance sont peu fiables.

CONCLUSION

Cette étude nous a permis d'évaluer la réponse immunitaire et la réponse virologique chez les patients traités par ARV au CTA de Niamey au Niger.

Au terme de cette étude nous avons constaté :

Une remontée du taux de lymphocytes T CD4 tout au long de notre étude.

La charge virale plasmatique était indétectable pour 69% de nos patients au bout de 12 mois de traitement.

L'état clinique de nos patients s'était amélioré tout au long de notre étude.

Cette amélioration est essentiellement marquée par la diminution, voire la disparition des signes cliniques, des infections opportunistes, et aussi un gain pondéral.

L'amélioration de l'état clinique des patients suit l'évolution des paramètres immunovirologiques .

RECOMMANDATIONS

Aux autorités politiques et sanitaires.

-Etendre les campagnes de sensibilisation à l'endroit des jeunes en particulier et de l'ensemble de la population en vue de les emmener à une prise de conscience et un changement de comportement vis à vis du VIH/SIDA.

-Sensibiliser les populations pour un dépistage précoce de l'infection à VIH

-Doter toutes les régions du Niger de Centres de prescription afin d'assurer une meilleure prise en charge des malades du sida

-Mettre à la disposition des centres des moyens financiers et un personnel qualifié pour une meilleure prise en charge des patients.

-Accroître la capacité d'accueil des centres de prescription en général et du CTA en particulier

-Accroître la capacité du Laboratoire National du Référence IST/VIH SIDA /TB

Aux médecins prescripteurs

-Remplir correctement les dossiers des patients afin de faciliter les recherches et d'assurer un suivi de qualité.

-Demander dans les temps le bilan de suivi des patients sous ARV.

-Etre particulièrement attentifs aux symptômes rapportés par les malades.

-Utiliser des méthodes objectives pour la mesure de l'observance.

Aux personnes vivant avec le VIH

-Respecter les rendez vous et les prescriptions afin d'éviter d'éventuels échecs et l'apparition de virus recombinants.

-Se présenter dans les temps pour le bilan de suivi.

RÉFÉRENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

1. **OMS** , Bureau régional de l'Afrique. Le virus de l'immuno déficience humaine et son diagnostic au laboratoire, Manuel de référence à l'usage des personnels de laboratoire, 2004.

2. **ANONYME**: www.wikipedia.org consulté le 15/10/08

3. **ANONYME**: [http// data.unisaids.org/Pub/GlobalReport2008](http://data.unisaids.org/Pub/GlobalReport2008).consulté le le 07/11/08

4. **ANONYME** :Résultats du volet VIH de l'Enquête Nationale de Démographie et de Santé à Indicateurs Multiples: EDSN-MICSIII- 2006.

5. **ANONYME**: Enquête Démographique de Santé IV 2006, Institut Nationale de la Statistique, Bamako,Mali.

6. **GIRARD PM. KATLAMA CH. PIALOUX G.** VIH. Editions 2004. 635:3-7,11,21,54,299-326,375-6.

7. **AGUT H . BARIN F. ET COLL.** Le virus de l'immunodéficience. Les virus transmissibles par le sang, médecine sciences sélection.
John Lybey Eurotex 1996,396 : 105-48

8. **ANGLARET.X. , MORTIER E.** Infection à VIH. Maladies infectieuses. Editions ESTEM.Edition 2001-2002, 262 :141-53

9. **ANONYME** : Initiative Nigérienne d'Accès aux Antirétroviraux. Avril 2003..

10. **ANONYME**: www.inrp.fr/Access/biotic/immuno/html/strucvih.htm.

Consulté le 03/04/07

11. **SAIDOU MAHAMADOU**. Diversité génétique du VIH au Niger: Etude des variants des groupes M et O . thèse de doctorat d'Etat, ES sciences pharmaceutiques, 2003. P34.

12. **HAMADINE ILLA**. Introduction de la charge virale dans le suivi biologique des patients vivants avec le VIH au Niger: résultats préliminaires à propos de 83 cas, thèse med, Niamey 2007.

13. **Anonyme** : http://fr.wikipedia.org/wiki/VIH#cycle_de_r.c3.A9plication.

consulté le 13/04/07

14. **AGUT H, DEVILLE CHABROLLE A**. Diagnostic virologique de l'infection à VIH .Rev. Progres en pathologie infectieuse, 1990 9 : 5-11.

15. **KERNBAUN S**. Le praticien face au sida. Médecine sciences, Editions Flammarion 1993, 269 :9.

16. **ALLIA YEVEDO BILL AMSTRONG**. Evaluation de la prise en charge clinique et biologique des malades traités par les anti rétroviraux dans les services de médecine à l'Hôpital National de Niamey: à propos de 273 cas. Thèse de doctorat, Niamey 2006.

17. **ANONYME** : immuno/html/strucvih.htm . consulté le 11/04/07

18. ANONYME.

<http://www.snv.jussieu.fr/vie/dossiers/trithérapies/03trithérapie.htm>. consulté le 14/05/07

19 : ANONYME. www.imea.fr. Consulté le 16/05/07

20. DARIOSECQ JM., TABOURET AM., GIRARD PM. Infection VIH Mémento thérapeutique. Editions DION 2003, 358 : 30-5.

21. DELFRAISSY JF. Prise en charge des personnes infectées par le VIH. Rapport 2002 Médecine sciences, Flammarion. 389.

22. ANONYME <http://fr.wikipedia.org/wiki/Anti%C3%A9troviral>. Consulté le 27/05/08

23. DELFRAISSY JF. Prise en charge des personnes infectées par le VIH. Rapport 2004 Médecine Sciences, Flammarion

24. YENI P.. Prise en charge des personnes infectées par le vih. Rapport 2006. Synthèse des recommandations du groupe d'experts. 39

25. SIDI MOHAMED MALIKI M. Aspects épidémiologiques, diagnostiques et pronostiques de la pleurésie tuberculeuse chez les patients infectés par le VIH au centre hospitalier du point G, thèse med, Bamako 2005.

26. E.PILLY, Maladies infectieuses, octobre 1996.

27. ANONYME: www.actif-santé.org/htm/mesurecv.htm. Consulté le 26/05/07

28. **ANONYME** : www.aidh.org/santé/sida06_chiffres htm. consulté le 26/05/07
29. **SANGAREY KACOU D.E , YOBOUEP** , Aspects épidémiologiques et sérologie rétrovirale, médecine d'Afrique noire .2001
30. **M. OUEDRAOGO , M. BAMBARA, A.Z.ZOUGBA ET COLL.** Intérêts et contraintes des traitements antirétroviraux dans un pays en developpement, Médecine d'Afrique noire. 2001(48) :321-24
- 31.**GASSITA L., ZAMBA C. ET COLL,** Efficacité des traitements antirétroviraux appliqués au centre de traitement ambulatoire de Libreville Gabon. Sidanet 2006, 3(6) 931.
- 32.**ZOUITEN F. , AMMARI L. et coll,** Evaluation de la trithérapie anti rétrovirale en Tunisie. XIVième congrès de la société tunisienne de pathologie infectieuse. Avril 2004, 16-17
- 33.**ARZIKA M.** Evaluation de l'efficacité des ARV dans 8 centres prescripteurs du Niger sur une période de 2ans. Thèse de médecine ,Niamey 2006
- 34.**S.P. EHOLIE, M.COULIBALY ET COLL.** Diarrhée associée à une parasitose intestinale à Man (Côte d'ivoire): Aspects épidémiologiques, cliniques, étiologiques et thérapeutiques, Médecine d'Afrique noire 1999,46(1),388-93
35. **MANIROU T. MARIAMA,** Bilan de suivi des patients au CTA de Niamey. Thèse med,Niamey 2007

36. **OKOME –NKOUMOU M., BOGUI KOUMA J.B et coll.**, Les maladies opportunistes de l'infection par le vih à l'hopital fondation Jeanne Ebori de Libreville au Gabon. *Med trop* 2006 ; 66 : 167-71
37. **Maiga M. A. TURCOTEFF, DOUCOURE A. et coll.**, Séroprévalence des anticorps contre le virus de l'immunodéficience humaine chez les femmes enceintes de Bamako et Sélingué, *Médecine d'Afrique noire* 1999,46(8/9) 388-93
38. **H.OUSSEINI, J.L.PECARRE, D.MEDARD et coll.** Evolution de la séroprévalence des infections à VIH1 et VIH2 à l'hopital national de Niamey, *Médecine d'Afrique* 1991, 38(7) 487-88
39. **LAURENT C.DIAKHITE N. et coll.** The senegalese govnmnt highly active antiretroviral therapy initiative: An 18 month followsup study. *AIDS* 2002, 16:1363-70
40. **Ruan GR et coll.**, The clinical outcome and immune reconstitution in 45 advanced AIDS patients undergoing highly active antiretroviral therapy for 12 months, *Pub Med* 2006
41. **Pezzoti P. et coll.**, response to the highly active antiretroviral therapy according to duration of HIV infection, *Pub Med* 2001.
42. **P.C. KARIYO et coll.**, Evolution clinique et biologique d'une cohorte d'enfants burundais sous antirétroviraux, *Medecine d'Afrique noire*, 2005.
- 43.**C. Mouala et coll.**, Mesure de l'observance thérapeutique des patients vivant avec le VIH à Bangui, *Medecine tropicale* 2006.66

A la communauté nigérienne au Mali

A toutes les communautés africaines au Mali.

Au personnel du CTA.

A tous ceux qui ont de près ou de loin contribué à l'aboutissement de ce travail.

**HOMMAGES
AUX MEMBRES DE
JURY**

A notre Maître et président de jury
Professeur Flabou BOUGOUDOGO

- Maître de conférences en bactériologie et virologie
- Chargé de cours de bactériologie et virologie à la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie.
- Directeur général de l'Institut National de Recherche en Santé Publique

Cher Maître,

Vous nous avez fait un grand honneur en acceptant de présider ce jury malgré vos multiples occupations.

La spontanéité avec laquelle vous nous avez reçus, votre enseignement de qualité, votre amour pour le travail bien fait forcent le respect.

Veillez accepter cher maître notre gratitude et notre profond respect.

A notre Maître et juge

Docteur Drissa GOITA.

•Assistant de recherche au Centre de Recherche et de Formation sur le VIH et la Tuberculose SEREFO/FMPOS/NIAID Université de Bamako.

Cher Maître

Nous vous remercions d'avoir accepté de siéger dans ce jury et en même temps pour tous les conseils que vous nous avez prodigués.

Votre disponibilité et votre simplicité nous ont permis de mieux vous côtoyer et d'apprécier vos grandes qualités scientifiques et humaines.

Soyez assuré cher maître de notre estime et de notre respect.

A notre Maître et codirecteur de thèse

Professeur Sounkalo DAO

- **Maître de conférences à la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto- stomatologie**
- **Responsable de l'enseignement des maladies infectieuses à la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-stomatologie**
- **Investigateur clinique au SEREFO.**

Cher Maître,

Nous ne vous remercierons jamais assez d'avoir bien voulu codiriger ce travail en ne ménageant aucun effort.

Votre disponibilité, votre rigueur scientifique et vos grandes qualités humaines font de vous un maître admiré de tous.

Trouvez ici cher maître nos sincères remerciements et notre profonde gratitude.

A notre Maître et directeur de thèse

Professeur Saidou MAHAMADOU

•Maître de conférences en bactériologie et virologie à la Faculté des Sciences de la Santé de Niamey au Niger.

•Chef du laboratoire national de référence IST/VIH/TB à l'hôpital national lamordé de Niamey.

Cher Maître,

Ce travail est le témoignage de la confiance que vous nous avez placée

Votre disponibilité, votre rigueur scientifique et vos grandes qualités humaines nous ont marqué et font de vous un maître apprécié de tous.

Soyez assuré cher maître de nos sincères remerciements et de notre reconnaissance.

Liste des abréviations.

ABC : Abacavir

ARV : Antirétroviraux.

AZT : Zidovudine

CD4 : Classe de différenciation 4

CD8 : Classe de différenciation 8

COLL : Collaborateurs

Cp/ml : Copies /millilitre

CTA : Centre de Traitement Ambulatoire

CV : Charge Virale

ELISA : Enzyme Linked Immuno Sorbent Essay

EDTA: Ethylène Diamine Tétracétate

gp : glycoprotéine

Gag : Group Antigen

IF:	Inhibiteur de la fusion
IgG :	Immunoglobulines G
IgM:	Immunoglobulines M
IDN :	Indinavir
INNTI:	Inhibiteur Non Nucléosidique de la Transcriptase Inverse
INTI :	Inhibiteur Nucléosidique de la Transcriptase Inverse
IP :	Inhibiteur de la Protéase
Kg :	Kilogrammes
LPV :	Lopinavir
NVP :	Névirapine
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
ONUSIDA :	groupe des organisations des nations unies de lutte contre le sida
PCR :	Polymerase by Chain Reaction
PVVIH:	Personne Vivant avec le VIH

QS : Standard de Quantification

Ritonavir : Rt

SIDA: Syndrome de l'Immunodéficience Acquise

TI : Transcriptase Inverse

VIH1 : Virus de l'Immunodéficience Humaine 1

VIH2 : Virus de l'Immunodéficience Humaine 2

3TC : Lamivudine

SOMMAIRE

Introduction.....	1
Objectifs.....	4
Généralités.....	5
Méthodologie.....	47
Résultats.....	63
Discussion.....	80
Conclusion.....	90
Recommandation.....	91
Références bibliographiques.....	94
Annexes	100

INTRODUCTION

Apparu depuis plus de vingt sept ans, le SIDA s'est propagé dans le monde entier. C'est l'épidémie la plus dévastatrice connue par l'humanité à ce jour. [1]

Le syndrome de l'immunodéficience acquise, plus connu sous son acronyme SIDA est le nom d'un ensemble de symptômes consécutifs à la destruction de plusieurs cellules du système immunitaire par un rétrovirus. Le sida est le dernier stade de l'infection par ce virus et finit par la mort de l'organisme infecté des suites de maladies opportunistes.[2]

Selon le rapport 2007 de l'ONUSIDA, l'épidémie mondiale se stabilise, mais à un niveau inacceptable. A l'échelle mondiale, on estime à 33millions le nombre de personnes vivant avec le VIH. Le nombre annuel de nouvelles infections à VIH a baissé de 3,0millions en 2001 à 2,7 millions en 2007 . L'Afrique sub saharienne reste la région du monde la plus durement touchée par le VIH et représente 67% du total de PVVIH et 72% de décès dûs au SIDA en 2007 .[3]

Au Niger, les résultats du volet VIH de l' Enquête Nationale de Démographie et de Santé à Indicateurs Multiples réalisée en 2006 montre une tendance à la stabilisation de l'épidémie avec une séroprévalence de 0,70%.[4]

Au Mali, selon le rapport de l' Enquête Démographique et de Santé IV de 2006 la séroprévalence était de 1,3%[5]

Depuis le début de la pandémie, trois modes de transmission ont été observés :

- ❖ La transmission par voie sexuelle : qui est le principal et dont la meilleure protection est le préservatif.
- ❖ La transmission par voie sanguine : qui concerne particulièrement les usagers de drogue injectable, les hémophiles, et les professionnelles de la santé
- ❖ La transmission de la mère à l'enfant : qui peut survenir in utéro dans les dernières semaines de la grossesse, au moment de l'accouchement et de l'allaitement.[2]

Il n'existe aucun vaccin permettant d'éradiquer le virus , et les traitements antiviraux disponibles, bien qu'ayant une certaine efficacité ne permettent aucune guérison. Seule la prolifération du VIH au sein de l'organisme est ralentie, retardant ainsi la survenue du

Mr Souleymane GUINDO

Mme DEMBELE Sira DIARRA

Mr Modibo DIARRA

Mme MAÏGA Fatoumata SOKONA

Mr Mahamadou TRAORE

Mr Lassine SIDIBE

Gestion

Mathématiques

Nutrition

Hygiène du Milieu

Génétique

Chimie Organique

ENSEIGNANTS EN MISSION

Pr. Doudou BA

Pr. Babacar FAYE

Pr. Mounirou CISS

Pr Amadou Papa DIOP

Pr. Lamine GAYE

Bromatologie

Pharmacodynamie

Hydrologie

Biochimie.

Physiologie

DÉDICACES
ET
REMERCIEMENTS

Je dédie ce travail...

A Dieu.

Le Tout Miséricordieux, le Très Miséricordieux. Par ta grâce et ta bonté j'ai pu finir ce travail. Guide-nous dans le droit chemin et fais de nous des êtres pieux et sincères.

A mon père (in memoriam)

Les meilleurs partent toujours les premiers.

Tu n'es pas là aujourd'hui pour jouir des fruits de tes incessants efforts car Dieu en a décidé autrement. Je n'étais qu'une petite fille lorsque tu nous as quitté, mais je garde le souvenir d'un homme bon et attentionné envers ses enfants. Reçois ici tout l'amour que je n'ai pas eu le temps de te prouver. Repose en paix papa et que Dieu reçoit ton âme dans son paradis éternel. AMIN

A ma mère.

Pour moi, tu es un exemple. Tu aurais pu refaire ta vie à la mort de papa, mais tu a décidé de te sacrifier pour tes enfants. Ce n'était pas gagné d'avance mais tu as montré à la face du monde que l'amour maternel est capable de tout surmonter. Tu nous as appris l'honnêteté, la bonté, la générosité et l'amour du travail bien fait. Sache que le mérite de ce travail te revient. Trouve ici le témoignage de ma profonde reconnaissance et de mon sincère attachement. Que Dieu nous prête longue vie pour que tu puisses jouir des fruits de tes efforts.

A mon mari

Tu étais plus pressé que moi de voir l'aboutissement de ce travail. Ton amour, ta patience, tes encouragements et tes conseils m'ont permis de tenir et de pouvoir mener à bien ce travail. Que Dieu renforce les liens qui nous unissent. Retrouve ici l'expression de ma profonde affection, et de mon attachement. Je prie Dieu pour que l'amour, la paix l'entente, et la patience continuent à régner dans notre foyer.

A mes tantes Ramatou et Mariama.

C'est le moment de vous dire combien vos conseils et votre soutien ont été d'une grande importance pour moi. Retrouvez ici l'expression de mon attachement et de ma profonde gratitude.

A mes filles

C'est avec une grande patience que vous avez supporté mes nombreuses absences dans le cadre de ce travail. Vous êtes cette lumière qui éclaire ma vie. Que ce travail vous serve d'exemple et vous incite à mieux faire. Je vous aime.

A mes frères et sœur.

Restons unis envers et contre tous. Que l'entente et l'affection soient toujours présentes dans nos relations. Et n'oublions jamais les efforts consentis par nos parents afin de faire leur bonheur.

A mes cousins et cousines.

On dit que « la famille est une camisole faite d'épines, quand tu la portes, elle te pique et si tu l'ôtes elle dévoile ta nudité. », mais en toute sincérité je préfère que vous me piquiez. Alors restons unis afin de défendre les valeurs qu'incarnent nos parents. Merci pour vos encouragements.

A la mémoire de mes grands parents.

Je ne vous ai pas connus, mais vos enfants m'ont donné l'idée de ce que vous étiez. Ils nous ont transmis les valeurs que vous incarniez. Que Dieu vous pardonne et vous accueille dans son paradis éternel.

A Dr Omar Seybou.

Je ne te remercierai jamais assez pour tout ce que t'as fait pour moi. Tes conseils m'ont été d'une grande aide. Ce travail est aussi le tien. Merci pour tout Omar et que Dieu te le rende au centuple et qu'il raffermisse les liens qui nous unissent.

A Dr Razina Ali Ada.

Merci pour ton aide et que Dieu agrée de toi la qualité des tes actes, qu'il t'aime et te garde toute la vie.

A Barira Damien.

Plus qu'une amie, tu es une sœur pour moi.

A Dr Sévérin Keita

Merci pour ton aide, et pardon pour le dérangement.

A ma belle famille.

Merci pour votre compréhension.

Mention spéciale à toutes les PVVIH.

Je vous souhaite beaucoup de courage, et surtout n'oubliez pas que dans le monde entier la science se bat pour vous.

Mes remerciements...

A mes amies : Mme Moumane Mamata, Dr Habiba Salifou, Dr Frigier Oumou, Dr Houdou Balkissa.

Je vous souhaite longue vie et beaucoup de bonheur.

A mes cadets : je vous souhaite beaucoup de courage. La lumière est au bout du tunnel.

Aux familles Bakary Kanté, Maiga pour avoir rendu agréable mon séjour au Mali.

A Mr et Mme Etienne Kéita Merci pour tout.

Au Mali, pour l'enseignement que j'y ai reçu et pour leur immortel sens de l'accueil.

Au corps professoral de la FMPOS pour la qualité de l'enseignement reçu.

Au Niger ma patrie.

**FACULTE DE MEDECINE, DE PHARMACIE ET D'ODONTO-
STOMATOLOGIE**

ANNEE UNIVERSITAIRE 2008-2009

ADMINISTRATION

DOYEN: ANATOLE TOUNKARA – PROFESSEUR

1^{er} ASSESSEUR: DRISSA DIALLO – MAÎTRE DE CONFERENCE AGREGE

2^{ème} ASSESSEUR: SEKOU SIDIBE – MAÎTRE DE CONFERECES

SECRETAIRE PRINCIPAL: YENIMEGUE ALBERT DEMBELE – PROFESSEUR

AGENT COMPTABLE: MADAME COULIBALY FATOUMATA TALL- CONTROLEUR DES FINANCES

PROFESSEURS HONORAIRES

Mr Alou BA	Ophtalmologie
Mr Bocar SALL	Orthopédie Traumatologie – Secourisme
Mr Souleymane SANGARE	Pneumo-phtisiologie
Mr Yaya FOFANA	Hématologie
Mr Mamadou L. TRAORE	Chirurgie Générale
Mr Balla COULIBALY	Pédiatrie
Mr Mamadou DEMBELE	Chirurgie Générale
Mr Mamadou KOUMARE	Pharmacognosie
Mr Ali Nouhoum DIALLO	Médecine interne
Mr Aly GUINDO	Gastro-entérologie
Mr Mamadou M. KEITA	Pédiatrie
Mr Sinè BAYO	Anatomie-Pathologie-Histoembryologie
Mr Sidi Yaya SIMAGA	Santé Publique
Mr Abdoulaye Ag RHALY	Médecine interne
Mr Boukassoum HAIDARA	Législation
Mr Boubacar Sidiki CISSE	Toxicologie
Mr Massa SANOGO	Chimie Analytique

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT PAR D.E.R. & PAR GRADE

D.E.R. CHIRURGIE ET SPECIALITES CHIRURGICALES

1. PROFESSEURS

Mr Abdel Karim KOUMARE	Chirurgie Générale
Mr Sambou SOUMARE	Chirurgie Générale
Mr Abdou Alassane TOURE	Orthopédie Traumatologie
Mr Kalilou OUATTARA	Urologie
Mr Amadou DOLO	Gynéco-Obstétrique
Mr Alhousseini Ag MOHAMED	ORL
Mme SY Assitan SOW	Gynéco-Obstétrique
Mr Salif DIAKITE	Gynéco-Obstétrique
Mr Abdoulaye DIALLO	Anesthésie-Réanimation
Mr Gangaly DIALLO	Chirurgie viscérale
Mr Djibril SANGARE	Chirurgie Générale Chef de D.E.R.
Mr Abdoul Kader TRAORE dit DIOP	Chirurgie Générale

2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Abdoulaye DIALLO	Ophtalmologie
Mr Mamadou TRAORE	Gynéco-Obstétrique
Mr Sadio YENA	Chirurgie thoracique
Mr Youssouf COULIBALY	Anesthésie-Reanimation
Mr Zimogo Z SANOGO	Chirurgie Générale

3. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Filifing SISSOKO	Chirurgie Générale
Mr Sekou SIDIBE	Orthopédie-Traumatologie
Mr Abdoulaye DIALLO	Anesthésie-Reanimation
Mr Tieman COULIBALY	Orthopédie-Traumatologie
Mme TRAORE J THOMAS	Ophtalmologie
Mr Mamadou L. DIOMBANA	Stomatologie
Mme DIALLO Fatimata S. DIABATE	Gynéco-Obstétrique
Mr Nouhoum ONGOÏBA	Anatomie & Chirurgie Générale

4. MAÎTRES ASSISTANTS

Mr Issa DIARRA	Gynéco-Obstétrique
Mr Samba Karim TIMBO	ORL
Mme TOGOLA Fanta KONIPO	ORL
Mme Djeneba DOUMBIA	Anesthésie Réanimation
Mr Zanafon OUATTARA	Urologie
Mr Adama SANGARE	Orthopédie- Traumatologie
Mr Sanoussi BAMANI	Ophtalmologie
Mr Doulaye SACKO	Ophtalmologie
Mr Ibrahim ALWATA	Orthopédie - Traumatologie
Mr Lamine TRAORE	Ophtalmologie
Mr Mady MAKALOU	Orthopédie-Traumatologie
Mr Aly TEMBELY	Urologie
Mr Niani MOUNKORO	Gynécologie/ Obstétrique
Mr Tiémoko D. COULIBALY	Odontologie
Mr Souleymane TOGORA	Odontologie
Mr Mohamed KEITA	ORL
Mr Boureima MAÏGA	Gynéco-Obstétrique
Mr Youssouf SOW	Chirurgie Générale
Mr Djibo Mahamane DIANGO	Anesthésie réanimation
Mr Moustapha TOURE	Gynécologie

D.E.R. DE SCIENCES FONDAMENTALES

1. PROFESSEURS

Mr Daouda DIALLO	Chimie Générale & Minérale
Mr Amadou DIALLO	Biologie
Mr Moussa HARAMA	Chimie Organique
Mr Ogobara DOUMBO	Parasitologie-Mycologie
Mr Yénimégué Albert DEMBELE	Chimie Organique
Mr Anatole TOUNKARA	Immunologie
Mr Bakary M. CISSE	Biochimie
Mr Abdourahamane S. MAÏGA	Parasitologie
Mr Adama DIARRA	Physiologie
Mr Mamadou KONE	Physiologie

2. MAÎTRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Amadou TOURE

Mr Flabou BOUGOUDOGO

Mr Amagana DOLO
D.E.R.

Mr Mahamadou A THERA

Histoembryologie

Bactériologie – Virologie

Parasitologie – Mycologie **Chef de**

Parasitologie – Mycologie

3. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Mahamadou CISSE

Mr Sékou F. M. TRAORE

Mr Abdoulaye DABO

Mr Ibrahim I. MAÏGA

Biologie

Entomologie médicale

Malacologie – Biologie Animale

Bactériologie – Virologie

4. MAÎTRES ASSISTANTS

Mr Lassana DOUMBIA

Mr Mounirou BABY

Mr Moussa Issa DIARRA

Mr Kaourou DOUCOURE

Mr Bouréma KOURIBA

Mr Souleymane DIALLO

Mr Cheick Bougadari TRAORE

Mr Guimogo DOLO

Mr Mouctar DIALLO

Mr Abdoulaye TOURE
Médicale

Mr Boubacar TRAORE

Chimie Organique

Hématologie

Biophysique

Biologie

Immunologie

Bactériologie/ Virologie

Anatomie pathologie

Entomologie-Moléculaire Médicale

Biologie/ Parasitologie

Entomologie-Moléculaire

Parasitologie - Mycologie

5. ASSISTANTS

Mr Mangara M. BAGAYOKO
Médicale

Mr Djbril SANGARE

Mr Bokary Y. SACKO

Mr Mamadou BA
Entomologie Médicale

Mr Moussa FANE

Entomologie-Moléculaire

Entomologie-Moléculaire Médicale

Biochimie

Biologie, Parasitologie

Parasitologie /Entomologie

D.E.R. DE MEDECINE ET SPECIALITES MEDICALES

1. PROFESSEURS

Mr Mamadou K. TOURE	Cardiologie
Mr Mahamane MAÏGA	Néphrologie
Mr Baba KOUMARE	Psychiatrie-Chef de D.E.R.
Mr Moussa TRAORE	Neurologie
Mr Issa TRAORE	Radiologie
Mr Hamar A. TRAORE	Médecine Interne
Mr Dapa Aly DIALLO	Hématologie
Mr Moussa Y. MAIGA	Gastro-entérologie-Hépatologie
Mr Somita KEITA	Dermato-Léprologie
Mr Boubacar DIALLO	Cardiologie
Mr Toumani SIDIBE	Pédiatrie

2. MAÎTRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Bah KEITA	Pneumo-Phtisiologie
Mr Abdel Kader TRAORE	Médecine Interne
Mr Siaka SIDIBE	Radiologie
Mr Mamadou DEMBELE	Médecine Interne
Mme SIDIBE Assa TRAORE	Endocrinologie
Mr Daouda K. MINTA	Maladies infectieuses
Mme Mariam SYLLA	Pédiatrie

3. MAITRES DE CONFEEERENCES

Mr Mamady KANE	Radiologie
Mr Sahare FONGORO	Néphrologie
Mr Bakoroba COULIBALY	Psychiatrie
Mr Bou DIAKITE	Psychiatrie
Mr Bougouzié SANOGO	Gastro-entérologie
Mr Adama D. KEITA	Radiologie
Mr Soungalo Dao	Maladies infectieuses

4- MAITRES ASSISTANTS

Mme Habibatou DIAWARA
Mr Kassoum SANOGO
Mr Seydou DIAKITE
Mr Arouna TOGORA
Mme DIARRA Assétou SOUCKO
Mr Boubacar TOGO
Mr Mahamadou TOURE
Mr Idrissa A. CISSE
Mr Mamadou B. DIARRA
Mr Anselme KONATE
Mr Moussa T. DIARRA
Mr Souleymane DIALLO
Mr Souleymane COULIBALY
Mr Cheick Oumar GUINTO

Dermatologie
Cardiologie
Cardiologie
Psychiatrie
Médecine interne
Pédiatrie
Radiologie
Dermatologie
Cardiologie
Hépto-gastro-entérologie
Hépto-gastro-entérologie
Pneumologie
Psychologie
Neurologie

D.E.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

1. PROFESSEUR

Mr Gaoussou KANOUTE
Mr Ousmane DOUMBIA
Mr Elimane MARIKO

Chimie Analytique **Chef de D.E.R**
Pharmacie Chimique
Pharmacologie

2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Drissa DIALLO
Mme Rokia SANOGO

Pharmacognosie
Pharmacognosie

3. MAITRES DE CONFERENCE

Mr Alou KEITA
Mr Benoît Yaranga KOUMARE
Mr Ababacar I. MAÏGA

Galénique
Chimie analytique
Toxicologie

4. MAÎTRES ASSISTANTS

Mr Yaya KANE
Mr Saibou MAIGA

Galénique
Législation

Mr Ousmane KOITA	Parasitologie Moléculaire
Mr Yaya COULIBALY	Législation
Mr Loséni BENGALY	Pharmacie Hospitalière
Mr Sékou BAH	Pharmacologie

D.E.R. SANTE PUBLIQUE

1. PROFESSEUR

Mr Sanoussi KONATE	Santé Publique
--------------------	----------------

2. MAÎTRE DE CONFERENCES AGREGES

Mr Moussa A. MAÏGA	Santé Publique
--------------------	----------------

3. MAITRE DE CONFERENCES

Mr Mamadou Sounalo TRAORE	Santé Publique
Mr Massambou SACKO	Santé Publique
Mr Samba DIOP	Anthropologie Médicale
Mr Seydou DOUMBIA	Epidémiologie
Mr Alassane A. DICKO	Santé Publique

4. MAÎTRES ASSISTANTS

Mr Adama DIAWARA	Santé Publique
Mr Hamadoun SANGHO	Santé Publique
Mr Akory AG IKNANE	Santé Publique
Mr Hammadoun Aly SANGO	Santé Publique

5. ASSISTANTS

Mr Oumar THIERO	Biostatistique
Mr Seydou DIARRA	Anthropologie Médicale

CHARGES DE COURS & ENSEIGNANTS VACATAIRES

Mr N'Golo DIARRA	Botanique
Mr Bouba DIARRA	Bactériologie
Mr Salikou SANOGO	Physique
Mr Boubacar KANTE	Galénique

Pneumopathies Récidivantes

Oui/___/

Non/___/

Toxoplasmose

Oui/___/

Non/___/

Zona

Oui/___/

Non/___/

Criptosporidiose

Oui/___/

Non/___/

Cryptococcose

Oui/___/

Non/___/

Leishmaniose Viscérale

Oui/___/

Non/___/

Infection A CMV

Oui/___/

Non/___/

Herpès Génital Récidivant

Oui/___/

Non/___/

IX EFFETS SECONDAIRES LIES AU TRAITEMENTS

Serment de GALIEN

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

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

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mon devoir envers le malade et sa dignité humaine.

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

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

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

Je le jure.

316

ANNEXES