

BURKINA FASO

\*\*\*\*\*

UNIVERSITE DE OUAGADOUGOU

\*\*\*\*\*

UNITE DE FORMATION ET DE RECHERCHE EN SCIENCES  
DE LA SANTE (UFR/SDS)

\*\*\*\*\*

SECTION PHARMACIE

\*\*\*\*\*



Année universitaire 2008-2009

Thèse n°032

**EVOLUTION DES PARAMETRES  
IMMUNOLOGIQUES ET VIROLOGIQUES DE 46  
FEMMES EN CEINTES ISSUES D'UN PROGRAMME DE  
PREVENTION DE TRANSMISSION MERE-ENFANT DU  
VIRUS DE L'IMMUNODEFICIENCE HUMAINE.**

Thèse

Présentée et soutenue publiquement le 07 mai 2009

Pour l'obtention du grade de **DOCTEUR EN PHARMACIE**  
(DIPLOME D'ETAT)

Par

**NACRO Sarata**

Née le 19 Mars 1979 à Bobo Dioulasso (Burkina Faso)

JURY

**Directrice de thèse :**

**Pr Rasmata OUEDRAOGO/TRAORE**

**Co-directeur :**

**Dr François ROUET**

**Président :**

**Pr. Ludovic KAM**

**Membres :**

**Pr Rasmata OUEDRAOGO/TRAORE**

**Pr Ag. Lassana SANGARE**

**Dr Fla KOUETA**

Par délibération, l'UFR/SDS a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui seront présentées doivent être considérées comme propre à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation, ni improbation.

# DEDICACES

Je dédie ce travail :

**A Dieu le Père Tout puissant :** Tu me guides et m'inspires tous les jours de ma vie. Que toute la gloire te soit rendue.

**A mon père :** Papa, tu as toujours cru en moi quelque soit les circonstances. Cette confiance a été un tonus pour moi dans toutes mes entreprises. Je ne cesserai de te remercier.

Que Dieu te gardes aussi longtemps que possible.

**A ma mère :** Maman, permets moi de te dédier ces petits mots insuffisants pour t'exprimer mon éternelle gratitude.

Ton amour, ta tendresse, ta sollicitude, ton courage ont fait de moi ce que je suis aujourd'hui.

Puisse le seigneur t'accorder toutes les grâces qui combleraient une mère.

**A mes frères et sœur : Rita, Ben, Razak, Koudous :** N'oublions pas que seules l'entente et l'union font la force de la famille. Puisseons-nous cultiver et perpétuer ce lien fraternel pour les combats futurs.

Affection fraternelle.

**A mon oncle Souleymane NACRO et son épouse :** Vous êtes pour moi un modèle. Merci pour vos conseils et votre aide.

**A Georges KABORE :** Ton amour et ton soutien indéfectible m'ont été d'un grand réconfort. Puisse Dieu nous accorder le bonheur éternel et nous unir davantage.

**Au Docteur HIEN Herve :** Sans toi, ce travail n'aurait eu lieu. Merci de m'avoir accueilli à Bobo.

**A mes oncles et tantes**

**A mes amies : Minata, Assita et Celine :** Le puits de l'amitié est intarissable. Demeurons solidaires et bonne chance dans la vie.

**A mes neveux et nièces : Kevin, Sheida, A stride, Kenza:** Que ce travail soit pour vous, une source d'inspiration et d'encouragement dans la poursuite de vos études.

**A toutes les personnes vivant avec le VIH.**



REMERCIEMENTS

Mes remerciements :

**- Au personnel de Kesho Bora du Centre Muraz, en particulier Dr Nicolas MEDA, Dr Paulin FAO, Roseline DABIRE, Sayouba OUEDRAOGO**

**- Au personnel du laboratoire d'Immunologie Virologie du Centre Muraz: Halidou, Nougbara, Diane, Eloi, Antoinette, Thérèse, Dr Zengue, Dr Ouiminga, Dr Dramane Kania.**

**-Au Pr Boubacar NACRO**

**-Au personnel du laboratoire du CHUSS**

**-A tous mes enseignants de l'UFR/SDS**

**- Au Dr Soumaïla SARE**

**- Au Dr Alexis YAMEOGO**

**-A mes ami(e)s promotionnaires de l'UFR/SDS : Alexis, Moutouni, Valery, Halima, Aminta, Viviane, Charles, Alain, Denis, Issiaka. Merci pour ces années formidables partagées ensemble.**

A NOS MAITRES ET JUGES



**A notre Maître et président du jury,  
Le Professeur Ludovic KAM**

- Pr titulaire de pédiatrie**
- Chef de service de Pédiatrie du CHU-YO**
- Coordonnateur du DES de pédiatrie à l'UFR/SDS**

Cher maître, vous nous faites un grand honneur en acceptant de présider le jury de notre thèse malgré vos nombreuses sollicitations. Nous n'avons pas eu la chance de bénéficier de vos enseignements durant notre cursus. Votre amour pour le travail bien fait, fait de vous un homme admirable. Qu'il nous soit permis ici, de vous exprimer nos sincères remerciements et notre profonde gratitude.

**A notre Maître et Directeur de thèse  
Le Professeur Rasmata OUEDRAOGO/TRAORE**

- Professeur titulaire en Bactériologie-Virologie à l'UFR/SDS**
- Chef de service des laboratoires au CHUP-CDG**
- Chef du département des Sciences Biologiques appliquées à l'UFR/SDS**

Cher maître, nous avons eu la chance de bénéficier de vos enseignements en 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> année de pharmacie, nous gardons de vous la rigueur scientifique, l'exigence du travail bien fait. Malgré vos multiples occupations, vous avez accepté de diriger ce travail avec rigueur et disponibilité. Votre compétence et votre dévouement dans le travail nous ont beaucoup émerveillés. Permettez nous de vous exprimer notre profonde gratitude et nos sincères remerciements

**A notre Maître et juge,**

**Le professeur Lassana SANGARE**

- Maître de conférence agrégé en Bactériologie Virologie à l'UFR/SDS,**
- Chef de service du laboratoire de Bactériologie Virologie du CHU/YO,**
- Ancien interne des hôpitaux de Dakar**

Cher maître, nous ne savons comment vous exprimer notre reconnaissance pour l'enseignement que vous avez su nous transmettre au cours de notre cursus.

Recevez nos sincères remerciements pour l'honneur que vous nous faites d'accepter de juger notre travail malgré vos multiples responsabilités.

**A notre Maître et juge,**

**Le Docteur Ibrahima KOUETA**

- Assistant en pédiatrie à l'UFR/SDS**
- Chef de l'Unité des urgences du CHUP-CDG**
- Ancien interne des hôpitaux de Ouagadougou**

Cher maître, vous nous faites un grand honneur en acceptant de juger cette thèse. Nous n'avons pas eu la chance de bénéficier de vos enseignements durant notre cursus. Veuillez trouver ici notre respectueuse considération et nos sincères remerciements.

**A notre Maître et co-directeur de thèse,  
Le Docteur François ROUET**

- Pharmacien virologue au Centre Muraz**
- Assistant technique dans le cadre de la coopération française**
- Chef du service du laboratoire de virologie du Centre Muraz**

Cher maître, quelques mots ne suffiront pas à vous exprimer notre profonde gratitude pour la confiance que vous nous avez accordée en acceptant de codiriger ce travail. Vos critiques et vos conseils ont énormément aidé à l'avancée de ce travail. Trouvez ici le témoignage de notre plus profonde gratitude.

LISTE DES SIGLES ET  
ABREVIATIONS

## **LISTE DES SIGLES ET ABREVIATIONS**

**ABC:** Abacavir

**Ac:** Anticorps

**ADN :** Acide Désoxyribonucléique

**Ag :** Antigène

**AMP :** Agence de Médecine Préventive

**ANRS :** Agence Nationale de Recherches sur le SIDA et les hépatites virales B et C

**APV :** Amprénavir

**ARN :** Acide Ribonucléique

**ARV:** Antirétroviral

**ATV:** Atazanavir

**AZT:** Zidovudine

**bDNA :** branched DNA

**Ca:** Capside

**Cap:** Capsule

**CCR5:** Chemokine CC Receptor 5

**CDC:** Center for Diseases Control and prevention

**CE :** Commission Européenne

**CHUSS:** Centre Hospitalier Universitaire Sanou Souro de Bobo Dioulasso

**CI:** Contre indiqué

**CMH I:** Complexe Majeur d'Histiocompatibilité I

**CMLS:** Comité Ministériel de Lutte contre le SIDA

**CNLS/IST:** Conseil National de Lutte contre le SIDA et les Infections Sexuellement Transmissibles

**Cp:** Comprimé

**CRF:** Circulating Recombinant Forms

**CSPS:** Centre de Santé et de Promotion Sociale

**Ct:** Cycle threshold

**CTL:** Lymphocytes T Cytotoxiques

**CV:** Charge Virale

**CXCR4:** Chemokine CXC Receptor 4

**D4T:** Stavudine

**ddc**: Zalcitabine  
**ddl**: Didanosine  
**DLV**: Delavirdine  
**EDTA**: Ethylène Diamine Tétracétique  
**EFV**: Efavirenz  
**ELISA**: Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay  
**FDA**: Food and Drug Administration  
**G2**: Deuxième génération  
**gag**: Group antigen  
**Gél**: Gélule  
**gp**: Glycoprotéines  
**HAART**: highly active antiretroviral treatment  
**HLA**: Human Leucocyte Antigen  
**HTLV**: Human T cell Leukemia Virus  
**IDV**: Indinavir  
**IFN $\gamma$** : Interferon  $\gamma$   
**IL2**: Interleukine 2  
**INNTI**: Inhibiteur Non Nucléosidique de la transcriptase inverse  
**INTI**: Inhibiteur Nucléosidique de la transcriptase inverse  
**IP**: Inhibiteur de la protéase  
**Log<sub>10</sub>**: logarithme base dix  
**LPN/rtv**: Lopinavir/ritonavir  
**LTR**: long terminal repeat  
**Ma** : Matrice  
**mmol/ L**: millimole par litre  
**NASBA** : Nucleic Acid Sequence Based Amplification  
**Nc** : Nucléocapside  
**NFV** : Nelfinavir  
**NVP**: Névirapine  
**OMS**: Organisation Mondiale de la Santé  
**ONUSIDA**: Programme Commun des Nations Unies sur le VIH/SIDA  
**PCR**: Polymerase Chain Reaction  
**Pol**: polymérase

**PTME:** Prévention de la Transmission Mère-Enfant  
**PvVIH :** Personnes vivant avec le VIH  
**RT-PCR:** Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction  
**SIDA:** Syndrome d'Immunodéficience Acquise  
**SMI:** Santé Maternelle et Infantile  
**Sol inj SC:** Solution injectable sous cutanée  
**Sol IV:** Solution injectable intraveineuse  
**SQR:** Saquinavir  
**Susp :** Suspension  
**T20 :** Enfuvirtide  
**TDF:** Ténofovir  
**TI:** Transcriptase Inverse  
**TME :** Transmission Mère-Enfant  
**UNICEF:** Fond des Nations Unies pour l'enfance  
**US:** Ultrasensible  
**VIH:** Virus de l'Immunodéficience Humaine  
**3TC:** Lamivudine

# INTRODUCTION



## INTRODUCTION

Le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) est l'agent étiologique du syndrome de l'immunodéficience acquise, communément appelé le SIDA. Cette maladie, découverte au début des années 1980, s'est considérablement répandue à travers le monde et sa propagation perdure encore aujourd'hui. Les dernières estimations réalisées en 2007 par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)/ONUSIDA [70] révèlent qu'environ 33,2 millions d'individus vivent présentement avec le VIH à travers le monde. Environ deux millions (2,1 millions) de décès sont imputables au SIDA en 2007 à travers le monde.

L'Afrique subsaharienne reste la région la plus touchée au monde avec plus de 68% (22,5 millions) de personnes infectées [70]. Dans cette région, où le VIH se dissémine essentiellement par voie hétérosexuelle, les taux de prévalence des pays les plus touchés dépassent 20%. L'épidémie affecte tout particulièrement les femmes qui représentent plus de 60% des personnes vivant avec le VIH. Près de 90% des enfants de moins de quinze ans infectés par le VIH vivent sur ce continent [70].

Parmi les 420000 enfants nouvellement infectés en 2007 par le VIH, la transmission mère enfant (TME) constitue la principale voie de transmission [70]. Cette contamination a lieu au cours de la grossesse, au moment de l'accouchement ou après la naissance à l'occasion de l'allaitement maternel [53,67].

Le Burkina Faso est l'un des pays de l'Afrique de l'Ouest le plus touché par l'épidémie de VIH/Sida. En 2007, 150000 personnes étaient infectées par le VIH dont 80000 sont des femmes de quinze ans [70]. Selon le rapport OMS/ONUSIDA 2007, la séroprévalence au sein des femmes enceintes est inférieure à 2%. Le nombre annuel de nouvelles infections pédiatriques liées au risque résiduel de TME reste important et se situerait à environ 1333 nouveau-nés infectés chaque année [59]. Pour faire face à l'épidémie du VIH, le Burkina Faso a élaboré le Cadre Stratégique de lutte Contre le VIH/SIDA/IST (CSLS). Le programme de Prévention de la transmission Mère-Enfant du VIH

(PTME) qui fait partie du premier axe du CSLS a pour objectif de réduire la transmission verticale du VIH.

Avec l'avènement des ARV, le nombre d'enfants infectés au cours de la grossesse ou à travers l'allaitement maternel a été considérablement réduit, il est actuellement dans les pays industrialisés de l'ordre de 1 à 2% [30]. La tendance actuelle étant à l'utilisation des multithérapies dans le cadre de la PTME [67].

# ENONCE DU PROBLEME

## ENONCE DU PROBLEME

L'infection à VIH est un modèle complexe de transmission materno-fœtale virale. Cette transmission peut avoir lieu in utero (c'est-à-dire pendant la grossesse), en peri-partum lors de l'accouchement, et en période post-partum pendant l'allaitement. Le risque de transmission post-natale du VIH est particulièrement important en Afrique où l'allaitement maternel prolongé est la norme [4]. En l'absence de tout traitement antirétroviral, pour les populations allaitantes, le risque global de transmission est estimé entre 25 et 50%. Dans les populations où l'allaitement maternel n'est pas pratiqué, le risque est de 15 à 30% [18]. Ainsi, la pratique d'un allaitement maternel est responsable de 44% des cas d'infections pédiatriques chez les enfants [65].

Depuis le début des années 1990, les avancées dans la recherche ont démontré l'efficacité d'interventions pour prévenir la TME du VIH. Ainsi, l'utilisation de la névirapine ou de la zidovudine en monodose a permis de réduire la TME de 10-15% mesuré à 6-8 semaines de vie chez l'enfant [14, 32, 41,96], tandis que l'association de la zidovudine à la lamivudine a réduit ce taux de TME du VIH à 6-9% [86]. Dans les pays industrialisés, l'utilisation des trithérapies a permis un contrôle efficace de la réplication virale, entraînant une réduction de la TME de 1 à 2% [13].

Avec l'accès grandissant aux ARV depuis 2004 en Afrique et l'efficacité prouvée des trithérapies dans la réduction de la TME du VIH, l'OMS préconise l'orientation vers ces schémas thérapeutiques notamment pour les femmes les plus immunodéprimées [67].

Notre étude s'inscrit dans le cadre du projet Kesho bora qui est une étude multicentrique internationale coordonnée par l'OMS qui se déroule actuellement sur plusieurs sites en Afrique dont le Burkina Faso. Cette étude a pour titre : « Impact d'une trithérapie antirétrovirale au cours de la grossesse et pendant l'allaitement sur la TME du VIH et la santé maternelle ». Notre étude vise à analyser l'évolution des paramètres immunologiques et virologiques de femmes enceintes infectées par le VIH sous trithérapie

antirétrovirale et l'influence de ces paramètres sur la transmission mère enfant du VIH.

L'étude portera également sur l'analyse de ces paramètres de l'efficacité du traitement en période *post-partum* car dans beaucoup de pays à ressources limitées comme le Burkina Faso, la survie de la mère reste un important facteur prédictif de la survie de l'enfant [66,98].

PREMIERE PARTIE : REVUE DE LA  
LITTERATURE

## **PREMIERE PARTIE : GENERALITES**

### **1. Biologie du Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH)**

#### **1.1. Définition et classification du VIH**

Le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) appartient à la famille des rétrovirus qui sont très fréquents dans diverses espèces animales. Les deux groupes de rétrovirus associés à des pathologies chez l'homme sont le HTLV (*Human T Cell Leukemia Virus*) et le VIH [43].

Ce sont des virus à ARN qui ont la particularité de passer par une phase ADN au cours de leur multiplication. La rétrotranscription en ADN est possible grâce à une enzyme codée par le virus : la transcriptase inverse (ou reverse transcriptase).

L'autre particularité fondamentale du VIH est d'infecter massivement et exclusivement le système immunitaire.

Deux types de VIH sont connus :

- Le VIH-1 qui est le plus répandu dans le monde entier
- Le VIH-2, présent surtout en Afrique de l'ouest

#### **1.2. Structure du virus**

Il se présente sous la forme d'une particule sphérique de 90 à 120 nm de diamètre. Il est constitué de quatre éléments : l'enveloppe, la matrice, la capsid et le génome [10].

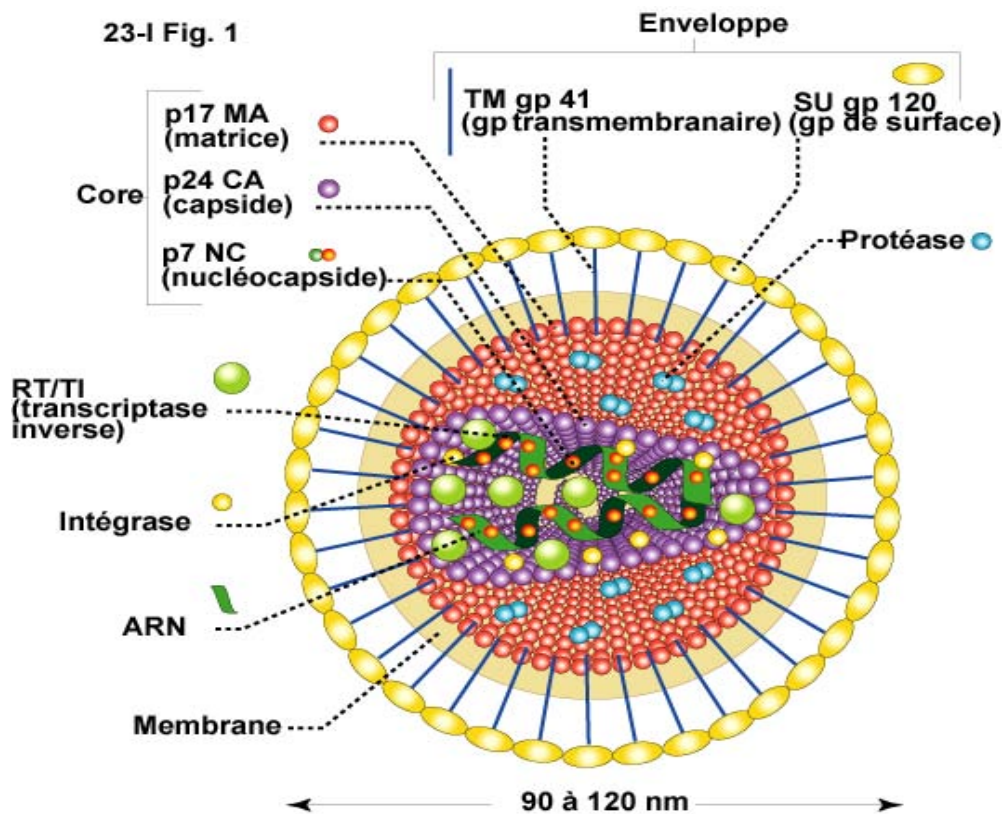


Figure 1 : Structure du VIH [10]

### 1.2.1. L'enveloppe

De nature glycoprotéique et d'origine cellulaire, elle est acquise par le virus lors de sa sortie d'une cellule par bourgeonnement. Elle est composée dans sa partie externe d'une protéine, la gp120 et d'une protéine transmembranaire, la gp41. Par la présence de ces deux protéines, l'enveloppe joue un rôle dans l'interaction et la fusion de la particule virale avec la membrane de la cellule hôte.

### 1.2.2. La matrice

L'intérieur de la particule virale est tapissé de molécules correspondant aux protéines de la matrice (p17) et de la protéase virale.



### 1.2.3. La capside

Elle se présente sous forme de trapèze au centre de la particule virale et est constituée de la protéine p24. Elle renferme également les protéines de la nucléocapside (p7), de la transcriptase inverse, de l'intégrase, et le matériel génétique du virus constitué de deux molécules d'ARN identiques.

### 1.2.4. Le génome du virus

Il est constitué de deux molécules d'ARN identiques, chacune d'elle comporte environ 10000 nucléotides porteurs de l'information génétique nécessaire à la synthèse des protéines virales. On distingue les gènes dits «classiques» et les gènes supplémentaires.

#### ► Les gènes classiques

Ils représentent la majeure partie de la molécule d'ARN et sont constitués de trois gènes :

- **Le gène *gag*** (gène des antigènes du groupe)

Il code pour les protéines de la structure interne du virus :

- ❖ la protéine de matrice ou p17 MA est la plus externe,
- ❖ la protéine p24 CA est la protéine majeure de la capside,
- ❖ et la protéine de la nucléocapside, la p7 NC est associée aux molécules d'ARN [40].

- **Le gène *pol*** (polymérase)

Il code pour les enzymes virales : la transcriptase inverse, l'intégrase et la protéase

La transcriptase inverse est une polymérase ADN/ARN dépendante permettant la rétrotranscription de l'ARN viral en ADN proviral dans le génome de la cellule hôte. Elle clive les extrémités de l'ADN proviral.

L'intégrase permet l'intégration de l'ADN proviral dans le génome de la cellule hôte. Elle clive les extrémités de l'ADN proviral, puis de l'ADN

cellulaire, où s'intégrera l'ADN viral et elle rapproche l'extrémité 3' de l'ADN proviral du site d'insertion dans l'ADN cellulaire [12].

La protéase est essentielle à la maturation de la particule virale.

➤ **Le gène *env*** (enveloppe)

Il code pour des protéines de la structure externe du virus. Les produits du gène *env* dérivent d'un précurseur la gp160, glycosylée et clivée par des enzymes cellulaires en glycoprotéine externe la gp120 et en glycoprotéine transmembranaire la gp41.

Ces protéines d'enveloppe jouent un rôle important dans les phénomènes de reconnaissance virus-cellules hôtes et dans l'effet cytopathogène *in vitro* du virus.

► **Les gènes supplémentaires**

➤ **Les LTR** (Long Terminal Repeat)

Ce sont des séquences de tailles variables qui sont présentes à chaque extrémité de l'ADN proviral. Les LTR sont composés de trois régions: U5, R et U3 qui interviennent aussi dans la transcription inverse du génome viral et dans son intégration au génome cellulaire

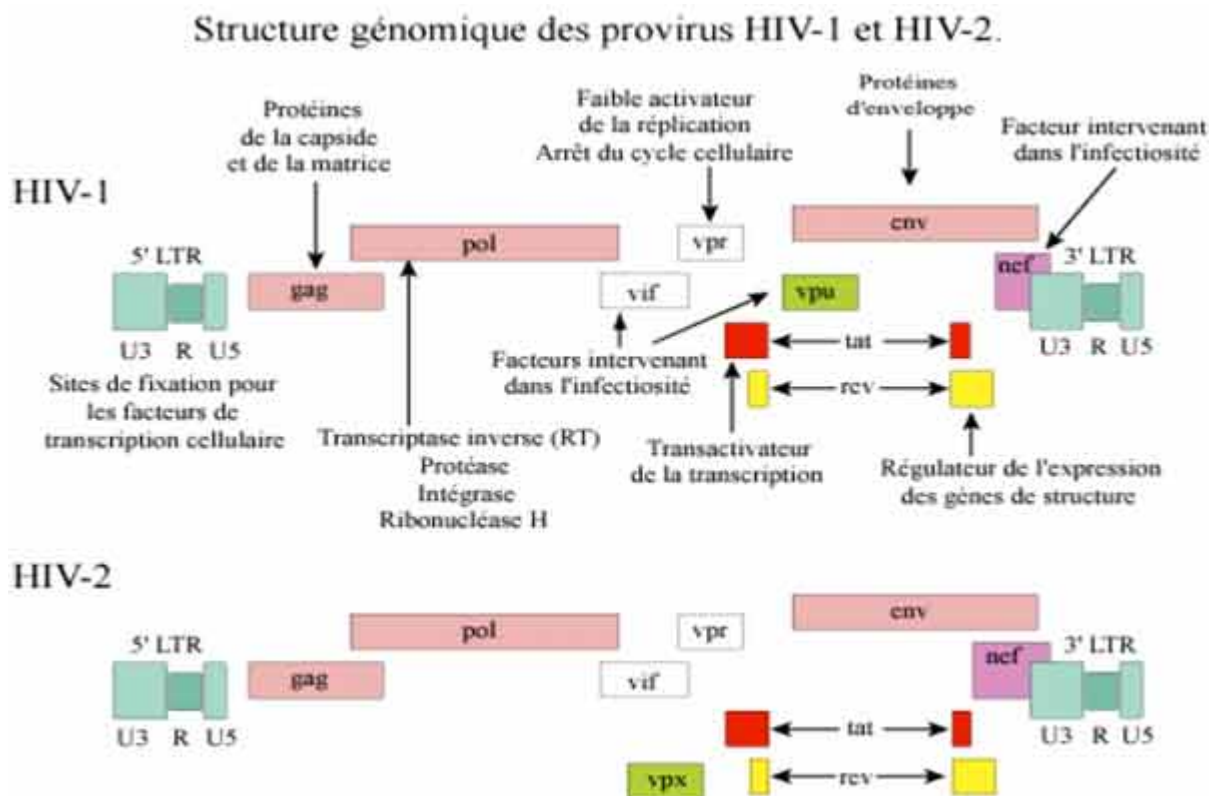
➤ **Les gènes de régulation**

On identifie six gènes appelés *tat*, *rev*, *nef*, *vif*, *vpr* et *vpu* (pour le VIH-1) et *vpx* (pour le VIH-2).

Ces gènes codent pour des protéines de régulation qui interviennent lors de la réplication virale, mais qui ne participeront pas à la structure du virus.

**Tableau I: Bref récapitulatif des gènes de régulation et leurs rôles**

Gènes / Protéines	Rôles
<i>tat</i> (transactivator of transcription)	Activateur de la production d'ARNm et de la production de virus
<i>rev</i> (regulation of expression of viral protein)	Régulation positive (transport d'ARNm vers le cytoplasme, permettant la traduction)
<i>nef</i> (negative regulatory factor)	Régulation négative. Sous régulation du CD4 et CMH I
<i>vif</i> (virion infectivity factor)	Ce gène augmente l'infectivité des nouveaux virions formés par la cellule
<i>vpr</i> (viral protein R)	Rôle dans la vitesse de réplication
<i>vpu</i> (viral protein U) pour le VIH-1	Rôle dans la maturation des particules virales



**Figure 2 : Organisation génétique du VIH [40]**

### **1.3. Les cellules cibles du VIH**

Les cellules sensibles à l'infection VIH sont principalement celles qui expriment à leur surface le récepteur CD4<sup>+</sup> et l'un des co-récepteurs (CCR5 et /ou CXCR4) [77].

Il s'agit de la sous population de lymphocytes T CD4<sup>+</sup> helper (ou auxiliaire), mais aussi des monocytes/macrophages et d'autres cellules telles les cellules dendritiques et les cellules de Langherans ainsi que les cellules microgliales du cerveau. Ces 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, capable de lier le VIH et de le transmettre à des lymphocytes T CD4<sup>+</sup> [49].

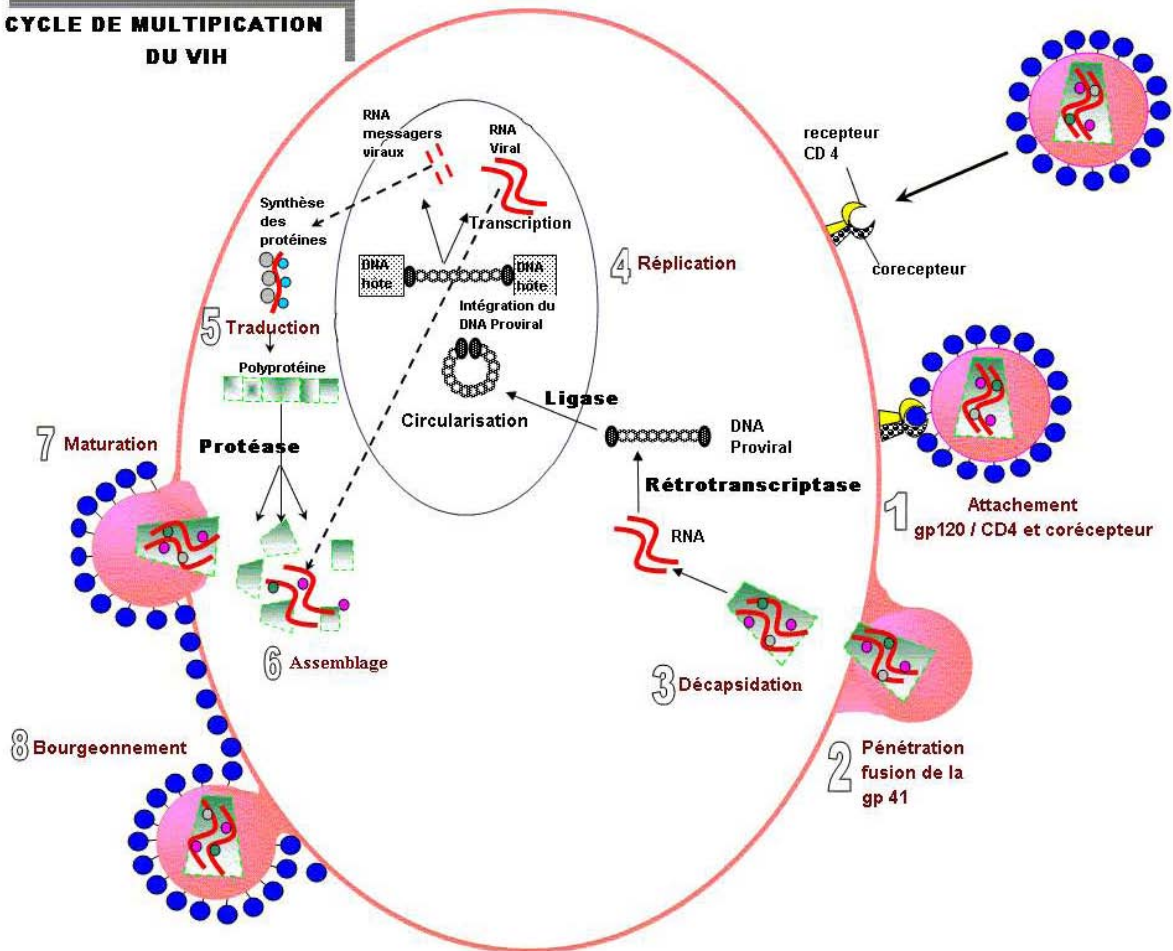
Dans d'autres cellules, les virus sont simplement emprisonnés sans se répliquer. C'est le cas par exemple, de cellules folliculaires dendritiques présentes dans les centres germinatifs des ganglions [52,78].

### **1.4. Le cycle de réplication du VIH dans la cellule hôte**

La connaissance des séquences de la réplication virale est indispensable pour comprendre les méthodes de diagnostic et la physiopathologie des infections à VIH. Les principales étapes sont communes à tous les rétrovirus [31] :

La figure 3 suivante représente le cycle de réplication du VIH [69].

**CYCLE DE MULTIPLICATION  
DU VIH**



**Figure 3 : Cycle de réplication du VIH [69]**

**Etape 1:** *attachement, fusion et pénétration du virus dans la cellule.*

Cette étape nécessite la reconnaissance des récepteurs CD4 à la surface des lymphocytes par les glycoprotéines de l'enveloppe virale (la gp120). Le virus pénètre dans la cellule après l'interaction avec d'autres co-récepteurs en particulier les récepteurs de chimiokines CCR5 (co-récepteurs pour les souches virales à tropisme macrophagique) ou CXCR4 (co-récepteurs pour les souches virales à tropisme lymphocytaire T) sécrétées par la cellule [25, 29].

**Etape 2:** *elle comporte deux phases:*

- La synthèse d'ADN proviral grâce à la transcriptase inverse.

- L'intégration de l'ADN proviral au génome de la cellule hôte grâce à l'intégrase virale

**Etape 3:** *la transcription du provirus en ARN génomique par ARN polymérase II de l'hôte.*

Cette synthèse est régulée par les protéines codées par les gènes *tat* et *env*. Cet ARN messager viral migre du noyau vers le cytoplasme et est épissé en différents ARN messagers codant pour les protéines *env* et les protéines de régulation *tat*, *rev* et *nef*.

**Etape 4 :** *la synthèse des protéines virales à partir des ARN messagers viraux.*

Les ARN messagers sont traduits en protéines virales de structure dans le cytoplasme cellulaire pour donner naissance à des polyprotéines.

**Etape 5 :** *l'assemblage des polyprotéines virales et l'encapsidation de l'ARN viral.*

Cette étape conduit à la maturation des protéines virales (après clivage par la protéase virale et la formation de particules virales) qui bourgeonnent à la surface de la cellule avant d'être libérées dans le milieu extracellulaire. Ces particules virales sont prêtes à infecter de nouvelles cellules. La multiplication du VIH dans les cellules entraîne la présence d'une charge virale plasmatique et une augmentation de la réserve de virus. Ceci induit la baisse de l'immunité caractérisée par une évolution d'un ensemble de paramètres biologiques dont la mesure permet de suivre l'infection à VIH.

## 1.5. La variabilité génétique du VIH

L'extrême variabilité du VIH-1 est liée à trois facteurs principaux: un taux élevé de mutation, un «turn over» viral très important et des phénomènes fréquents de recombinaison.

La transcriptase inverse (TI) est considérée comme l'enzyme à l'origine du taux très élevé de mutations dans le génome viral [27,81]. En effet, cette enzyme peu fidèle ne possède pas d'activité 3'-5' exonucleasique, et donc n'a pas de système de correction des erreurs qu'elle commet.

Aucun des virus isolés à partir de différents patients n'est génétiquement identique et au sein d'un patient, de multiples formes virales étaient identifiées.

Dès 1986, on connaissait l'existence de deux types de virus, le VIH-1 type le plus répandu dans le monde et le VIH-2 à localisation restreinte, essentiellement en Afrique de l'ouest.

Les variations génétiques entre les deux types de virus sont prédominantes dans certaines régions du génome viral telles que le gène *env*. C'est tout particulièrement le cas du domaine V3 de l'enveloppe du VIH-1, qui possède d'importantes fonctions biologiques et immunologiques [30].

Ainsi le VIH -1 est divisé en trois groupes de virus: les VIH-1 du groupe M (majoritaire), qui correspondent aux virus les plus répandus dans le monde et de ux autres plus récemment identifiés dans quelques pays d'Afrique centrale appelés O (Outlier) et N (pour New ou non- M, non-O) [82].

Les VIH du groupe M sont eux –mêmes représentés par 9 différents sous types ( A,B,C,D,F,G,H,J et K ), des sous sous types (A1, A2, A3, A4, F1, F2,...) et recombinants entre sous –types. Le groupe M est impliqué dans la grande majorité des infections à VIH et est responsable de la pandémie. La distribution mondiale des sous-types du VIH-1 groupe M est très hétérogène.

Les formes recombinantes circulantes ou Circulating Recombinant Forms (CRF) sont plus d'une quarantaine actuellement.

Le rôle des CRF dans la pandémie en Afrique de l'Ouest est considérable. Dans cette partie du continent, on retrouve généralement les CRF02\_AG, et CRF06\_cpx et CRF09\_cpx [42].

Au Sénégal, 80 % des sous-types diagnostiqués sont des sous-types A dont 85 % sont des CRF02\_AG [2, 79].

Au Burkina Faso, les CRF02\_AG et CRF06\_cpx sont les variants les plus fréquents. Les sous-types purs rencontrés sont les sous-types A, G, J et K [73].

Le VIH-2 est actuellement composé de huit sous-types allant de A à H. La variabilité génétique des VIH a de nombreuses conséquences, dont la plus importante est constituée par les difficultés à l'obtention d'un vaccin. Elle est aussi responsable de l'émergence de la résistance aux ARV [28].

## **1.6. La réponse immunitaire au VIH**

Le VIH induit chez l'hôte récepteur des réponses immunes spécifiques qui ne contrôlent l'infection que de façon partielle. Les deux types de réponses immunitaires (humorale et cellulaire) sont développés au cours de l'infection à VIH.

### **1.6.1. La réponse humorale**

Elle est représentée par la production d'anticorps, et ceci très tôt (3 à 12 semaines) après la contamination, dirigés contre toutes les protéines du VIH (anticorps anti gp120, anti gp41...). Cependant cette réponse humorale est dotée d'une pauvre activité neutralisante vis-à-vis des isolats autologues. Ces observations suggèrent donc que cette réponse des anticorps ne semble pas jouer un rôle central dans la maîtrise de la réplication virale. Ces anticorps sont la preuve de l'infection par le VIH; ils ont surtout un intérêt diagnostique et sont détectés par des tests sérologiques.

### **1.6.2. La réponse cellulaire**

La réponse au VIH médiée par les lymphocytes T CD4 a été mise en évidence par la production d'interleukine 2 (IL-2) et d'interféron  $\gamma$  (IFN $\gamma$ ) [30].



Ces lymphocytes amplifient de façon majeure les réponses cytotoxiques (CTL) au VIH et jouent un rôle important en phase de primo-infection, où leur présence est déterminante pour contrôler la réplication virale.

Les lymphocytes T cytotoxiques (CTL) représentent l'un des principaux mécanismes effecteurs impliqués dans la lutte antivirale. L'existence de CTL CD8 spécifiques du VIH a pu être démontrée à la fois dans le sang périphérique et au sein des lymphocytes infiltrant les organes infectés.

## **2. L'histoire naturelle de la maladie**

L'infection à VIH évolue en trois phases: la primo-infection, la phase chronique et la phase terminale.

### **❖ La primo-infection**

Après contamination, le virus gagne les ganglions lymphatiques où il se multiplie dans les lymphocytes T CD4+. Au cours de cette phase, les ganglions lymphatiques deviennent palpables cliniquement et des quantités importantes de virus sont libérées dans le sang. Cette virémie peut être objectivée par la mesure de la charge virale plasmatique et par la recherche de l'antigénémie p24 qui augmente rapidement [69].

Dans 50% des cas au moins, cette primo-infection est accompagnée de signes cliniques non spécifiques : fièvre, arthralgies, céphalées et polyadénopathies.

### **❖ La phase chronique**

Elle fait suite à la primo-infection. Elle peut être asymptomatique et de durée variable: en moyenne une dizaine d'années en l'absence de tout acte thérapeutique.

La latence clinique observée pendant cette phase n'est pas synonyme de latence virologique car la faible charge virale observée pendant cette période est en fait la résultante entre la production et l'élimination des particules virales [38].

D'après Haynes et collaborateurs, la plupart des réponses immunes humorales et cellulaires mises en place pendant ou peu après la primo-infection, se maintiennent pendant toute la durée de la phase chronique [35].

### ❖ La phase terminale (SIDA)

La phase terminale est marquée par l'apparition de symptômes et constitue la phase SIDA proprement dite. Elle se caractérise par une lymphadénopathie persistante et généralisée ainsi que par l'apparition de pathologies opportunistes au stade C de la maladie suivant les classifications du CDC (Center for Disease Control). Elle dure en moyenne deux à trois ans et conduit, en l'absence de tout traitement, au décès du patient.

Il existe un pourcentage faible de patients infectés par le VIH, de l'ordre de 5 % chez lesquels l'évolution de l'infection est beaucoup plus lente [43]. On les qualifie d'asymptomatiques à long terme. Ces patients, importants pour comprendre les mécanismes potentiels de contrôle de l'infection, sont caractérisés par une réponse immunitaire CD4<sup>+</sup> et CD8<sup>+</sup> spécifique très forte qui est dirigée contre le virus. Ils ont aussi le plus souvent un corécepteur CCR5 génétiquement défectueux.

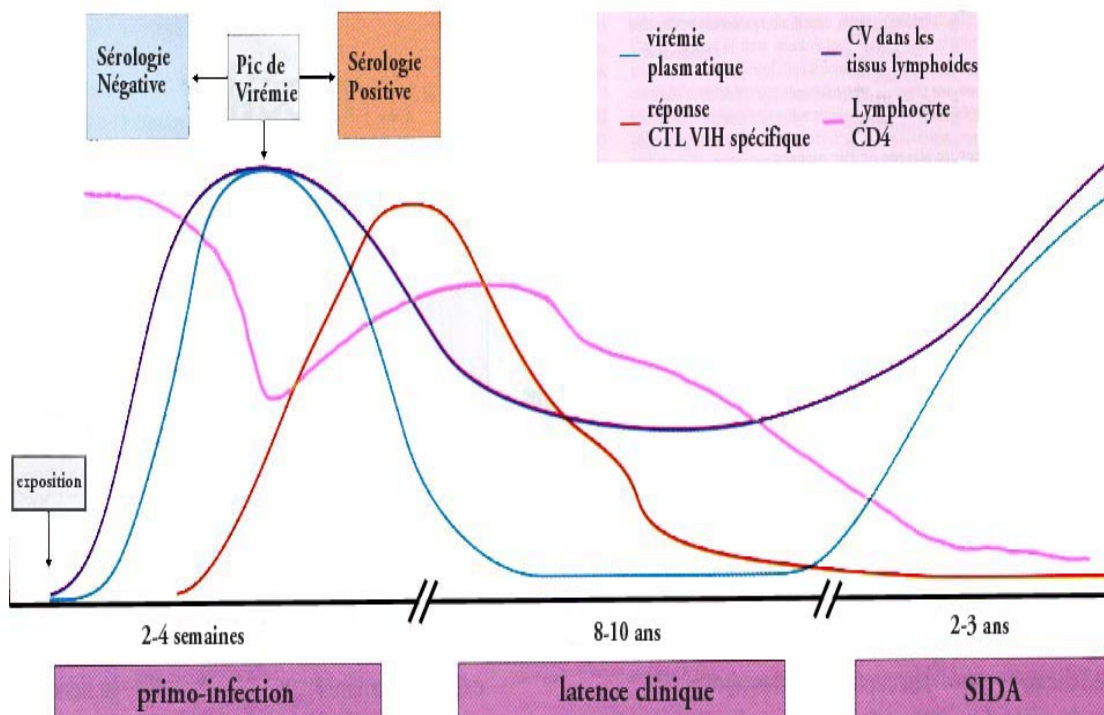


Figure 4 : Histoire naturelle de l'infection par le VIH [69]

### **3. Les modes de transmission du VIH**

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

- ❖ La transmission par voie sexuelle
- ❖ La transmission par voie sanguine
- ❖ La transmission verticale

#### **3.1. La transmission sexuelle**

A l'échelon mondial, la grande majorité des infections par le VIH a été acquise à l'occasion de rapports sexuels non protégés [30].

La transmission sexuelle de l'infection VIH se fait par l'intermédiaire des muqueuses buccales, génitales ou rectales, lorsqu'elles sont en contact avec des sécrétions sexuelles ou du sang contenant du virus. La muqueuse rectale, par son épithélium monocellulaire, est la plus susceptible à l'infection.

#### **3.2. La transmission par voie sanguine**

La transmission par voie sanguine concerne principalement trois groupes de population : les usagers de drogues par voie intraveineuse, les hémophiles et les transfusés, et plus rarement les professionnels de santé en milieu de soins et laboratoires, victimes d'accident d'exposition au sang.

#### **3.3. La transmission verticale**

La transmission du virus de la mère à l'enfant peut survenir à différentes étapes de la grossesse :

- ❖ *in utero*, dans les semaines précédant l'accouchement dans un tiers des cas
- ❖ *intra-partum*, au moment de l'accouchement dans deux tiers des cas

En l'absence d'intervention, pour des populations allaitantes, le risque global de TME est estimé entre 25 et 50%.

Différents mécanismes interviennent dans la transmission, qui apparaît multifactorielle.

**Tableau II: Principaux facteurs de risques de la TME du VIH en dehors des aspects thérapeutiques**

Facteurs maternels	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Age maternel supérieur à 35 ans</li> <li>-Symptômes cliniques (SIDA)</li> <li>-Faible nombre de CD4 (&lt;200/mm<sup>3</sup>)</li> <li>-Charge virale plasmatique élevée</li> <li>-Charge virale dans les voies génitales</li> <li>-Toxicomanie active, tabagisme</li> <li>-Déficit en vitamine A</li> </ul>
Facteurs viraux	<ul style="list-style-type: none"> <li>-VIH-1 (versus VIH-2)</li> <li>-Sous type VIH-1, génotype phénotype résistance</li> </ul>
Facteurs fœtaux	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Génétique (HLA, CCR-5)</li> <li>-Réponse immune</li> <li>-Hypotrophie fœtale</li> </ul>
Facteurs placentaires	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Chorio-amniotite bactérienne ou parasitaire</li> <li>-Altérations immunitaires</li> </ul>
Facteurs obstétricaux	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Rupture prématurée des membranes</li> <li>-Accouchement prématuré</li> <li>-Infection génitale</li> <li>-Gestes invasifs ( amnioscopie, am niocentèse, manœuvre par version)</li> <li>-Voie basse (versus césarienne programmé)</li> </ul>
Allaitement maternel	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Alimentation mixte</li> <li>-Pathologies mammaires (mastites, crevasses, gerçures)</li> <li>-Charge virale dans le lait</li> </ul>

## **4. Diagnostic biologique du VIH**

Dans la majorité des cas, le diagnostic de l'infection à VIH chez l'adulte repose sur la détection des anticorps.

Chez l'enfant, né de mère séropositive, le diagnostic fait appel à des techniques moléculaires de détection du virus.

### **4.1. Diagnostic direct**

#### **4.1.1. Détection de l'antigène p24**

Les antigènes viraux circulants correspondent aux particules virales et aux protéines virales libres. Les méthodes ELISA commercialisées détectent essentiellement la protéine p24 du VIH-1 [7]. La positivité de la réaction doit être confirmée par un test de neutralisation qui inhibe spécifiquement la détection de l'antigène et permet d'exclure ainsi un éventuel faux positif.

La recherche de l'antigène p24 dans le sérum est aujourd'hui pratiquée en cas de suspicion de primo infection lorsque les anticorps ne sont pas encore apparus.

#### **4.1.2. Isolement du VIH en culture cellulaire**

L'isolement viral se fait à partir des cellules mononuclées sanguines ou du plasma du sujet infecté grâce à l'adjonction de cellules mononuclées de donneurs sains qui servent de support pour la multiplication virale. La multiplication virale est détectée par l'apparition de l'antigène p24 et/ou d'une activité enzymatique de transcription inverse dans le milieu de culture. Des techniques ELISA permettent la mise en évidence de l'antigène p24 dans les cultures positives au VIH-1[30].

Le VIH-2 peut être isolé par une procédure identique

La culture cellulaire est une méthode longue, coûteuse, nécessitant des laboratoires spécialisés [40].

### **4.1.3. Détection des acides nucléiques viraux**

L'amplification génique ( la «polymerase chain reaction» PCR ou l'amplification multi-enzymatique de type NASBA) permet de détecter l'ARN génomique contenu dans les particules virales [30].

Une technique d'hybridation amplifiée sans amplification génique, fondée sur l'utilisation de sondes ramifiées «ADN branché» permet aussi la détection de l'ARN VIH-1. Dans ses derniers développements, cette dernière a une sensibilité qui serait proche de celle de l'amplification génique.

## **4.2. Diagnostic indirect**

Le diagnostic indirect ou sérologique de l'infection à VIH repose sur l'utilisation de deux types de tests : les tests de dépistage qui ont l'avantage d'être extrêmement sensibles et des tests de confirmation beaucoup plus spécifiques.

### **4.2.1 Les tests de dépistage**

#### **❖ Les tests ELISA**

Les méthodes immuno-enzymatiques de type ELISA sont actuellement les méthodes de référence pour mettre en évidence les anticorps sériques du sujet infecté [69]. Les antigènes utilisés pour ces tests étaient initialement des lysats de cellules infectées par le VIH. Actuellement, la majorité des tests utilisent des protéines recombinantes produites par génie génétique ou des peptides synthétiques. Les antigènes doivent être les plus représentatifs possibles de l'ensemble des virus en circulation.

Les tests homologués permettent de détecter des anticorps contre les divers VIH-1 du groupe M et du groupe O, ainsi que contre les différents sous-types de VIH-2.

Les tests actuels sont sensibles et spécifiques; ils permettent la détection des primo-infections, révélant la présence d'anticorps en moyenne 22 jours après la date présumée du contage [69].

### ❖ Les tests rapides

Ces tests font appel à une agglutination ou à une adsorption d'un complexe antigène-anticorps (Ag-Ac) sur une membrane, suivie d'une coloration visible à l'œil nu. Ils peuvent être faits en moins de 30 minutes, sans appareillage sophistiqué, et sont capables de dépister les anticorps anti VIH-1 et anti VIH-2.

Ces tests sont souvent utilisés dans les pays en voie de développement à cause de leur simplicité et la rapidité du résultat qui facilitent l'accès aux soins.

Tous les tests de dépistage comportent le risque de résultats faussement positifs, risque qui persiste en dépit des progrès les plus récents. Cette limite impose en cas de positivité ou de discordance, le recours à des tests de confirmation.

#### 4.2.2. Les tests de confirmation

La technique de référence est le Western Blot, pour laquelle les protéines virales sont séparées par électrophorèse avant d'être transférées sur une membrane de nitrocellulose. La présence d'anticorps dirigés contre une protéine donnée est révélée par une réaction immuno-enzymatique qui matérialise la position de la protéine sous la forme d'une bande colorée.

Un sérum riche en anticorps anti-VIH-1 tel que ceux utilisés comme témoins positifs donne en revanche de nombreuses bandes : les principales correspondent aux glycoprotéines d'enveloppe (gp160, gp120, gp41), aux protéines de core codées par le gène *gag* (p55, p24, p17) et aux enzymes codées par le gène *pol* (p66, p51, p31). Quand peu de bandes sont observées le résultat doit être interprété en fonction des critères de positivité [68].

Les critères de positivité habituellement utilisés consistent en la réactivité vis-à-vis d'au moins deux glycoprotéines d'enveloppe associés à une protéine interne du virus. L'interprétation du Western Blot spécifique du VIH-2 suit les mêmes règles.

Des tests immunoblot comparables au Western Blot, fabriqués à partir des protéines recombinantes et des peptides de synthèse déposés en bandes séparées sur un support sont agréés comme réactifs de confirmation.

### **Cas particulier du nouveau-né**

En pratique, la recherche du virus est effectuée à la naissance, à 1, 3, 6 mois jusqu'à arrêt de l'allaitement. [19, 93].

Chez le nouveau-né, le diagnostic utilise les techniques de détection du virus, puisque la présence d'anticorps maternels transmis empêche toute sérologie jusqu'à l'âge de 16-18 mois [11]. Le diagnostic précoce de certitude repose ainsi sur la mise en évidence du virus au moyen de technique par culture virale sur lymphocytes ou mise en évidence de l'ADN viral par PCR ou par détection de l'ARN viral plasmatique par les techniques habituellement utilisées pour le suivi des séropositifs [11, 19].

Pour confirmer le diagnostic de l'infection, il est nécessaire d'avoir deux prélèvements positifs quels que soient la technique utilisée et le moment du prélèvement.

Au delà de l'âge de 18 mois, les techniques sérologiques peuvent être utilisées pour détecter la réponse en anticorps de l'enfant signant l'infection selon le même algorithme que celui utilisé pour le diagnostic de l'adulte. Elles mettront en rapport les anticorps sériques avec les divers constituants du VIH par méthode ELISA ou Western Blot [11].



## **5. Les Traitements antirétroviraux**

### **5.1. Buts et indications du traitement antirétroviral**

Le principe essentiel de la thérapie antirétrovirale est d'abaisser au maximum la charge virale dans le plasma, c'est-à-dire d'arriver au stade de l'indéteçtabilité, pour arrêter la progression de la maladie, et ainsi permettre de restaurer au mieux l'immunité.

Chez la femme enceinte, l'objectif du traitement antirétroviral est double [43]:

- diminuer le risque de transmission mère enfant en obtenant une réduction maximale de la réplication virale et du nombre de particules virales libres présentes dans les différents liquides biologiques,
- assurer un traitement optimal pour la mère, s'il existe une indication pour elle-même.

Depuis 1996, les progrès dans le domaine de la thérapie antirétrovirale se sont traduits par un changement clinique majeur et très rapide. Les combinaisons de trois molécules antirétrovirales, appelées trithérapies et connues sous l'appellation de HAART pour «Highly Active Antiretroviral Therapy» ont permis d'obtenir une puissance antirétrovirale importante et durable.

### **5.2. Classification et mécanisme d'action des antirétroviraux**

Les antirétroviraux actuellement disponibles agissent au niveau de l'entrée du virus dans la cellule et de deux enzymes nécessaires à la réplication du virus (la transcriptase inverse et la protéase) [30].

### **5.2.1. Les inhibiteurs de la transcriptase inverse**

#### **❖ Les inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI)**

Leur mécanisme d'action repose sur le principe d'analogues nucléosidiques. Ces analogues qui sont l'adényl, l'adénosine, l'adéno-guanosine et l'adéno-cytidine subissent une triple phosphorylation dans la cellule infectée. Il y a alors compétition entre les nucléosides naturels et les analogues avec formation de faux métabolites dont l'intégration dans l'ADN en cours de formation permet d'arrêter la réplication par empêchement d'incorporation de nouvelles bases et blocage de l'élongation de la chaîne d'ADN proviral inverse [94].

Au plan chimique, les inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse sont des molécules structurellement proches des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse sauf qu'ils sont déjà phosphorylés [62].

Les INTI sont actifs sur le VIH-1 et le VIH-2.

#### **❖ Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)**

Ils ont un mécanisme d'action différent des INTI. Ils inhibent la transcriptase inverse de façon non compétitive, en se fixant directement sur son site catalytique sans passer par une étape de phosphorylation.

Les INNTI sont inactifs sur le VIH-2.

### **5.2.2. Les inhibiteurs de protéase (IP)**

Les IP agissent au niveau du processus d'assemblage des protéines virales nouvellement synthétisées en inhibant l'action d'une enzyme clé, la protéase virale. L'inhibition de cette enzyme clé de la réplication conduit à la production de virions défectifs incapables d'infecter de nouvelles cellules [94]

Les IP sont actifs sur le VIH-1 et le VIH-2.

### 5.2.3. Les inhibiteurs d'entrée

#### ➤ L'inhibiteur de fusion

L'enfuvirtide est un peptide qui agit en empêchant la fusion de la gp41 à la cellule cible.

#### ➤ Autres molécules

Il s'agit de molécules en stade d'essai qui visent non seulement les cibles actuelles mais également d'autres cibles qui sont considérées comme nouvelles parmi lesquelles on peut citer les inhibiteurs de liaisons des lymphocytes T CD4<sup>+</sup> et les antagonistes des co-récepteurs.

### 5.2.4. Les inhibiteurs de l'intégrase

L'une des cibles de thérapie de choix est l'intégrase virale. En effet, l'intégrase, enzyme clé de la réplication du VIH, comme l'indique son nom, catalyse l'intégration de l'ADN néo-synthétisé dans le chromosome de la cellule hôte. Une fois intégré, cet ADN est alors appelé « provirus ». Il est répliqué en même temps que les gènes cellulaires et peut servir comme matrice pour la transcription du génome viral. Cette enzyme n'étant pas synthétisée par les cellules hôtes, son utilisation comme cible thérapeutique est intéressante pour la thérapie antivirale.

**Tableau III: Quelques médicaments antirétroviraux**

DCI	Abréviations	Spécialités	Présentations
<b>Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse ( INTI)</b>			
Zidovudine	AZT	Rétrovir®	Cp 300mg ; gél 100, 250 et 300mg ; susp 100mg /10ml ; sol IV 200 mg/20ml
Didanosine	ddl	Videx®	Cp 25, 50 , 100 et 150 mg
Lamivudine	3TC	Epivir®	Cp 150m g Sol buv 10mg/ml
Stavudine	d 4T	Zérit®	Cp 15 , 2 0,30 et 40 mg
Zalcitabine	ddC	Hivid®	Cp 0,375 et 0,750
Abacavir	ABC	Ziagen®	Cp 300 mg
Emtricitabine	FTC	Emtriva®	Gél 200mg, Sol buv 10mg/ml
Zidovudine+Lamivudine	AZT+ 3TC	Combivir®	Cp 300mg+150mg
Zidovudine +Lamivudine+Abacavir	AZT+3TC+ABC	Trizivir®	Cp300mg+150+300 mg
<b>Inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse</b>			
Ténofovir	TDF	Viread®	Cp 300 mg
<b>Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)</b>			
Delarvidine	DLV	Rescriptor®	Cp 100 mg et 200mg
Névirapine	NVP	Viramune®	Cp 20 0 m g , Susp 50mg /5ml
Efavirenz	EFV	Sustiva® Stocrin®	Gél 200 mg et 600mg ; S usp 30mg/ml
<b>Inhibiteurs de protéase ( IP)</b>			
Indinavir	IDV	Crixivan®	Gél 200, 400mg
Nelfinavir	NFV	Viracept®	Cp 25 0 m g, S usp buv 50mg/ml
Ritonavir	RTV	Norvir®	Cap 100 mg
Saquinavir	SQV	Invirase®	Gél 200 mg
Lopinavir/ritonavir	LPN/rtv	Kaletra®	Cap 133,3 mg+33,3
Atazanavir	ATV	Reyataz®	Gél 200mg
Amprénavir	APV	Agénérase®	Cap 150 et 50 m g ; Susp 15mg/ml
<b>Inhibiteur de fusion</b>			
Enfuvirtide	ENF	Fuzéon®	Sol inj SC 90mg/ml

## Normes et protocoles du traitement antirétroviral au Burkina Faso

Le protocole de traitement antirétroviral en vigueur au Burkina Faso basé sur la trithérapie comprend les combinaisons suivantes: [58]

-soit 2 INTI +1 INNTI

-soit 2 INTI+1IP

Compte tenu des ARV disponibles, le schéma thérapeutique de première ligne est celui du tableau suivant :

**Tableau IV : Schéma thérapeutique de première ligne recommandé au Burkina Faso**

	INTI	INNTI/IP	Remarques
1)	AZT+3TC +	EFV ou NVP	CI VIH-2 et chez la femme enceinte pour l'Efavirenz
2)	D4T+ 3TC +	EFV ou NVP	CI VIH-2 et chez la femme enceinte pour l'EFV
3)	AZT+3TC ou d4T+3TC	+ IDV	Pour VIH-2 ou/ cas : VIH1+VIH-2

En cas d'échec thérapeutique du traitement de première ligne, il est recommandé l'introduction d'une deuxième ligne thérapeutique.

Protocoles thérapeutiques de deuxième ligne :

- ABC/ddI+IP-rtv

- ABC/ddI+ NFV

- ABC/ddI + INN

## Traitement antirétroviral chez la femme enceinte

Les ARV utilisés chez la femme enceinte sont des molécules qui traversent la barrière placentaire et sans innocuité sur le fœtus. Ce sont:[56]

- ❖ Les INNTI: NVP
- ❖ Les INTI: 3TC, AZT, d4T, ddI, ddC
- ❖ Les IP: IDV, RTV, SQV, NFV

Les molécules déconseillées pendant la grossesse sont : l'éfavirenz, le ténofovir, l'association ddI+d4T.

Avec l'augmentation de la disponibilité des ARV au Burkina Faso, le protocole de la PTME a été modifié, de la dose unique de névirapine à la biprophylaxie pour les femmes non éligibles aux ARV et la trithérapie pour celles qui sont éligibles (stade clinique OMS 4, ou stade clinique OMS 3 et moins de  $350 \text{ CD4}^+/\text{mm}^3$  ou  $\text{CD4}^+ \text{ maternel} < 200/\text{mm}^3$ ). Ce protocole préconisé par l'OMS sera introduit progressivement en différentes phases en fonction des capacités opérationnelles des formations sanitaires [67,59].

**Tableau V : Principaux effets secondaires des ARV [25,30]**

LES ARV	Effets secondaires	Contre Indications
<b>Inhibiteurs nucléosiques de la transcriptase inverse</b>		
Zidovudine	Anémie, neutropénie, myalgies, nausées, céphalées	En cas d'hémoglobinémie < 7,5g/dl, neutropénie < 750/mm <sup>3</sup>
Lamivudine	Pancréatite, hépatomégalie, acidose lactique ou métabolique	
Stavudine	Neuropathies périphériques, pancréatites, acidose lactique, élévation des transaminases	
Didanosine	Pancréatite, polynévrites, hyperuricémie, acidose lactique, hépatomégalie	
Zalcitabine	Polynévrites, pancréatite, ulcérations buccales, oesophagiennes	En cas de grossesse, de neuropathies périphériques
Abacavir	Acidose lactique, nausées, vomissements, anorexie, éruptions cutanées	
<b>Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse</b>		
Névirapine	Eruptions cutanées, céphalées, fièvre, nausées, vomissement, augmentation des transaminases	
Efavirenz	Troubles neuropsychologiques	En cas de grossesse
Délavirdine	Rashs cutanés, leucopénies, élévation transaminases	
<b>Inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse</b>		
Ténofovir	Troubles gastro-intestinaux, hypophosphatémie, néphrotoxicité	
<b>Inhibiteurs de protéase</b>		
Indinavir	Lithiase urinaire, insuffisance rénale, anémie, élévation des triglycérides et du cholestérol	
Nelfinavir	Diarrhées, rashs cutanés, lipodystrophie, intolérance au glucose, élévation des transaminases, triglycérides, cholestérol	
Ritonavir	Troubles digestifs, neuropathies périphériques sensibles, lipodystrophie, intolérance au glucose, élévation des transaminases et triglycérides	
Saquinavir	Troubles digestifs, élévation des transaminases, syndrome pancréatico-rénal	
Atazanavir	Hyperbilirubinémie, troubles digestifs, élévation des transaminases	
Amprénavir	Troubles gastro-intestinaux, rashs cutanés, paresthésies buccales, intolérance au glucose, élévation des transaminases	
Lopinavir+ritonavir	Diarrhées, nausées, éruptions cutanées, pancréatite, hyperlipidémie, élévation des transaminases	
<b>Inhibiteurs de fusion</b>		
Enfuvirtide	Papules au site d'injection	

## **6. Surveillance de l'efficacité du traitement antirétroviral**

La surveillance de l'efficacité du traitement consiste en des contrôles successifs de la charge virale plasmatique et du taux de lymphocytes CD4<sup>+</sup>. Le suivi de l'efficacité d'un traitement ARV chez la femme enceinte doit être rapproché, le nombre de lymphocytes CD4<sup>+</sup> et la charge virale doivent être contrôlés avant et après mise sous traitement.

L'objectif est d'obtenir une charge virale plasmatique sous le seuil de détectabilité dans les 4 à 6 semaines qui suivent la mise sous traitement et au minimum dans le mois précédent l'accouchement pour confirmer la stratégie adoptée [30].

### **6.1. Mesure du taux de lymphocytes CD4<sup>+</sup>**

#### **➤ Intérêt de la détermination des lymphocytes TCD4<sup>+</sup>**

Chez les patients infectés par le VIH, la surveillance du taux de lymphocytes TCD4<sup>+</sup> du sang périphérique permet:

- d'évaluer le niveau d'immunodépression du patient,
- d'initier la thérapie antirétrovirale,
- d'envisager la mise en route de traitements préventifs des infections opportunistes,
- d'évaluer l'efficacité thérapeutique.

#### **➤ Méthodes de numération des lymphocytes CD4<sup>+</sup>**

##### **- La cytométrie en flux**

C'est la technique de référence et le principe repose sur un marquage sélectif des lymphocytes TCD4<sup>+</sup> en mettant le sang à tester en contact avec des anticorps monoclonaux qui vont fixer spécifiquement les lymphocytes TCD4<sup>+</sup>. Ces anticorps constituent des réactifs de base et sont couplés à un fluorochrome qui est soit de la fluorescéine soit du phycoérythrine [71].

Les cellules fluorescentes vont être comptabilisées. Un calculateur automatique donne le résultat en nombre de cellules par unité de volume de sang.



- **La cytométrie de flux spécialisée de type FACSCount®**

Le principe est identique au précédent. Mais ici les cellules à doser sont marquées par des anticorps anti-CD3<sup>+</sup>, anti-CD4<sup>+</sup>, anti-CD8<sup>+</sup> [71].

➤ **Valeurs normales**

Chez l'adulte, on mesure la valeur absolue de lymphocytes TCD4<sup>+</sup>, alors que chez l'enfant et le nourrisson, c'est la proportion de lymphocytes TCD4<sup>+</sup> (le pourcentage des lymphocytes TCD4<sup>+</sup> par rapport aux lymphocytes totaux). La valeur normale des lymphocytes TCD4<sup>+</sup> est comprise entre 500 et 1500/mm<sup>3</sup> chez l'adulte.

Chez l'enfant par contre les valeurs normales des lymphocytes TCD4<sup>+</sup> sont de 2500 et 3000/mm<sup>3</sup> à la naissance puis décroissent progressivement pour atteindre les valeurs adultes vers l'âge de 6-7 ans [6].

## **6.2. Evaluation de la réplication virale**

➤ **Définition et intérêt**

Le terme « charge virale » est un terme général qui désigne la quantité de virus par millilitres de sang présent dans l'organisme d'un sujet infecté par le VIH. On distingue la charge virale cellulaire qui désigne la quantité de provirus dans les cellules cibles et la charge virale plasmatique qui est la quantité de particules virales libres dans le plasma.

Pour notre travail, il s'agit de la quantification de l'ARN VIH-1 plasmatique qui est souvent résumée par le terme de « charge virale », qui est un terme impropre mais consacré à l'usage.

La charge virale plasmatique constitue un moyen de pronostic de l'évolution de la maladie et aussi un moyen efficace de contrôler l'efficacité thérapeutique antivirale et donc d'améliorer la prise en charge thérapeutique [45].

### ➤ **Historique des techniques de mesure de la charge virale**

Le niveau de réplication virale peut être mesuré par des techniques moléculaires ou non moléculaires.

#### **6.2.1. Les techniques moléculaires**

##### ✓ **Les premiers tests disponibles**

Une dizaine d'année après la découverte de la technique de PCR (pour «polymerase chain réaction» par Mullis et al. [63,64], diverses techniques ont été développées et commercialisées par différentes sociétés. Ces technologies comprennent la RT-PCR (pour «reverse transcription polymerase chain reaction») et la technique NASBA (pour «nucleic acid sequence-based amplification») qui consistent en une amplification de la cible. La technique de l'ADN branché (ou bDNA pour «branched DNA») est en revanche basée sur une amplification du signal [1].

Ces techniques qui ont révolutionné la pratique du suivi virologique permettent de mesurer la quantité de produits amplifiés générés après que la réaction d'amplification soit terminée au bout d'un nombre déterminé (en général, 30 à 40) de cycles d'amplification (détermination en point final).

Toutes ces techniques ont très vite montré des limites relatives à l'étape de détection du matériel amplifié qui est différée de la quantification. En effet, les manipulations post-PCR ont l'inconvénient d'entraîner parfois des contaminations mais aussi une dégradation du produit amplifié. De plus, la PCR étant une réaction exponentielle, la détection en fin de réaction ne donne pas la meilleure idée de la quantité du produit amplifié.

##### ✓ **Les tests actuels**

C'est l'introduction de la PCR en temps réel ou amplification avec détection en temps réel qui va permettre de s'affranchir d'une grande partie de ces limites. Il s'agit d'une technique de RT-PCR qui a la particularité de combiner l'amplification à la détection d'un signal de fluorescence émis. En

effet les données sont collectées cycle après cycle à l'opposé de la PCR quantitative classique où les amplicons ne sont détectés qu'à la fin du processus.

L'augmentation du signal fluorescent est directement proportionnelle à la quantité d'amplicons générés durant la réaction PCR. La collecte des données à la phase exponentielle, la plus reproductible de la réaction, rend la méthode plus sensible et réduit les risques de contamination car il n'y a pas de manipulation post-PCR. Cela aboutit à un délai rapide des résultats.

Récemment, les sociétés Abbott, Biomérieux et Roche ont développé et commercialisé de nouveaux tests utilisant des technologies moléculaires en temps réel [97]. A ce jour, il existe trois kits commercialisés disponibles qui ont été approuvés par les pays Européens et qui le sont aussi (ou en cours de l'être) par les Etats-Unis :

- le test Taqman™ HIV-1 Monitor v1.5 (Roche),
- le test Nuclisens EasyQ™ (Biomérieux),
- et le test Abbott Real Time™ HIV-1.

Ces techniques fonctionnent au moyen d'automates totalement fermés, à la fois pour l'étape d'extraction et celle d'amplification/quantification.

A côté de ces tests agréés, il existe des tests non agréés par les pays Européens et les Etats-Unis (la CE et la FDA) réalisant des RT-PCR en temps réel dites «maison» permettant la quantification de l'ARN VIH-1 plasmatique. Leur utilisation dans les pays du Nord n'est donc préconisée que dans le cadre seulement de la recherche (« for research use only», RUO) [83].

Du fait de leur caractère «maison», ces tests sont flexibles et adaptables, permettant le développement de nouveaux protocoles en modifiant les séquences nucléotidiques des amorces et/ou de la sonde. C'est un avantage non négligeable pour être rapidement «réactif» face à la diversité génétique du VIH-1.

Parmi ces tests « maison », nous avons le test mis au point par l'ANRS (Agence Nationale de Recherches sur le SIDA et hépatites virales B et C) de deuxième génération (G2) [84] que nous avons utilisé dans notre étude pour la mesure de la charge virale ARN plasmatique. Ce test est maintenant disponible sous la forme d'une trousse commerciale prête à l'emploi appelée «Generic HIV Charge Virale» et distribuée par la société Biocentric (Bandol, France).

Ce test sera détaillé à la suite de notre travail.

### **6.2.2. Les techniques non moléculaires**

A ce jour, il existe deux tests non moléculaires: le premier est représenté par la quantification de l'antigène (Ag) p24 du VIH-1 après dissociation des complexes immuns. Le second correspond au dosage de l'activité enzymatique de la transcriptase inverse (TI) du VIH-1 (Test Cavid Exa Vir® Load).

#### **❖ Le test d'Ag p24 ultrasensible**

La technique d'Ag p24 ultrasensible (US), commercialisée notamment par la société Perkin Elmer, mesure par ELISA la quantité sérique de l'Ag p24 qui est la principale protéine de noyau du VIH-1 [8,33]. La sensibilité de ce test a été améliorée par une procédure de dissociation des complexes immuns Ag p24/Ac anti p24 utilisant la chaleur, et la réalisation d'une amplification du signal lors de l'étape finale du test.

Malgré cette amélioration du test, il reste peu sensible (seuil estimé entre 10.000 et 30.000 copies/ml) et la corrélation entre l'antigénémie p24 et la virémie plasmatique est médiocre (coefficient de corrélation compris entre 0,33 et 0,75) [8, 54,72].

### ❖ **Le test Cavid**

Le test Cavid Exa Vir® Load reverse transcriptase permet le dosage par ELISA de la transcriptase inverse (TI) du VIH-1 purifiée à partir d'échantillons de plasma.

Malgré l'amélioration de la sensibilité de ce test qui est comprise entre 1000 -2000 copies/ml et un coefficient de corrélation entre la TI et l'ARN VIH-1 de 0,65 à 0,90, ce test présente l'inconvénient d'être très laborieux et demande beaucoup de travail avec un rendement faible (30 résultats/manipulation, obtenus au bout de 3 jours) [9, 54,55].

## DEUXIEME PARTIE : NOTRE ETUDE



OBJECTIFS

## **DEUXIEME PARTIE : NOTRE ETUDE**

### **1. Objectifs**

#### **1.1. Objectif général**

Analyser l'évolution des paramètres virologiques et immunologiques de 46 femmes enceintes traitées par ARV dans le cadre d'un programme de PTME du VIH.

#### **1.2. Objectifs spécifiques**

- Décrire les caractéristiques épidémiologiques des femmes de l'essai Kesho Bora ;
- Décrire l'évolution de la charge virale ARN plasmatique au cours des périodes *pre-partum* et *post-partum* ;
- Décrire l'évolution des lymphocytes CD4<sup>+</sup> au cours du suivi ;
- Déterminer le taux de transmission mère enfant du VIH ;
- Déterminer la mortalité des mères et des enfants à la naissance.



# METHODOLOGIE

## **2. Méthodologie**

### **2.1. Type d'étude et période d'étude**

Il s'est agi d'une étude descriptive que nous avons effectuée du 10 février au 15 décembre 2008.

### **2.2. Cadre de l'étude**

L'étude s'est déroulée au Centre Muraz à Bobo Dioulasso dans le laboratoire de Virologie/Immunologie et au niveau du Centre de calcul.

#### **2.2.1. La ville de Bobo-Dioulasso**

Chef lieu de la province du Houet qui couvre une superficie de 16742 Km<sup>2</sup> soit plus de 6% du territoire national, la ville de Bobo-Dioulasso se situe à l'Ouest du Burkina-Faso. Capitale économique, elle compte environ 700000 habitants [57]. La population est à majorité jeune et les femmes en âge de procréer constituent environ un quart de la population urbaine. La religion musulmane est prédominante. Du fait de ses avantages commerciaux et agropastoraux, la ville de Bobo-Dioulasso abrite une diversité de nationalités, d'ethnies et de cultures.

Sur le plan sanitaire, la ville appartient à la région sanitaire des Hauts-Bassins et comprend quatre districts sanitaires (district de Dafra, de Dô, de Lena et de Karangasso vigué). L'offre en matière de soins de santé comporte environ une cinquantaine de centres de santé et de promotion sociale (CSPS), un centre hospitalo-universitaire (CHU Sourou Sanou). Tous les centres de santé maternelle et infantile (SMI) offrent des soins prénataux. Tous les centres de santé maternelle et infantile de la ville intègrent dans leurs tâches des activités de conseil dépistage volontaire lors des consultations prénatales.

### 2.2.2. Le Centre Muraz (CM)

Créé en 1939 par le médecin militaire français Gaston MURAZ, il avait pour but de promouvoir la lutte contre les grandes endémies et particulièrement contre la maladie du sommeil qui constituait à l'époque un grave problème de santé publique en Afrique Occidentale.

Le CM a pour missions actuelles de contribuer à la prévention, au diagnostic et au contrôle des maladies transmissibles par la promotion et la réalisation de la recherche en santé, la formation et l'expertise en biologie médicale, en sciences humaines et en santé publique.

Afin d'accomplir sa mission, un projet d'organigramme a été élaboré et est en attente d'être finalisé. Cet organigramme structure l'établissement en Départements techniques et scientifiques. Il comprend:

- Un Département des Services d'Appui à la recherche,  
Et quatre Départements de Recherche que sont:
- Un Département de Parasitologie, Entomologie, Mycologie ;
- Un Département de Microbiologie Immunologie ;
- Un Département d'Epidémiologie et de Santé Publique ;
- Un Département de Surveillance et de Contrôle des Maladies à potentiel épidémique et de l'étude des systèmes de santé.

Le laboratoire de Virologie/Immunologie et le centre de calcul a été le cadre proprement dit de notre étude.

#### ✓ **La section d'Immunologie**

Il est réalisé au sein de cette section, la numération des lymphocytes, le sérodiagnostic des infections bactériennes et virales.

#### ✓ **La section de Virologie**

La mesure de la charge virale ARN plasmatique est réalisée dans cette section en vue de poser le diagnostic des enfants nés de mères séropositives au VIH ou pour le suivi des patients sous ARV.

#### ✓ **Le Centre de calcul**

Il a servi de lieu d'extraction de données complémentaires à notre étude avec l'aide des gestionnaires de données de l'essai Kesho Bora.

### 2.3. La population d'étude

Notre étude s'est intéressée aux femmes enceintes infectées par le VIH-1 incluses dans l'essai Kesho-Bora de septembre 2005 à août 2006 de la ville de Bobo-Dioulasso.

#### ► L'essai Kesho-Bora

Kesho-Bora qui veut dire « *pour un lendemain meilleur* » en *Swahili*, est une étude multicentrique internationale coordonnée par l'OMS (Département santé génésique et recherche) qui se déroule actuellement sur plusieurs sites en Afrique dont le Burkina-Faso (Centre-Muraz, Bobo-Dioulasso).

Cette étude a pour titre : « Impact d'une trithérapie antirétrovirale au cours de la grossesse et pendant l'allaitement sur la transmission mère-enfant du VIH et la santé maternelle ».

Le but général de cette étude est d'optimiser l'utilisation des médicaments ARV pendant les périodes *antépartum*, *intrapartum* et *postpartum* pour prévenir la TME du VIH et préserver la santé des mères et des enfants dans les régions où la majorité des femmes infectées par le VIH allaitent.

#### ► Critères d'inclusion et de suivi du couple mère-enfant dans l'essai Kesho Bora

Les femmes enceintes dépistées séropositives dans les différentes SMI de la ville ont été référées sur les sites de suivi de l'étude où elles ont suivi des visites préparatoires pendant lesquelles des informations concernant la PTME leur ont été données.

Les femmes qui ont accepté de participer à l'essai ont signé un consentement éclairé. Elles ont subi un « screening » afin de vérifier l'éligibilité clinique et biologique (recherche de contre indications de mise sous ARV).

L'inclusion dans l'étude est intervenue à partir d'un âge gestationnel compris entre 32 et 34 semaines d'aménorrhée pour celles ayant un taux de

CD4<sup>+</sup> > à 200/mm<sup>3</sup> et à partir de 16 semaines d'aménorrhée pour celles ayant des CD4<sup>+</sup> < à 200/mm<sup>3</sup>.

Les protocoles ARV de l'étude prévoyaient:

**- Pour la partie Ia de l'essai**

Les femmes ayant un nombre de lymphocytes CD4<sup>+</sup> < 200 cellules/mm<sup>3</sup> recevaient le régime HAART (traitement antirétroviral hautement actif) comprenant la zidovudine (AZT 300mg deux fois par jour), la lamivudine (3TC 150mg deux fois par jour) et la névirapine (NVP 200mg deux fois par jour) pour la PTME et pour leur propre santé selon les recommandations de l'OMS.

**- Pour la partie II de l'essai**

Les femmes ayant un nombre de lymphocytes CD4<sup>+</sup> compris entre 200 et 500 CD4<sup>+</sup>/mm<sup>3</sup>, ont été randomisées à recevoir soit un régime court avec de l'AZT (300 mg deux fois par jour) plus de la névirapine (200 mg) en dose unique en début de travail soit une thérapie combinant AZT+3TC+Lopinavir/ritonavir (AZT 300 mg deux fois par jour, 3TC 150 mg deux fois par jour, Lopinavir/ritonavir 400mg/40mg deux fois par jour) poursuivi pendant l'accouchement et l'allaitement pour un maximum de six mois *post-partum*.

**- Pour la partie Ib de l'essai**

Les femmes ayant un nombre de lymphocytes CD4 > à 500 CD4<sup>+</sup>/mm<sup>3</sup>, recevaient un régime court avec l'AZT (300mg deux fois par jour) plus une dose unique de Névirapine (200 mg) en début de travail d'accouchement.

Tous les nouveau-nés quel que soit le régime ARV de leur mère recevaient la Névirapine sirop (2mg/kg) dans les 72 heures qui suivaient la naissance. Ils recevaient également du cotrimoxazole pour la prévention des infections opportunistes dès l'âge de six semaines jusqu'à l'âge de douze mois.

Le lait artificiel a été gratuitement offert aux femmes qui ont opté pour l'alimentation artificielle.

Les centres de Santé Maternelle et Infantile (SMI) de Farakan, de Guimbi et de la Caisse Nationale de Sécurité Sociale, les services de maternité et de pédiatrie du CHUSS ont constitué les sites de suivi et de prise en charge des femmes et des nourrissons. La prise en charge des cas graves d'enfants malades s'est faite dans le service de pédiatrie du CHUSS.

Le suivi clinique et biologique des femmes et des nourrissons était assuré par un médecin gynécologue obstétricien, un médecin pédiatre, trois (3) médecins généralistes et un stagiaire interné en médecine, des biologistes et un pharmacien. Ils ont été formés aux bonnes pratiques cliniques dans le cadre de l'étude.

Les femmes enceintes ont été suivies toutes les semaines pendant la période prénatale. Après accouchement, la mère et le nourrisson ont été suivis toutes les deux semaines pendant les deux premiers mois puis tous les mois jusqu'au douzième mois de vie et tous les trois mois jusqu'à 24 mois.

Notre étude a concerné une période de 12 mois de suivi après l'accouchement.

#### ➤ **Méthode d'échantillonnage**

Il s'est agi d'un échantillonnage de commodité des femmes de l'essai Kesho bora ayant un taux de lymphocytes  $CD4^+ < 200/mm^3$  à l'instauration du traitement.

#### ➤ **Critères d'inclusion**

- Etre une femme enceinte infectée par le VIH-1 enrôlée dans l'essai kesho bora ;
- Avoir un taux de  $CD4^+ < 200/mm^3$  à l'inclusion
- Avoir reçu la combinaison Zidovudine-Lamivudine-Névirapine au début du traitement.

#### ➤ **Critères d'exclusion**

Ont été exclues:

- les femmes VIH-2 positives.

## **2.4. Matériel et Méthodes**

La base de données de l'essai Kesho-Bora a servi de support à l'établissement de la liste de notre échantillon. Les quantifications de CD4<sup>+</sup> et de charge virale ARN plasmatique effectuées avant instauration du traitement (M0), à l'accouchement (M2, soit une moyenne de 56 jours de traitement) et à 6 et 12 mois après l'accouchement (respectivement M8 et M14) ont été considérées au cours de notre étude. Les variables qui ont servi à l'étude sont inscrites sur la fiche prévue à cet effet (confère annexe III).

Nous avons eu la possibilité de mesurer les charges virales ARN plasmatiques des mères à M8 et M14.

### **2.4.1. Les prélèvements sanguins**

Les prélèvements de sang ont été effectués au niveau de chaque site de suivi selon le calendrier de visite des mères. Un chauffeur était chargé d'acheminer quotidiennement les prélèvements au niveau des services du laboratoire du Centre Muraz en fonction des examens demandés.

Pour la numération lymphocytaire et la mesure de la charge virale ARN plasmatique, les prélèvements sanguins sont effectués sur tube avec EDTA (Ethylène Diamine Tétracétique) comme anticoagulant. Les échantillons sont acheminés au service d'immunologie et de virologie le même jour.

Dès réception des échantillons, la numération lymphocytaire est effectuée. Quant à la charge virale ARN plasmatique, les échantillons sont centrifugés et les plasmas sont conservés à -80°C. La PCR est effectuée en séries de 48 ou 96 échantillons les contrôles inclus.

### **2.4.2. Mesure de l'ARN VIH-1 plasmatique**

#### **2.4.2.1. Matériel**

##### **➤ Gros matériel**

- Un automate de PCR en temps réel (ABI PRISM 7000, Applied Biosystems, Foster City, CA, USA),
- Trois hottes à flux laminaire.

➤ **Petit matériel**

- Pipettes calibrées 1-10 $\mu$ L, 20-200 $\mu$ L, et 100-1000 $\mu$ L,
- Centrifugeuse de paillasse (jusqu'à 14000 rotations par minute),
- Chronomètre,
- Bain marie,
- Vortex.

➤ **Réactifs et consommables paramédicaux**

- Kit d'extraction QIAamp® Viral RNA Mini kit-Qiagen (Qiagen, Courtaboeuf, France),
- Eau distillée pour Biologie Moléculaire,
- Ethanol absolu (96-100%),
- Embouts de pipettes avec filtre,
- Pipettes Pasteur en plastique graduées,
- Gants sans poudre à usage unique,
- Microtubes,
- Microplaque 96 puits.



### **Composition de la trousse de réactifs d'amplification (kit Biocentric, Bandol, France)**

- Mix SuperScript™ III RT/ Platinum® Taq (enzyme Taq polymérase)
- Réaction Mix 2x
- Amorce A (amorce 5' avec les séquences de nucléotides G CCTCAATAA AGCTTGCC)
- Amorce B (amorce 3' avec les nucléotides GGCGCCACTG CTAGAGATTT T)
- Sonde C (sonde d'hydrolyse composée des nucléotides A AGTRGTGTGT GCCC)

### **Composition du standard**

Virus VIH inactivé  $5 \times 10^6$  copies/ml (6,7 log<sub>10</sub>)

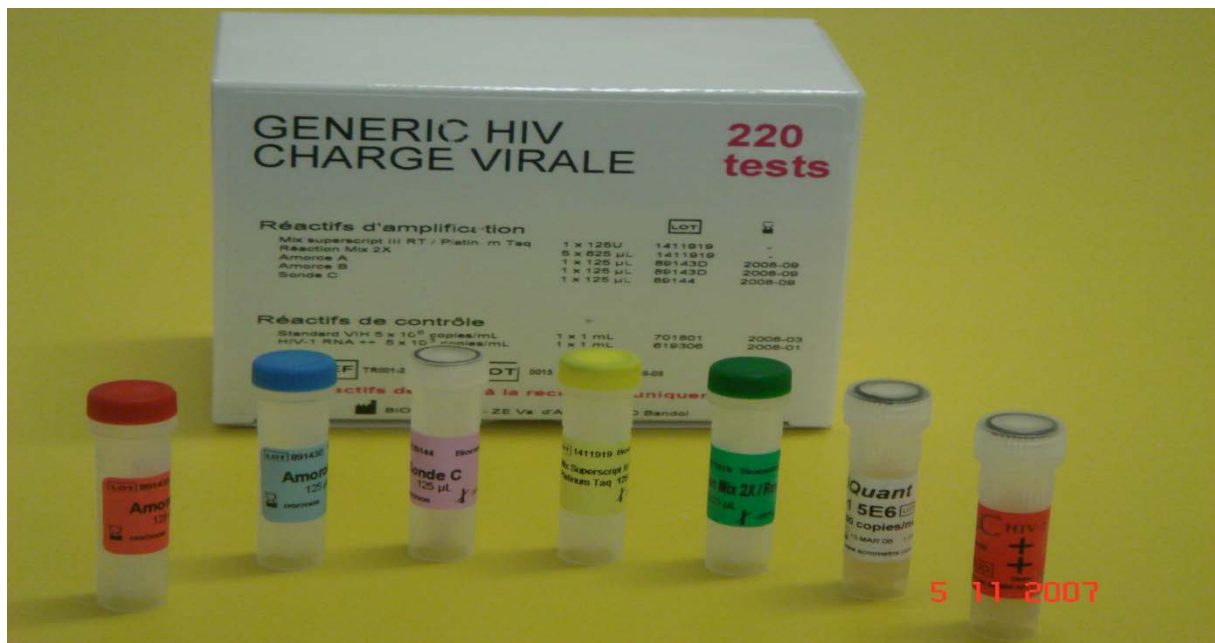


Figure 5 : Kit “Generic HIV Charge Virale”

#### **2.4.2.2. Technique**

##### **• Principe du test**

Le kit «Generic HIV Charge virale» est un test de recherche académique de PCR en temps réel pour la détection quantitative du VIH-1 dans le sérum, le plasma ou les surnageants de cultures virales. Ce test basé sur une technique de RT-PCR en temps réel où l'ARN est d'abord transcrit en

ADN qui pourra être amplifié en plusieurs millions de copies pour être détectés.

Cette technique en temps réel permet d'amplifier et de détecter de façon simultanée les séquences d'ADN amplifiées [36, 37, 39]. Ces techniques réalisent la quantification en continu par fluorescence des produits d'amplification au fur et à mesure de leur production à chaque cycle d'amplification.

Les différentes étapes de la PCR sont détaillées dans l'annexe II.

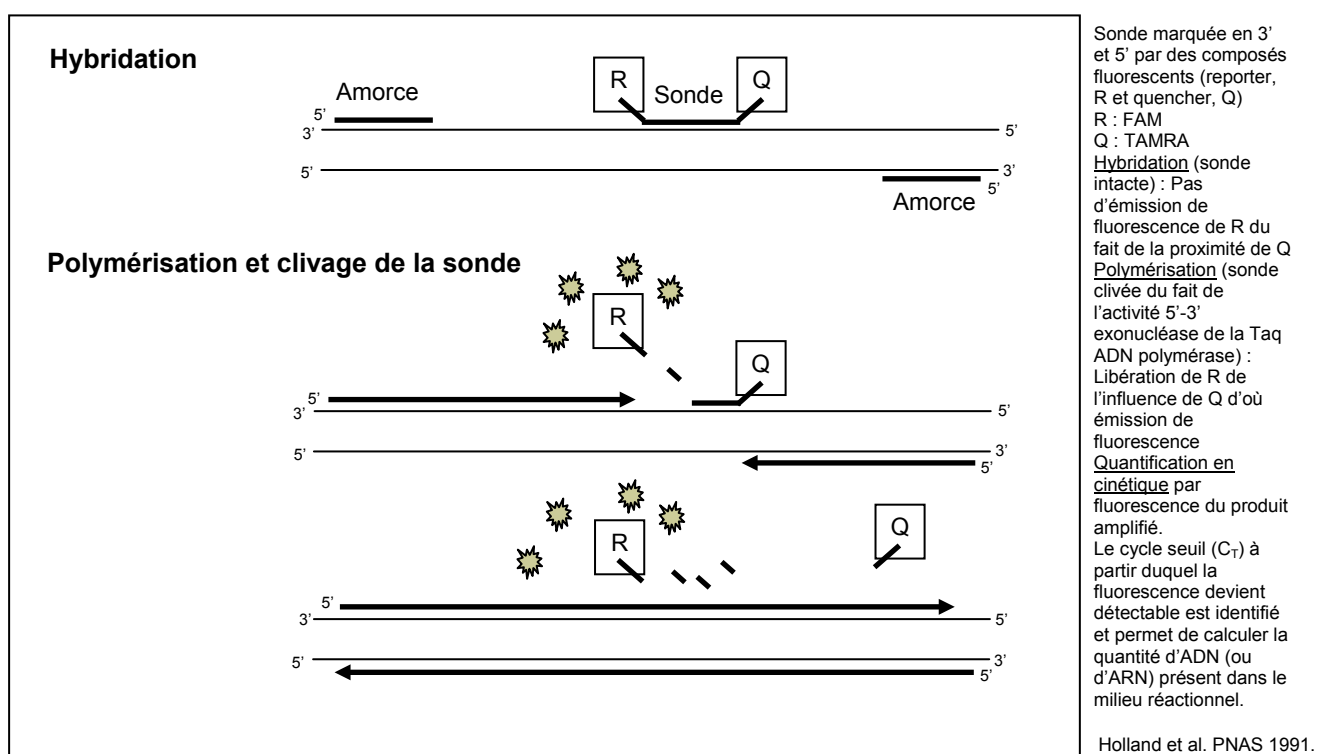


Figure 6 : Principe de la PCR en temps réel associée à la chimie Taq Man

### • Interprétation des résultats

Le seuil de sensibilité de la technique est de 300 copies d'ARN VIH-1/ml soit  $2,48 \log_{10}$  copies/ml de plasma par emploi de 200 $\mu$ L de plasma.

La variabilité de la mesure de la charge virale et l'étendue des valeurs possibles de celle-ci ont conduit à exprimer les résultats en nombre de copies d'ARN VIH-1/ml de plasma avec une conversion en  $\log_{10}$  d'ARN VIH-1 de

plasma. La présentation logarithmique décimale évite l'énoncé de nombres trop longs, minimise les variations de faible amplitude dont la signification biologique prête à discussion et permet de calculer plus aisément le facteur de modification de la charge virale.

### 2.4.3. Mesure des lymphocytes T CD4<sup>+</sup>

#### 2.4.3.1 Matériel

##### ➤ Gros matériel

- Compteur conçu pour la numération lymphocytaire T CD4<sup>+</sup> (FACSCount<sup>®</sup>, Becton Dickinson, San Jose, CA, USA)



Figure 7 : Appareil de mesure des lymphocytes T CD4<sup>+</sup> FACSCount<sup>®</sup>

##### ➤ Petit matériel

- Vortex
- Poste de travail
- Station de perçage
- Micropipettes avec embouts

##### ➤ Réactifs et consommables paramédicaux

- Paires de réactif contenant de s fluorochromes conjugués aux anticorps monoclonaux CD4/CD3 et CD8/CD3.
- Formaldéhyde à 5% (solution de fixation)

- Liquide de gaine (FACSFlow™)
- Gants

#### **2.4.3.2. Technique**

##### **● Principe du test**

C'est une méthode basée sur la cytométrie en flux. Lorsque le sang total est ajouté au réactif, les anticorps marqués avec le fluorochrome présent dans le réactif se lient spécifiquement aux antigènes à la surface des lymphocytes. Ces anticorps marqués sont égrainés dans une gaine fluide et passent devant un faisceau laser.

Les cellules marquées deviennent fluorescentes. Ces signaux de diffraction et de fluorescence, détectés par l'instrument, fournissent des informations concernant la dimension des cellules, leur complexité interne et leur intensité de fluorescence relative [80].

##### **● Mode opératoire**

Après prélèvement sur tube EDTA, le sang est analysé le même jour. Le sang total est homogénéisé, 50µL du sang est mélangé au réactif contenant les anticorps monoclonaux marqués.

Le mélange est incubé à l'abri de la lumière pendant 60 à 120 minutes. Après incubation, le mélange est fixé avec du formaldéhyde à 5%. Ce mélange marqué et fixé peut être conservé au moins 24 heures avant d'être analysé.

Les résultats obtenus sont exprimés sous forme de taux absolu de CD4<sup>+</sup> et CD8<sup>+</sup>, rapport CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>. Cet appareil a pour inconvénient de ne pas exprimer les résultats sous forme de pourcentage.

#### **2.5. Analyses statistiques**

Le logiciel Microsoft Word™ a servi à la saisie du texte, les tableaux et les graphiques ont été réalisés grâce au logiciel Microsoft Excel™.

L'analyse des données a été faite sur le logiciel Epi-Info Version 3.4.3.

### **3. Considérations éthiques**

Dans le cadre de l'essai Kesho Bora, un consentement à participer à l'étude ainsi qu'à stocker les prélèvements est signé par les femmes lorsqu'elles acceptent de prendre part à l'étude. Les différents prélèvements et dossiers comportant les informations sur les patientes ont été codifiés afin de garder l'anonymat. Ainsi notre étude a pu respecter la confidentialité sur l'identité des patientes.

# RESULTATS

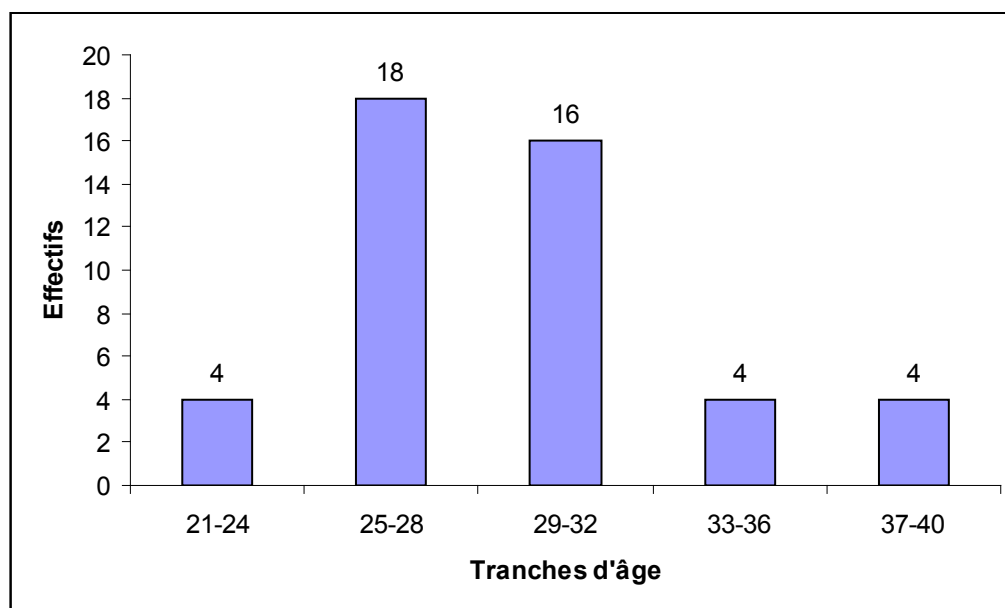
## 4. Résultats

### 4.1. Résultats obtenus chez les mères

#### 4.1.1. Caractéristiques épidémiologiques

##### 4.1.1.1. Répartition des femmes selon l'âge

La figure 8 illustre la répartition des femmes selon les tranches d'âge.



**Figure 8 : Répartition des femmes selon les tranches d'âge**

L'âge des 46 patientes incluses dans l'étude était compris entre 22 ans et 40 ans avec une moyenne de  $29,4 \pm 4,1$  ans. Les tranches d'âge de 25 à 28 ans et de 29 à 32 ans ont été les plus représentées formant un total de 73,9%.

##### 4.1.1.2. Répartition des femmes selon l'âge gestationnel à l'inclusion

Les femmes de l'étude avaient un âge gestationnel moyen de  $31,4 \pm 2,3$  semaines lorsqu'elles ont voulu commencer le traitement ARV.

#### 4.1.1.3. Répartition des femmes selon leur niveau d'instruction

La figure ci-dessous représente les femmes en fonction de leur niveau d'instruction.

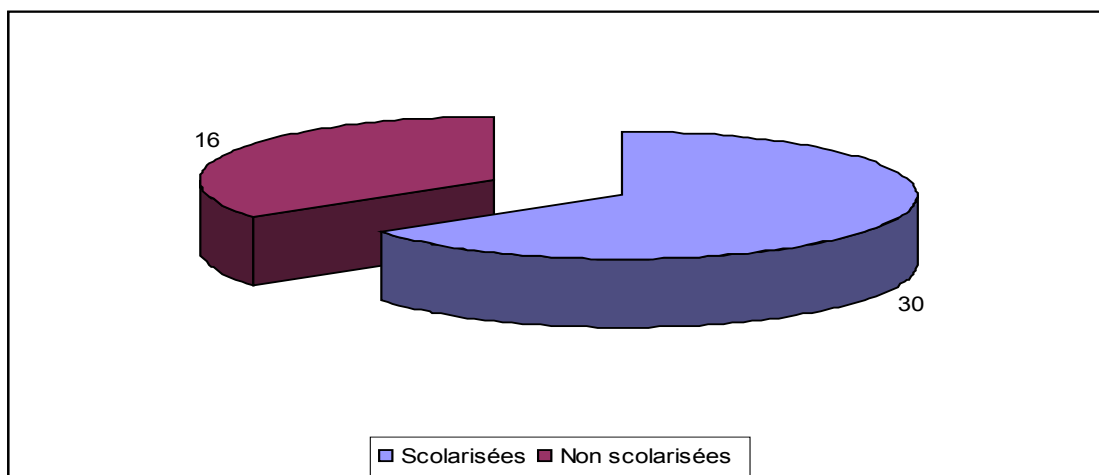


Figure 9 : Répartition des mères en fonction de leur niveau d'instruction

Trente mères (65%) ont été scolarisées, avec dix huit d'entre elles ayant un niveau primaire contre douze avec un niveau secondaire.

#### 4.1.1.4. Répartition des femmes selon leur occupation

La figure 10 montre la répartition des femmes selon leur occupation.

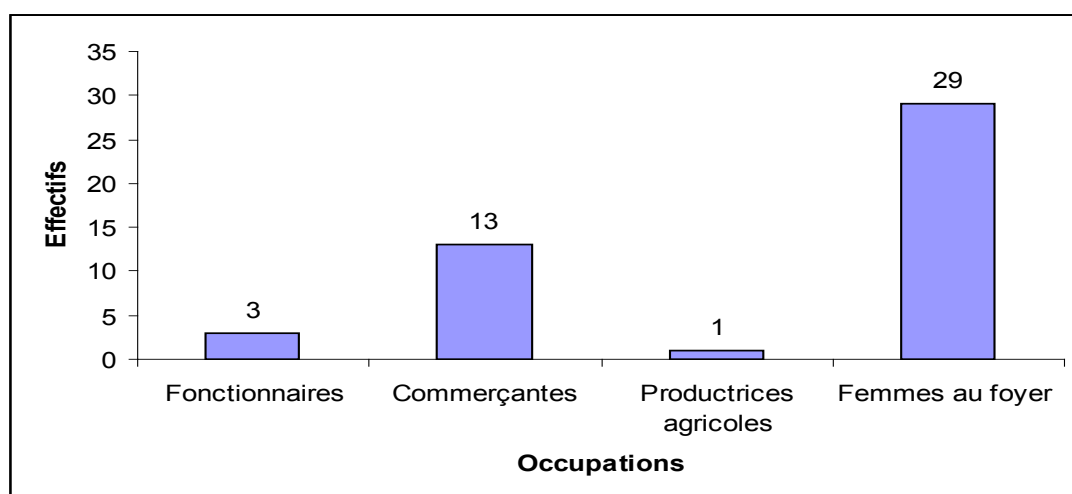


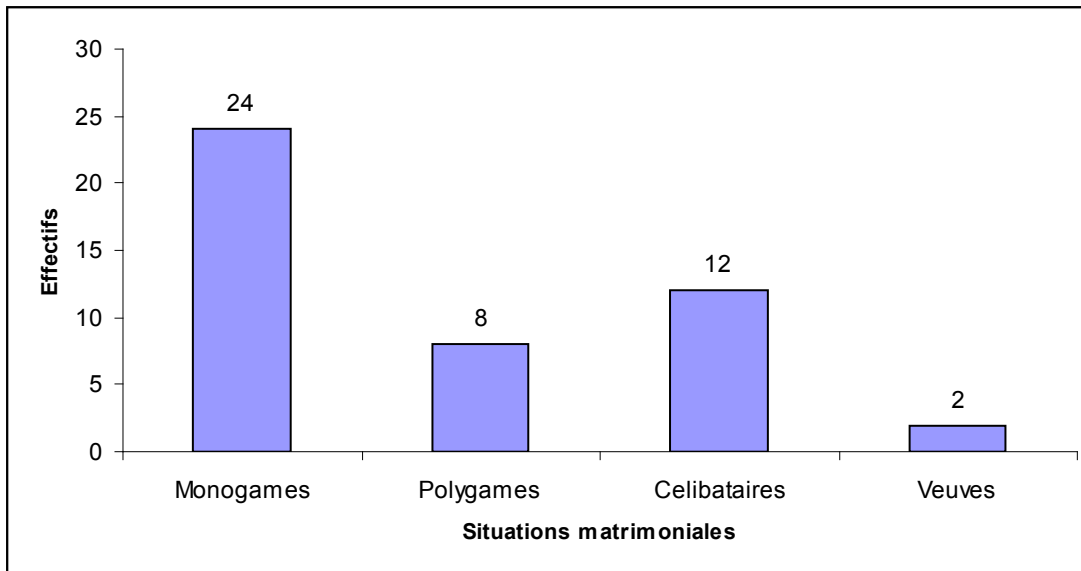
Figure 10 : Répartition des femmes selon leur occupation



La majorité de s femmes ( 63,0%) ét aient de s femmes au foyer, 6, 5% étaient des fonctionnaires de l'Etat.

#### 4.1.1.5. Répartition des femmes selon leur statut matrimonial

Différents st atuts matrimoniaux ont é té not és dans n otre po pulation, comme le montre la figure 11.



**Figure 11 : Répartition des femmes selon leur statut matrimonial**

Les femmes mariées monogames c onstituaient 52,2% et l es m ariées polygames 17, 4% de not re po pulation d'étude. Les ve uves quand à el les, représentaient 4,3%.

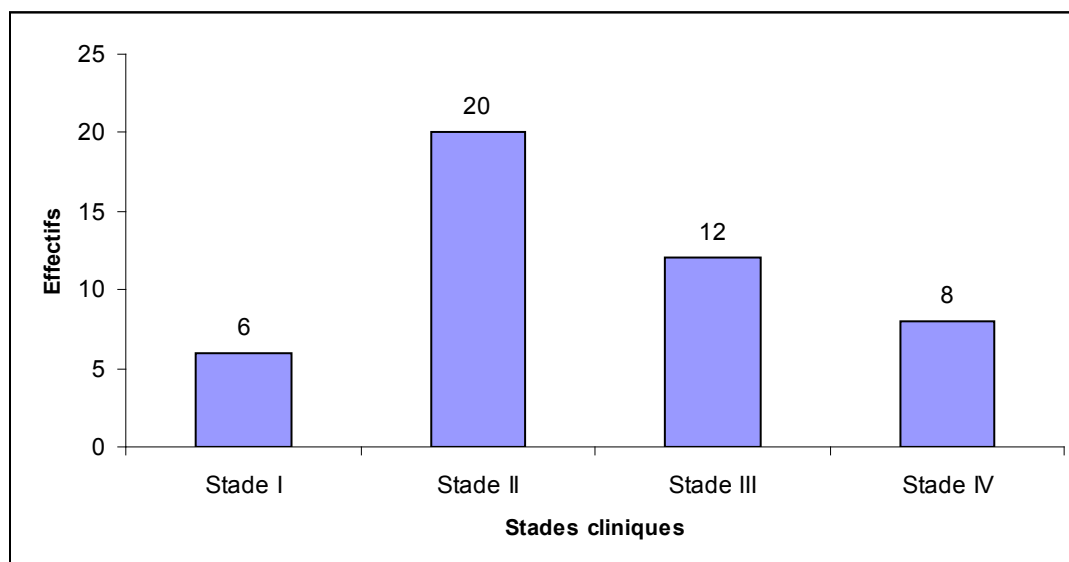
#### 4.1.1.6. Mode d'accouchement

Parmi l es 46 accouchements, on a enregistré 2 accouchements par césarienne, les 44 autres étaient par voie basse.

## 4.1.2. Caractéristiques cliniques

### 4.1.2.1. Les stades cliniques

La figure 12 représente les stades cliniques avant l'instauration du traitement.



**Figure 12 : Répartition des mères en fonction de leur stade clinique**

Vingt femmes soit 43,5% étaient aux stades cliniques III et IV selon la classification de l'OMS, vingt (43,5%) au stade II et enfin six (13,0%) au stade clinique I.

### 4.1.2.2. Mortalité des mères

Au cours de l'étude, une des mères est décédée après douze mois de suivi d'une méningite bactérienne aiguë soit un taux de mortalité de 2, 2% [IC95% 0,05-11,52].

## 4.1.3. Caractéristiques thérapeutiques

Une thérapie incluant deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (AZT 300mg deux fois par jour, 3TC 150mg deux fois par jour) et un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (la NVP 200mg deux fois par jour) ont été délivrés aux femmes au début du traitement pour leur propre santé et aussi pour prévenir la transmission du VIH à leur enfant.

Six femmes ont dû changer de traitement antirétroviral par la suite pour troubles hématologiques (anémie et neutropénie sévères) et l'une d'entre elles a changé de traitement pour éruptions cutanées dues à la névirapine.

Pour les six femmes, la zidovudine a été remplacée par la stavudine et la névirapine a été remplacée par la combinaison lopinavir/ritonavir (kaletra®).

#### 4.1.4. Caractéristiques biologiques

Le tableau VI montre la répartition des CD4<sup>+</sup> et de la CV de base en classe.

**Tableau VI: Valeurs de base des CD4<sup>+</sup> et de l'ARN VIH-1 plasmatique à l'inclusion**

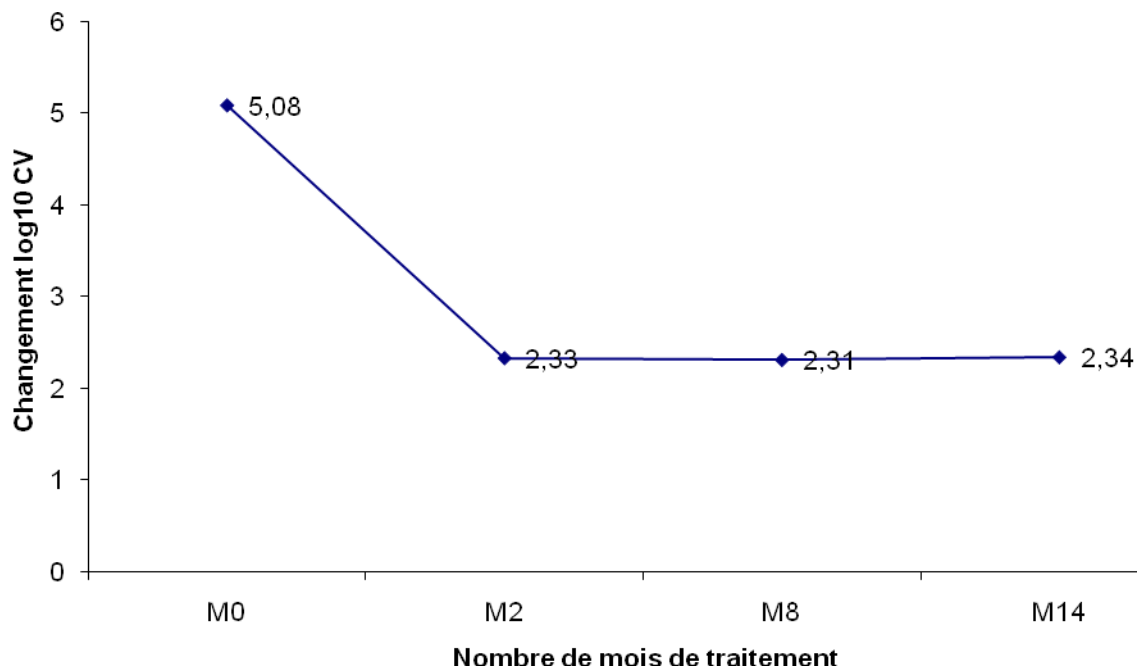
Variables	Pourcentages (n)
CD4 <sup>+</sup> /mm <sup>3</sup> à l'inclusion	
< 50	6,5% (n=3)
50- 100	15,2% (n=7)
100- 200	78,3% (n=36)
CV ARN VIH à l'inclusion (copies/ml)	
< 4 log <sub>10</sub>	6,5% (n=3)
4- 5 log <sub>10</sub>	30,4% (n=14)
>5 log <sub>10</sub>	63,1% (n=29)

Soixante dix huit pour cent (78,3%) avaient leur CD4<sup>+</sup> compris entre [100-200] et soixante trois pour cent (63,1%) avaient plus de 5 log<sub>10</sub> copies /ml d'ARN viral.

#### 4.1.4.1. Cinétique de l'ARN VIH-1 plasmatique

A l'inclusion, la charge virale ARN VIH-1 plasmatique moyenne était de  $5,08 \pm 0,17 \log_{10}$  (111894  $\pm$  3744 copies/ml).

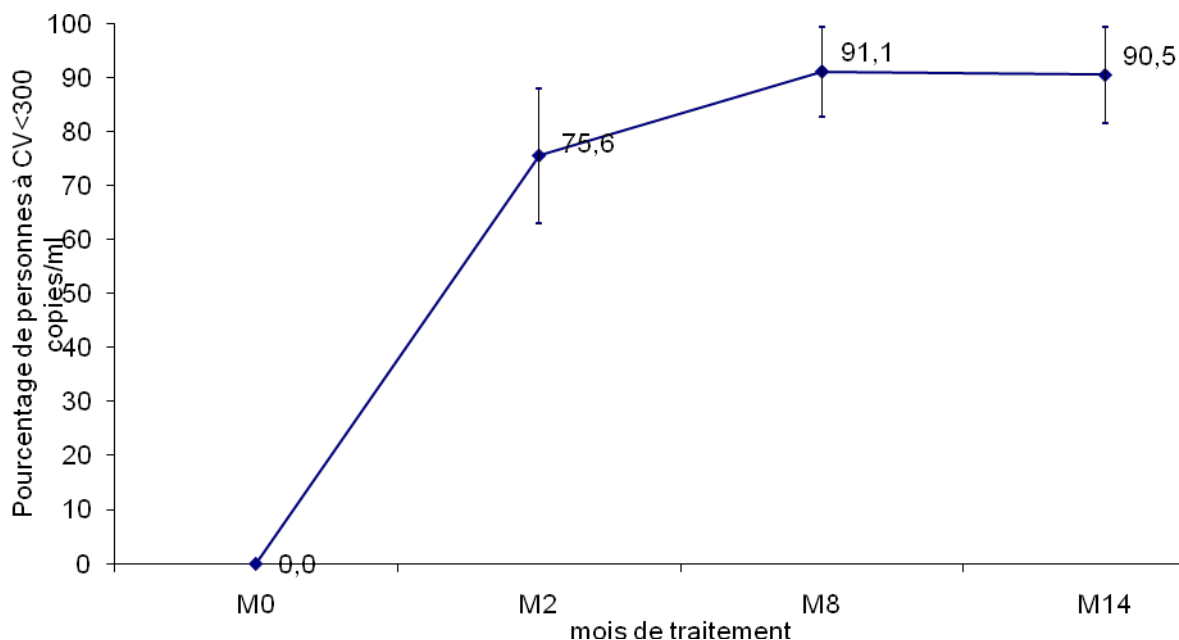
La cinétique de décroissance moyenne de la charge virale ARN plasmatique est représentée par la figure 13.



**Figure 13 : Décroissance moyenne de l'ARN VIH-1 plasmatique**

En deux mois de traitement, la charge virale ARN plasmatique moyenne est passée de 5,08 à 2,33 log<sub>10</sub> (51322 copies/ml). Avec le traitement ARV, ce contrôle de la réplication virale est resté soutenu durant tout le suivi.

La figure 14 représente le pourcentage des femmes à charge virale ARN plasmatique indétectable à M2, M8 et M14.

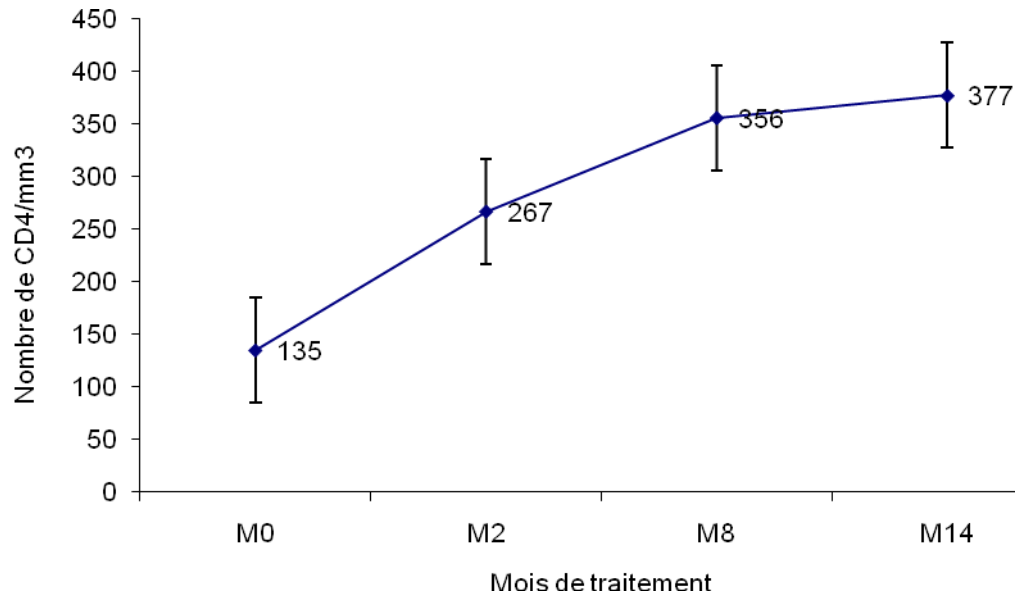


**Figure 14 : Pourcentage des mères à ARN VIH-1 plasmatique indétectable**

Soixante quinze pour cent (75%) des femmes avaient une charge virale ARN VIH-1 plasmatique indétectable à l'accouchement. Ce pourcentage a finalement atteint 90% à 8 et 14 mois après l'instauration du traitement.

#### 4.1.4.2. Cinétique des CD4<sup>+</sup>

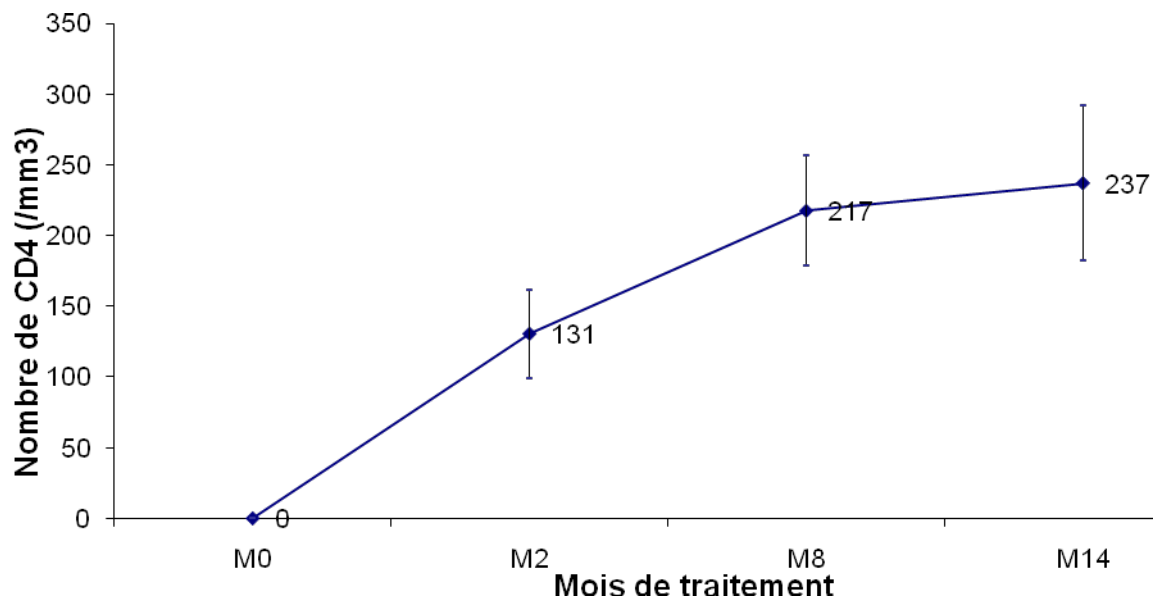
La figure 15 représente l'évolution moyenne des CD4<sup>+</sup> de M0 à M14.



**Figure 15 : Evolution moyenne des CD4<sup>+</sup>**

En deux mois (M0-M2), l'augmentation de s C D4<sup>+</sup> a pratiquement doublé, mais cette augmentation est restée plus modérée par la suite (M2 à M14) et tend à se stabiliser entre M8 et M14.

La courbe ci-dessous représente le gain de CD4<sup>+</sup> au cours du suivi.



**Figure 16 : Gain moyen des CD4<sup>+</sup>**

En terme de gain, ceci donne 131 CD4<sup>+</sup>/mm<sup>3</sup> lors des deux premiers mois de traitement et atteint 237 CD4<sup>+</sup>/mm<sup>3</sup> à M14.

#### 4.1.4.3. Comparaison de l'évolution de l'ARN VIH-1 plasmatique et des CD4<sup>+</sup> à M14

Le tableau VII montre que les femmes n'avaient pas la même évolution de leur charge virale ARN plasmatique et leur CD4<sup>+</sup>.

**Tableau VII: Evolution immunologique et virologique à M14 (n=39)**

CD4 <sup>+</sup>	Nombre de personnes à <b>CV ARN VIH-1 plasmatique (%)</b>		
	Indétectable	Détectable	Total
<200	<b>4 (10,2%)</b>	<b>1 (2,6%)</b>	5 (12,8%)
200-500	25 (64,1%)	1 (2,6%)	26 (66,7%)
>500	7 (17,9%)	<b>1 (2,6%)</b>	8 (20,5%)
Total	36 (92,2%)	3 (7,8%)	39 (100%)

En considérant comme succès virologique, les femmes qui avaient une charge virale indétectable (CV+) et comme succès immunologique, celles qui avaient un taux de  $CD4^+ > 200/mm^3$  (CD4+) à M 14, les résultats obtenus montrent que trente-trois femmes (84,6%) avaient une évolution immunologique et virologique positive (CD4+/CV+), cinq femmes (12,8%) avaient une évolution immunologique et virologique discordante (CD4+/CV- et CD4-/CV+) et une femme (2,6%), un échec immunologique et virologique (CD4-/CV-).



## 4.2. Résultats obtenus chez les nouveaux-nés

### 4.2.1. Etat vital à la naissance

Quarante cinq naissances vivantes et un mort né ont été enregistrés à l'accouchement.

### 4.2.2. Répartition des enfants selon le sexe

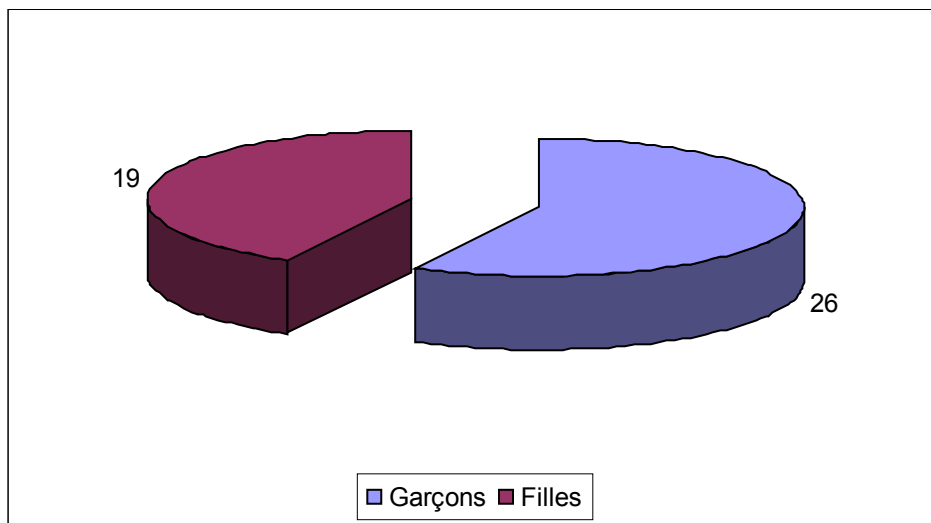


Figure 17 : Répartition des enfants selon le sexe

Les garçons représentaient 57,8% des 45 nouveau-nés vivants de notre étude et les filles 42,2% soit un sexe ratio de 1,36.

### 4.2.3. Traitement antirétroviral reçu à la naissance

Tous les enfants ont reçu une dose unique de névirapine (2mg/kg) dans les 72 heures suivant la naissance comme prévu par le protocole PTME.

### 4.2.4. Type d'allaitement

Dès la naissance, vingt neuf enfants (64,4%) ont été allaités au sein maternel et seize (35,6%) ont été nourris par un lait de remplacement.

#### **4.2.5. Taux de transmission mère-enfant du VIH**

A six semaines de vie, tous les enfants ont été testés négatifs au VIH-1 par la technique de PCR en temps réel (kit «generic HIV charge virale»).

A six mois, un des enfants qui était négatif à trois mois de vie a été testé positif au VIH-1 avec un ARN plasmatique à  $6,60\log_{10}$  (145375 copies/ml) soit un taux de transmission de 2,2%.

Sa mère ayant pratiqué un allaitement tardif au sein avait une charge ARN VIH-1 plasmatique indétectable à l'accouchement, mais présentait un rebond virologique de  $6,04\log_{10}$  (133040 copies/ml) et  $5,06\log_{10}$  (111454 copies/ml) respectivement à M8 et M14.

DISCUSSIONS / COMMENTAIRES

## **5. Discussions/Commentaires**

### **5.1. Limites de l'étude**

-La petite taille de notre échantillon a constitué l'une des limites de notre étude, la plupart des études auxquelles nous avons comparé nos résultats ont des effectifs beaucoup plus importants.

-Certaines données concernant les femmes manquaient car n'ayant pas respecté le calendrier de visite.

-De plus, le fait que notre étude se soit réalisée dans le contexte d'une étude de recherche qui offre toutes les qualités de soins de santé pour les femmes enceintes peut ne pas refléter la réalité dans notre contexte. Cependant nous pensons que les mères infectées par le VIH et leurs nourrissons doivent mériter une attention particulière dans notre système de soins de santé vu qu'ils constituent un groupe particulièrement vulnérable.

### **5.2. Caractéristiques épidémiologiques des mères**

#### **5.2.1. L'âge**

L'âge moyen des femmes de notre étude était de  $29,4 \pm 4,1$  ans. Ces valeurs sont proches de celles de Simpore et al [88]. en 2006 à Ouagadougou avec une moyenne d'âge de  $25,7 \pm 5,4$  ans. Dans notre série, la tranche d'âge de 25 à 28 ans était la plus représentée avec 39,1%. La majeure partie de nos femmes avait moins de 33 ans et représentait 82,6% des séropositives. Nos données sont proches de celles de Ouiminga [74] qui notait que la tranche d'âge de 25 à 29 ans était majoritaire avec une moyenne d'âge de 25,3 ans.

La prévalence élevée de l'infection par le VIH parmi les femmes jeunes serait en rapport avec la jeunesse de la population burkinabè et la précocité de la vie sexuelle des femmes du fait des mariages précoces et des conditions socio-économiques précaires. Ces pratiques culturelles qui sont toujours ancrées dans les habitudes traditionnelles au Burkina Faso sont une entrave à l'émancipation de la femme dans le cercle familial.

### 5.2.2 L'âge gestationnel à l'inclusion

Au début du traitement ARV, l'âge gestationnel moyen était de  $31,4 \pm 2,3$  semaines d'aménorrhée. Leroy et al . [50]. ont noté un âge gestationnel compris entre 32-36 semaines chez 808 femmes séropositives à Abidjan lors d'une étude sur 18 mois d'efficacité d'un traitement ARV combiné à un allaitement alternatif à l'allaitement maternel dans la PTME.

Ces résultats pourraient être le fait d'une consultation prénatale tardive par les femmes dans les pays en développement comme le Burkina Faso; la grossesse constitue en général la période au cours de laquelle elle découvre leur statut sérologique. Aussi, il est établi que la plupart des cas de transmission surviennent en fin de grossesse et autour de la naissance. Pour la thérapie à long court, il était donc recommandé de débuter la prophylaxie antirétrovirale qu'au début du troisième trimestre, ce qui permettrait de limiter la durée d'exposition *in utero* aux ARV. Ce qui expliquerait également cette période de début du traitement ARV dans notre étude. Mais les données acquises depuis montrent que le taux de transmission maternofoetale est plus élevé lorsque la durée de traitement est inférieure à 12 semaines [30]. L'OMS recommande désormais pour les femmes qui ont besoin du traitement pour leur propre santé, de débuter le traitement ARV à tout moment de la grossesse. Pour celles qui ont besoin du traitement pour la PTME, elles doivent débuter le traitement à la fin du 2<sup>ème</sup> trimestre (6<sup>ème</sup> mois, au plus tard à la 28<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée) [67].

### 5.2.3 Situation matrimoniale

La majorité (69,6%) des femmes étaient mariées, les veuves étaient rares (4,3%). Nos résultats diffèrent peu de ceux de Takouda [89] en 2007 à Ouagadougou qui trouvait que 57,8% des pv VIH étaient mariées et 11,3% étaient des veuves.

Ces résultats témoignent que l'infection à VIH fait de moins en moins de décès lorsqu'elle est efficacement traitée.

#### **5.2.4 Niveau d'instruction des femmes**

Notre échantillon était majoritairement composé de femmes scolarisées (65,21%); ce qui corrobore les résultats de Tougri [92] à Ouagadougou.

Cette proportion plus élevée de femmes scolarisées pourrait être due au taux élevé du niveau d'instruction en milieu urbain, ces femmes sont mieux informées sur le VIH/SIDA et le risque de la transmission du virus à l'enfant au cours de la grossesse. Pour ce faire, elles n'hésitent pas à se faire dépister au cours de leur grossesse. A l'opposé, les femmes sans scolarisation n'ont pas assez d'autonomie vis-à-vis de leur conjoint.

#### **5.2.5 Occupation**

La répartition des femmes selon leurs occupations confirme que l'infection touche toutes les couches sociales et particulièrement dans notre échantillon les femmes au foyer (63%). Ces résultats diffèrent peu de ceux de Ouoba [75] qui trouvait 80,6% de femmes au foyer.

Le nombre important de femmes au foyer s'expliquerait par la pauvreté qui les expose à des comportements sexuels à risque faisant d'elles des groupes vulnérables.

### **5.3 Caractéristiques cliniques**

A l'inclusion, 43,5% de femmes étaient aux stades cliniques III et IV selon la classification de l'OMS et 13,08% à un stade I et enfin 43,4% à un stade clinique II. Ekouevi et al. [21] ont trouvé des valeurs inférieures aux nôtres lors d'une étude sur la variation des lymphocytes T CD4<sup>+</sup> au cours de la grossesse en Côte d'Ivoire, avec 29,2% des femmes qui étaient aux stades cliniques III et IV.

Cette différence s'expliquerait par la caractéristique majeure de notre population d'étude qui est un taux de CD4<200/mm<sup>3</sup>, ce qui les expose plus à des infections opportunistes donc à une dégradation de leur état clinique.

Une femme est décédée (2,2%) des suites d'une méningite bactérienne au cours de notre étude. Laurent et al [47] ont obtenu des valeurs supérieures avec 17,6% de décès lors de l'étude sur les bénéficiaires à long terme du traitement HAART chez des patients infectés par le VIH au Sénégal.

Cette différence pourrait s'expliquer par la durée de suivi qui est de trois ans tandis que dans notre étude, elle est limitée à une période plus courte de 14 mois. Aussi, nos femmes ont bénéficié d'un suivi régulier car elles sont issues d'une étude de recherche avec un programme rigoureux de suivi.

#### **5.4 Caractéristiques thérapeutiques**

Le protocole thérapeutique retenu au début du traitement pour toutes les femmes était constitué par la zidovudine, la lamivudine et la névirapine. Cette combinaison correspond à celle délivrée dans les pays en développement aussi bien dans le cadre de la PTME que chez les PVVIH nécessitant un traitement ARV [21,16, 24]. C'est la première ligne de traitement ARV recommandée par l'OMS chez les femmes enceintes séropositives dans les pays en développement à cause de son moindre coût et ayant prouvé son efficacité dans la prévention de la transmission mère enfant du VIH/SIDA dans plusieurs études [15, 21,92].

Dans notre étude, 6 cas d'anémie et 01 cas de neutropénie ont été rencontrés comme étant des effets secondaires dus à la zidovudine. Ces effets secondaires de l'AZT ont été démontrés par l'essai Ditrane [14] mené conjointement à Abidjan (Côte d'Ivoire) et à Bobo Dioulasso (Burkina Faso) portant sur 214 femmes sous AZT de la 36-38 semaines d'aménorrhée à une semaine post natale (300 mg/jour jusqu'au travail ; 600mg au cours du travail et 300 mg/jour pendant une semaine post natale) versus 217 femmes sous placebo s'est intéressée à la tolérance biologique à 6 mois post natal ; cette étude a noté 11 cas d'anémies sévères et 01 cas de neutropénie.

L'AZT a été remplacée par la stavudine qui est une molécule de première ligne préconisée toujours par l'OMS. La névirapine responsable d'éruptions cutanées a été substituée par le lopinavir/ritonavir qui est une association d'inhibiteurs de protéase dont l'efficacité a été démontrée également dans plusieurs études [5,95].

## 5.5. Résultats virologiques

### ❖ Période *ante-partum*

La charge virale ARN plasmatique moyenne à l'instauration du traitement était de  $5,08 \pm 0,17 \log_{10}$  (111894  $\pm$  3744 copies/ml). Les mêmes constats ont été faits par Messou et al. [23] qui ont noté une charge virale ARN plasmatique de  $5,0 \log_{10}$  (110132 copies/ml).

Cette charge virale ARN plasmatique élevée est le signe d'une réplication virale importante surtout en l'absence de tout traitement antirétroviral antérieur et au dépistage sérologique tardif.

En deux mois de traitement (M0-M2), une réduction moyenne de la charge virale à  $2,33 \log_{10}$  (51322 copies/ml) avec 75,6% des femmes ayant une charge virale inférieure à 300 copies/ml ont été notés. Nos résultats répondent à l'objectif virologique d'un premier traitement antirétroviral qui est de rendre la charge virale  $< 400$  copies/ml ou d'abaisser d'au moins  $2 \log_{10}$  (44053 copies/ml) en deux mois de traitement [30].

Le premier semestre d'un traitement antirétroviral est une période critique pour l'avenir thérapeutique de chaque patient et doit faire l'objet d'une attention particulière.

### ❖ Période *post-partum*

Après une thérapie antirétrovirale de 14 mois, une réduction moyenne de  $2,75 \log_{10}$  (60573 copies/ml) de la charge virale ARN plasmatique a été



notée. Ceci est comparable aux résultats de Landman et al.[44] au Sénégal qui ont obtenu une réduction moyenne de  $3,4 \log_{10}$  (74890 copies/ml) après 15 mois de traitement.

Ces résultats témoignent d'une bonne efficacité du traitement antirétroviral.

À M8 et M14, respectivement 91,1% et 90,5% des femmes avaient leurs charges virales plasmatiques indétectables. Dans des cohortes beaucoup plus grandes, certains auteurs ont trouvé des résultats proches des nôtres :

- Ferradini et al.[24] au cours d'une étude menée dans un district sanitaire de Malawi a rapporté sur 398 patients sous HAART, que 84% avaient leur CV<400 copies/ml en 12 mois de traitement.

- Laurent et al.[46] au Cameroun trouvaient parmi les 60 patients sous HAART, que 75% et 80% avaient une CV<400 copies/ml contre 45% et 65% avec une CV<50 copies/ml respectivement après 12 et 24 mois de traitement.

-DAI et al.[17] en Chine notaient que 87,4% des patients sous HAART avaient une CV<500 copies/ml à M12.

Par contre d'autres auteurs ont trouvé de s valeurs inférieures aux nôtres, ainsi:

-Servais et al.[87] dans une cohorte luxembourgeoise rapportaient que 75% des patients naïfs de tout traitement contre 52% parmi les patients ayant un antécédent de traitement ARV avant leur inclusion dans l'étude avaient une CV<500 copies/ml après un an de traitement.

- Laurent et al.[47] au Sénégal ont trouvé que 71,2%, 51,4% et 59,3% des patients sous trithérapie ARV à base de 2 INTI +1IP ou 1INNTI avaient des CV<500 copies/ml respectivement après 6, 12 et 18 mois de traitement.

- Djomand et al.[20] trouvaient lors de l'évaluation immunologique et virologique de patients sous trithérapie ou bithérapie ARV issus d'un projet pilote à Abidjan en Côte d'Ivoire, qu'environ 50% avaient une charge virale plasmatique inférieure à 200 copies/ml après un an de suivi.

Ces différences de résultats s'expliqueraient par :

-D'abord la petite taille de notre échantillon, ensuite nos femmes étaient toutes sous trithérapie, qu'elles étaient naïves de tout traitement avant leur entrée dans l'étude contrairement aux auteurs qui avaient trouvé des taux plus bas avec des patients ayant déjà été traités antérieurement ou ayant été traités à base de monothérapie ou de bithérapie antirétrovirale. Une fois de plus cela permet de confirmer l'efficacité des multithérapies par rapport aux monothérapies qui ne sont utilisées actuellement que dans le cadre de la prévention de la transmission mère enfant du VIH.

- Les femmes de l'étude avaient un suivi clinique, biologique et thérapeutique régulier; les ARV leur étaient délivrés gratuitement; En outre dans le cadre toujours de l'essai, tous les examens cliniques, paracliniques étaient gratuits et les femmes recevaient une somme de 10 000 FCFA pour leurs frais de transport à chaque visite. Tout ceci les encourageant sans doute à poursuivre l'étude.

-En outre, tous les appareils de mesure de la charge virale plasmatique n'avaient pas le même seuil de détection; Les différents appareils utilisés ont entre 50 et 500 copies/ml comme limite de détection.

## **5.6. Résultats immunologiques**

### **❖ Période *ante-partum***

Les deux mois de traitement ARV depuis l'instauration ont permis d'obtenir une augmentation moyenne de  $131 \text{ CD4}^+/\text{mm}^3$  soit un gain moyen d'environ  $2 \text{ CD4}^+/\text{mm}^3/\text{jour}$ . Plusieurs auteurs ont déjà démontré cette augmentation moyenne de 1 à  $5 \text{ CD4}^+/\text{mm}^3/\text{jour}$  pendant les 2 à 3 premiers mois de traitement [3, 48,76].

Cette augmentation importante et rapide des  $\text{CD4}^+$  après 4 à 8 semaines de traitement serait le fait d'une recirculation des cellules T mémoires préalablement séquestrées dans les ganglions. Cette pente importante d'accroissement des cellules  $\text{T CD4}^+$  est associée à une réduction rapide et importante de la charge virale.

### ❖ Période *post-partum*

A M14, le gain moyen de CD4<sup>+</sup> était de 237/mm<sup>3</sup>. Hawkins et al.[34] au Kenya n'ont pas obtenu des résultats proches de nos nôtres avec une augmentation moyenne de 248 CD4<sup>+</sup>/mm<sup>3</sup> en 15 mois de traitement chez des patients sous trithérapie ARV à base de névirapine, lamivudine et zidovudine.

Après les deux à trois premiers mois de traitement, l'augmentation des CD4<sup>+</sup> est moins rapide et serait due à une régénération des cellules T naïves d'origine thymique, elle serait de 0,1 à 0,4 CD4<sup>+</sup>/mm<sup>3</sup>/jour [3, 48, 76]. À plus long terme, l'augmentation se maintient tant que la réplication virale reste efficacement contrôlée et atteint un plateau lorsque le nombre de cellules CD4<sup>+</sup> se rapproche des valeurs normales. Cela corrobore avec nos résultats où l'augmentation moyenne des CD4<sup>+</sup> est moins importante et tend à se stabiliser à M14. Ces cellules naïves qui sont moins rapidement mobilisables que les lymphocytes mémoires face à une agression infectieuse, constituent cependant le réservoir de cellules permettant de combattre efficacement n'importe quelle nouvelle agression infectieuse ou tumorale.

Dans la littérature, certains travaux ont mis en évidence une augmentation importante de la valeur absolue des CD4<sup>+</sup> dès les premiers moments de l'accouchement (un à deux mois après l'accouchement) et ceci à cause de la diminution de l'hémodilution due à la grossesse [21, 22, 60]. Nous n'avons pas pu prouver cette augmentation car n'ayant pas les valeurs de CD4<sup>+</sup> disponibles à 1 ou 2 mois après l'accouchement.

## **5.7. Analyse comparative des résultats CD4<sup>+</sup>/Charge virale ARN plasmatique**

Le tableau VII montre que les femmes n'avaient pas la même évolution immunologique et virologique. Trente deux femmes (84,6%) avaient une évolution immunologique et virologique positive (CD4<sup>+</sup>/CV<sup>+</sup>), six femmes (12,8%) avaient une évolution immunologique et virologique discordante (CD4<sup>+</sup>/CV<sup>-</sup> et CD4<sup>-</sup>/CV<sup>+</sup>) et une femme (2,6%), un échec immunologique et virologique (CD4<sup>-</sup>/CV<sup>-</sup>). Ceci confirme les résultats des auteurs qui avaient mis en évidence l'évolution immuno-virologique discordante observée chez certains patients sous traitement ARV [26,61, 85].

Cette discordance pourrait être associée à une mauvaise observance au traitement, un problème de résistance du virus aux ARV, parfois d'interactions médicamenteuses néfastes ou d'infections intercurrentes. Il y a également les phénomènes de «blips» qui sont des élévations temporaires peu importantes de la charge virale au-dessus du seuil de détection qui sont encore mal expliqués. Il aurait alors été plus judicieux d'effectuer de multiples mesures successives de charges virales à moins d'un mois d'intervalle afin de confirmer ces élévations, de réaliser des tests de résistance et des dosages plasmatiques des ARV.

## **5.8. Caractéristiques des nouveaux-nés**

### **➤ Traitement ARV reçu à la naissance**

Tous les enfants ont reçu la dose unique de névirapine comme prévu par le protocole. Tougri [92] à Ouagadougou trouvait que 4% des enfants n'avaient pas reçu ce traitement.

Cette différence résulte du fait que tous les enfants de notre étude sont nés sur des sites PTME où les agents ont été formés à la prise en charge de ces cas et également les ARV étaient disponibles contrairement à leur étude où certains enfants étaient nés sur des sites qui ne pratiquaient pas la PTME.

### ➤ **Taux de transmission mère-enfant du VIH**

Un enfant a été contaminé entre trois et six mois de vie, soit un taux de transmission de 2,2%.

Tougri [92] à Ouagadougou a noté aucune transmission mère-enfant du VIH chez des femmes sous trithérapie quelque soit le mode d'alimentation pratiqué.

Tonwe-Gold et al. [91] lors de l'évaluation du traitement ARV en périodes *pré* et *post partum* en Afrique de l'ouest ont trouvé un taux de transmission global mère-enfant de 2,2% chez des femmes sous trithérapie.

Pliapat et al. [80] en Thaïlande en 2007 notaient un taux de transmission global de 3,9% chez des femmes sous trithérapie.

Nos résultats témoignent de l'efficacité de la trithérapie dans la prévention de la transmission mère-enfant du VIH. En effet, cette thérapie qui visait surtout à la protection de la santé maternelle s'est avérée bénéfique pour le couple mère-enfant. Une seule femme a contaminé son enfant alors que sa charge virale plasmatique présentait un rebond de 6,04 et 5,06  $\log_{10}$  copies/ml respectivement à M8 et M14. Ce rebond virologique s'expliquerait par un problème d'inobservance au traitement ARV par la mère. Ainsi donc, cette mère a transmis le virus à son enfant lors de l'allaitement au sein qu'elle a pratiqué et ceci s'expliquerait d'autant plus qu'il a été démontré que la charge virale du lait est corrélée à celle du plasma [51,65].

En somme, lorsque la virémie plasmatique est efficacement contrôlée par le traitement ARV, cela réduit le risque de contamination même si l'enfant est nourri au sein.

### **Les facteurs liés à la TME du VIH**

#### ➤ **Le mode d'accouchement**

La majorité de femmes ont accouché par voie basse, les deux césariennes pratiquées étaient des césariennes d'urgence. Il a été démontré que lorsque la charge virale est efficacement contrôlée sous multithérapie, le bénéfice d'une césarienne programmée n'est plus démontré [90]. Ceci

explique nos résultats où l'on n'a noté aucune TME pendant l'accouchement, preuve que la réplication virale a été efficacement contrôlée.

➤ **Le type d'allaitement**

Le choix du type d'allaitement était libre. Les informations fournies aux femmes leur permettaient un choix éclairé et orienté entre les contraintes de l'allaitement artificiel et les risques de TME du VIH à travers le lait maternel. Ainsi la majorité des femmes, avaient opté pour l'allaitement artificiel. D'autres auteurs ont rapporté les mêmes résultats [88, 16].

# CONCLUSION

## CONCLUSION

Un traitement antirétroviral est nécessaire chez une femme enceinte quelque soit son état immunologique et virologique soit pour sa propre santé soit pour prévenir la transmission du virus à son enfant. La mesure des paramètres d'efficacité du traitement ( $CD4^+$  et charge virale) constitue alors un maillon essentiel dans la prise en charge des femmes enceintes infectées par le VIH.

Notre étude qui portait sur l'évolution de ses paramètres virologiques et immunologiques de femmes enceintes sous thérapie ARV a noté une réduction importante de la charge virale ARN plasmatique avec 90% des femmes ayant une CV indétectable à près de 14 mois de traitement. Un gain moyen de  $237\text{ CD4}^+/\text{mm}^3$  a également été observé à M14. Ce contrôle efficace de la réplication virale et des  $CD4^+$  a permis de réduire le taux de mortalité lié au VIH et la TME malgré l'allaitement maternel tardif pratiqué par certaines femmes.



# SUGGESTIONS

## **SUGGESTIONS**

### **➤ Au Ministre de la santé**

- Recommander l'utilisation de la trithérapie dans le cadre de la PTME chez toutes les femmes couvrant la période d'allaitement indépendamment de leur niveau de CD4<sup>+</sup> en prénatal ;
- Rendre disponibles et accessibles dans les formations sanitaires les tests de mesure de la charge virale plasmatique et des CD4<sup>+</sup> afin de permettre un meilleur suivi des patients surtout pendant la grossesse ;
- Préconiser l'utilisation des tests PCR «maison» qui sont encore moins chers que les tests agréés avec de temps en temps des contrôles de qualité avec les tests agréés.

### **➤ Aux agents de santé**

- Conseiller aux femmes enceintes de faire le dépistage du VIH et de manière précoce.

### **➤ Aux femmes enceintes**

- Accepter le dépistage du VIH pendant la grossesse afin de pouvoir prendre des mesures pour éviter la contamination de leur enfant en cas de positivité ;
- Adhérer et observer le traitement antirétroviral pour celles qui sont positive au VIH ;
- Respecter les rendez vous pour les consultations médicales et les suivis biologiques.

# REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. **Anastassopoulou CG, Toulomi A, Katsoulidou H et al.** Comparative evaluation of the quantitative HIV-1 RNA 2.0 and 3.0 (BDNA) assays and the Amplicor HIV-1 monitor V1.5 test for the quantitation of human immunodeficiency virus type-1 RNA in plasma. **J Virol Methods** 2001 ; **91:67-74**.
2. **Aubry P** . Le SIDA tropical (infection par le VIH/SIDA et tropicales). Médecinetropicale.free.fr/cours/sida\_tropical.htm. Mise à jour le 8/01/2007.
3. **Autran B, Carcelain G, Li TS et al** . Positive effects of combined anti-retroviral therapy on CD4+ T cell homeostasis and function in advanced HIV disease. **Science** 1997; **277:112-116**.
4. **Becquet R, Ekouevi DK, Viho I et al.** Acceptability of exclusive breast-feeding with early cessation to prevent HIV transmission through breast milk, ANRS 1201/1202 Ditrane Plus, Abidjan, Cote d'Ivoire. **J Acquir Immune Defic Syndr** 2005; **40:600-608**.
5. **Benson CA, Deeks SG, Brun SC.** Safety and antiviral activity at 48 weeks of lopinavir/ritonavir plus nevirapine and 2 nucleosides reverse transcriptase inhibitors in HIV-1 infected protease inhibitor experienced patients. **J Infect Dis** 2002; **185:599-607**.
6. **Blanche S** . Infection HIV chez l'enfant. Dans : Le praticien face au SIDA. 2<sup>e</sup> édition. Paris : **Flammarion médecines-sciences**, 1996:216-30.
7. **Bonard D, Rouet F, Toni TA. et al.** Field evaluation of an improved assay using a heat-dissociated P24 antigen for adults mainly infected with HIV-1 CRF02\_AG strains in Cote d'Ivoire, West Africa. **J Acquir Immune Defic Syndr**2003; **34:267-273**.
8. **Boni J, Opravil O, Tomasik Z, et al.** Simple monitoring of antiretroviral therapy with a signal amplification boosted HIV- P24 antigen assay with heat-denatured plasma. **AIDS**1997; **11:F47-F52**.
9. **Braun J, Plantier JC, Hellot MF et al.** A new quantitative HIV load assay based on plasma viron reverse transcriptase activity for the different types, groups and subtypes. **AIDS** 2003 ; **17: 331-336**.
10. **Brun-Vézinet F, Wain berg M.** HIV : structure, multiplication et physiopathologie. Dans **Huraux JM, Agut H, Nicolas JC, Peigue-Lafeuille H** eds. Traité de virologie médicale. Paris : Estem Editeurs, 2003:319-29.

11. **Chaix M L, Rouzioux C.** HIV Epidémiologie et diagnostic. **Dans Huraux JM, Agut H, Nicolas JC, Peigue-Lafeuille H** eds. Traité de virologie médicale. Paris : Estem Editeurs, 2003:331-343.
12. **Choisy M, Woelk C H, Guegan JF et al.** Comparative study of adaptative molecular evolution in different human immunodeficiency virus groups and subtypes. **Journal of virology 2004; 78(4):1962-1970.**
13. **Cooper ER, Charurat M, Mofeson L et al.** Combination antiretroviral strategies for treatment of pregnant HIV-1 infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission. **J Acquir Immune Defic Syndr 2002; 29: 484-494.**
14. **Dabis F, Msellati P, Meda N et al.** Six months efficacy, tolerance and acceptability of a short regimen of oral zidovudine in reducing vertical transmission of HIV in breast-fed children. A double blind placebo controlled multicentre trial, ANRS04a, Cote d'Ivoire and Burkina Faso. **Lancet 1999; 353: 786-792.**
15. **Dabis F, Le roy V, Casterbon K et al.** preventing mother-to-child transmission of HIV-1 in Africa in the year 2000. **AIDS 2000; 14:1017-1026.**
16. **Davis F, Bequet L, Ekouevi D, Vihollet et al.** Field efficacy of zidovudine, lamivudine and single dose nevirapine to prevent peripartum HIV transmission. **AIDS 2005; 19(3):309-318.**
17. **Dai Yi, Qiu Zhi-feng, Li Tai-sheng et al.** Clinical outcomes and immune reconstitution in 103 advanced AIDS patients undergoing 12 month highly active antiretroviral therapy. **Chinese Medical Journal 2006; 119(20): 1677-1682.**
18. **De Cock, Fowler M, Mercie E et al.** Prevention of Mother-to-Child HIV transmission in Resource-Poor Countries. Translating research into policy and practice. **JAMA 2000; 283: 1175-1182.**
19. **Delfraissy J-f et al.** Prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH. Rapport 2002, Paris; Flammarion **Médecines Sciences, 2002:384.**
20. **Djomand G, Roels T, Ellerbroch T et al.** Virologic and immunologic outcomes and programmatic challenges of an antiretroviral treatment pilot project in Abidjan, Cote d'Ivoire. **AIDS 2003; suppl 3:S5-15.**
21. **Ekouevi KD, Inwoley A, Tonwe-Gold B et al.** Variation of CD4 count and percentage during pregnancy and after delivery: implications for HAART initiation in resource limited settings. **AIDS 2007; 12(23):1469-1473.**
22. **Ekpini RA, Nkengasong JN, Sibailly T et al.** Changes in plasma HIV-1 viral load and CD4 cell counts and lack of zidovudine resistance among pregnant women receiving short course zidovudine. **AIDS 2002; 16(4):625-630.**

23. Eugene M, D Gabillard, R Moh, et al. Anthropometric and immunologic success in West African adults. **Bull World Organ** 2008; **86(6):435-445**.
24. Ferradini L, Jeannin A, Pinoges L et al. Scaling up of HAART in a rural district of Malawi: an effectiveness assessment. **Lancet** 2006 April 22 ; **367(9519):1335-1342**.
25. Fleury HJA. Abrégés de virologie humaine. 3<sup>ème</sup> édition. Paris: **Masson Editeurs**, 1999 :205.
26. G d'Ettoire, G Forcina, M Andreotti et al. Discordant response to antiretroviral therapy : HIV isolation, genotypic mutations, T-cell proliferation and cytokine production. **AIDS** 2002; **16:1877-1885**.
27. Gao F, Chen Y, Levy DN et al. Unselected mutations in the human immunodeficiency virus type 1 genome are mostly nonsynonymous and often deleterious. **J Virol** 2004; **78:2426-2433**.
28. Gaschen B, Taylor J, Yusim K, Foley B, Gao F, et al. Diversity considerations in HIV-1 vaccine selection. **Science** 2002; **296:2354-60**.
29. Gentilini M. Infection à VIH et SIDA en zone tropicale. 5<sup>ème</sup> édition. Paris : **Médecine Tropicale**, 2005 :435-58.
30. Girard PM, Katlama C, Pialoux G. VIH. Paris: Doin Editeurs, 2007:727.
31. Goff SP. Genetic control of retrovirus susceptibility in mammalian cells. **Annu Rev Genet** 2004; **38: 61-85**.
32. Guay LA, Musoke P, Fleming T et al. Intrapartum and neonatal single dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: HIVNET 012 randomised trial. **Lancet** 1999; **354: 795-802**.
33. Guay LA, Hom DL, Kabengeru SR. et al. HIV-1 ICD P24 antigen detection in Uganda infants: use in early diagnosis of infection and as a marker of disease progression. **J Méd Virol** 2000; **62:426-434**.
34. Hawkins C, Achenbach C, Fryda W, Ngare D, Murphy R. Antiretroviral durability and tolerability in HIV infected adults living in urban Kenya. **J Acquir Immune Defic Syndr** 2007; **45(3):304-310**.
35. Haynes BF, Pantaleo G, Fauci AS. Toward an understanding of the correlates of protective immunity to HIV infection. **Science** 1996; **271(5247):324-328**.
36. Higuchi R, Dollinger G, Walsh PS. Et al. Simultaneous amplification and detection of specific DNA sequences. **Biotechnology (NY)** 1992; **10:413-417**.
37. Higuchi R, Fockler C, Dollinger G. et al. Kinetic PCR: real time monitoring of DNA amplification reactions. **Biotechnology (NY)** 1993; **11:1026-1030**.

38. **Hod D, Neumann AU, Perelson AS et al.** Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. **Nature 1995; 373(6510):123-126.**
39. **Holland P M, Bramson R D, Watson R, Gelfand D H.** Detection of specific polymerase chain reaction product by utilizing the 5' -3' exonuclease activity of *Thermus aquaticus* DNA polymerase. **Proc Natl Acad Sci USA 1991 ; 88:7276-7280.**
40. **Huraux J M, Nicolas JC, Agut H et al.** Traité de virologie médicale. Editions Estem, 2003.
41. **Jackson JB, Musoke P, Fleming T et al.** Intrapartum and neonatal single dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother to child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: 18 month follow up of the HIVNET 012 randomized trial. **Lancet 2003; 362: 859-868.**
42. **Kandathil AJ, Ramaligam S, Kannangai R et al.** Molecular epidemiology of HIV. **Indian J Med Res 121, April 2005; 333-344.**
43. **Katlama C, Ghosn J.** VIH et Sida. Abrégé prise en charge et suivi du patient. Paris:Ed.Masson, 2004.
44. **Landman R, R Schiemann, S Thiam et al.** Once a day highly active antiretroviral therapy in treatment naïve HIV-1 infected adults in Senegal. **AIDS 2003; 17:1017-1022.**
45. **Lasfargues G, Courpotin C, Nicolas JC et al.** Intérêt de l'évaluation de la charge virale chez l'enfant infecté par le VIH-1. **Ann. Pédiatr. Paris, 1998; 45(6):430-34.**
46. **Laurent C, Kouanfack C, Koulla Shiro S, et al.** Effectiveness and safety of a generic fixed dose combination of nevirapine, stavudine and lamivudine in HIV-1 infected adults in Cameroon: open label multicentre trial. **Lancet 2004; 364(9428):3-4.**
47. **Laurent C, Ngom Gueye NF, Ndour CT et al.** Long term benefits of highly active antiretroviral therapy in Senegalese HIV-1 infected adults. **J Acquir Immune Defic Syndr 2005 ; 38(1):14-17.**
48. **Lederman MM, Connick E, Landay A et al.** Immunologic response associated with 12 weeks of combination anti retroviral therapy consisting of zidovudine, lamivudine and ritonavir: results of AIDS clinical trials group protocol 315. **J Infect Dis 1998; 178:70-79.**
49. **Lekkerkerker A N, Van Kooyk Y, Geijtenbeek TB.** Viral piracy: HIV-1 targets dendritic cells for transmission. **Curr HIV Res 2006; 4: 169-176.**

50. **Leroy V, Ekouevi D K, Becquet R, Viho I, Dequae-Merchadou L et al.** 18- month effectiveness of short –course antiretroviral regimens combined with alternatives to breastfeeding to prevent HIV mother-to-child transmission. **Plosone 2008; 3:e1645.**
51. **Leroy V, Newell ML, Dabis F et al.** International multicentre pooled analysis of late postnatal mother-to-child transmission of H IV-1 infection. **Lancet 1998; 352: 597-600.**
52. **Levy JA.** Acute HIV infection and cells susceptible to H IV infection. In: **Levy JA.** Ed.HIV and the pathogenesis of AIDS.2<sup>nd</sup> ed. Washington DC: ASM Press., 1998:75-79.
53. **Little KE, Bland RM, Newell ML et al.** Vertically acquired paediatric HIV infection: the challenges of providing comprehensive packages of care in resource-limited settings. **Tropical Medicine and International Health 2008; 13:1098-1110.**
54. **Lombard J P, Vray M, Kafando A, Lemee V, Ouedraogo-Traore R et al.** Plasma virion reverse transcriptase activity and heat dissociation boosted P 24 assay for HIV load in Burkina Faso, West Africa. **AIDS 2005, 19:1273-1277.**
55. **Malmsten A, Shao XW, Aperia K. et al.** HIV-1 viral load determination based on reverse transcriptase activity recovered from human plasma. **J Med Virol 2003 ; 71:347-359.**
56. **Mcintyre J.** Prevention of mother to child transmission of HIV: treatment options. **Expert Rev. Anti Repugnant Ther 2005; 3:971-980.**
57. **Ministère de la santé** DEP Annuaire statistique 2003 Burkina-Faso.
58. **Ministère de la santé.** Normes et protocoles de prise en charge de l'infection à VIH au Burkina Faso. Document de politique 2003.
59. **Ministère de la Santé, Direction de la Santé de la Famille.** Programme national de PTME du VIH, 2006-2010.
60. **Miotti PG, Liomba G, Dallabetta GA et al.** T lymphocytes subsets during and after pregnancy: analysis in human immunodeficiency virus type 1 infected and uninfected Malawian mothers. **J Infect Dis 1992; 165(6):1116-1119.**
61. **Moore DM, Hogg RS, Yip B et al.** Discordant immunologic and virologic response to highly active antiretroviral therapy is associated with increase mortality and poor adherence to therapy. **J Acquir Immune Defic Syndr 2005; 40:288-293.**
62. **Moulin M , Coquerel A.** Médicaments anti viraux. In : Pharmacologie : 2<sup>ème</sup> éd. Paris: Masson, 2002:269-303.
63. **Mullis K B , Faloona F A.** Specific synthesis of DNA in vitro via a polymerase catalysed chain reaction. **Methods Enzymo1987; 155:335-350.**



64. **Mullis K, Faloona F, Scharf S et al.** Specific enzymatic amplification of DNA in vitro: the polymerase chain reaction. **Cold Spring Harb Symp Quant Biol 1986; 51:263-273.**
65. **Nduati R, John G, Mbori-Ngacha D et al.** Effect of breastfeeding and formula feeding on transmission of HIV-1: a randomized clinical trial. **JAMA 2000; 283:1167-1174.**
66. **Newell ML et al.** Mortality of infected and uninfected infants born to HIV infected mothers in Africa: a pooled analysis. **Lancet 2004; 364(9441):1236-1243.**
67. **OMS.** Médicaments antirétroviraux pour traiter la femme enceinte et prévenir l'infection à VIH chez l'enfant: vers un accès universel : recommandations basées sur une approche de santé publique, 2006.
68. **OMS.** Proposed WHO criteria for interpreting results from western blot assay for HIV-1, HIV-2 and HTLV-I/HTLV-II. **Wkly Epidemiol Rec. 1990; 65:281-288.**
69. **OMS.** Le virus de l'immunodéficience humaine et son diagnostic. Manuel de référence à l'usage des personnels de laboratoire. Brazzaville, 2004 ; p 60.
70. **OMS/ONUSIDA.** Point sur l'épidémie du VIH/SIDA 2007 ; p 60.
71. **OMS/ONUSIDA.** Techniques de numération des lymphocytes T CD4 informations techniques 2004 ; [WWW.WHO.int/diagnostics\\_laboratory/evaluation/en/cd4/isdraft.fr](http://WWW.WHO.int/diagnostics_laboratory/evaluation/en/cd4/isdraft.fr) (consulté le 12/11/2007).
72. **Ondoa P, Dieye TN, Vereecken C. et al.** Evaluation of HIV-1 P24 antigenemia and level of CD8(+)/CD38(+) T cells as surrogate markers of HIV-1 infected patients in Dakar, Sénégal . **J Acquir Immune Defic Syndr 2006; 41: 416-424.**
73. **Ouedraogo RT, Montavon C et al.** CRF\_06CPX is the predominant HIV-1 variant in AIDS patient from Ouagadougou, the capital of Burkina Faso. **AIDS 2003; 17:441-442.**
74. **Ouiminga A.** Mise en oeuvre de la prévention de la transmission mère-enfant du VIH au Burkina Faso: expérience du Centre Médical Saint Camille de Ouagadougou. **Thèse de médecine n° 920**, UFR/SDS Ouagadougou, 2003.
75. **Ouoba R.** Prévention de la transmission mère-enfant du VIH au District Sanitaire de Kossodo de 2004 à 2006. A propos de 109 gestantes séropositives.
76. **Pakker NG, Notermans DW, De Boer RJ et al.** Biphasic kinetics of peripheral blood T cells after triple combination therapy in HIV-1 infection: a composite of redistribution and proliferation. **Nature Medicine 1998; 2:208-214.**
77. **Pantaleo G, Graziosi C, Fauci AS.** Mechanisms of disease: the immunopathogenesis of immunodeficiency virus infections. **N Engl J Med 1993;328:327-336.**

78. **Pantaleo G, Graziosi C, Fauci AS.** The role of lymphoid organs in the immunopathogenesis of HIV infection. **AIDS suppl 1,1993;7:PS19-23.**
79. **Plantier JC, M'Boup S, Feury H et al.** HIV et tiers monde. Dans Huraux JM, Agut H., Nicolas J.C., Peigue-Lafeuille H. éd. *Traité de virologie médicale.* Paris:Estem Editeurs, 2003:365-374.
80. **Plipat T, Naiwatanakul T, Rattanasuporn N et al.** Reduction in mother-to-child transmission of HIV in Thailand 2001 -2003: results from population based surveillance in six provinces. **AIDS 2004; 21(2):145-151.**
81. **Preston BD, Poiesz BJ, Loeb LA et al.** Fidelity of HIV-1 reverse transcriptase. **Science 1988; 242:1168-1171.**
82. **Robertson DL, Aderson JP, Bradac JK et al.** HIV-1 nomenclature proposal. **Science 2000; 288:55-56.**
83. **Rouet François.** Mesure de l'ARN V IH -1 plasmatique dans les pays en développement; Intérêts du test A NRS par RT-PCR en temps réel. Thèse de troisième cycle. Université Paris Descartes Faculté de Médecine Necker, Jan 2008.
84. **Rouet F, ML Chaix, E Nerriene et al.** Impact of HIV-1 genetic diversity on plasma HIV-1 RNA quantification: usefulness of the Agence Nationale de Recherches sur le Sida second generation long terminal repeat based real time reverse transcriptase polymerase chain reaction. **J Acquir Immune Defic Syndr 2007; 45(4):380-388.**
85. **Ruimin T, Andrew OW, James H et al .** Clinical outcome of HIV infected antiretroviral naïve patients with discordant immunologic and virologic responses to highly active antiretroviral therapy. **J Acquir Immune Defic Syndr 2008; 47: 553-558.**
86. **Saba J, Haverkamp G, Gray G et al .** Efficacy of three short course regimens of zidovudine and lamivudine in preventing early and late transmission of HIV-1 from mother to child in Tanzania, South Africa and Uganda (Petra study): a randomized, double blind, placebo controlled trial. **Lancet 2002; 359: 1178-1186.**
87. **Servais J, Schmit JC , A Vic et al .** Three year effectiveness of highly active antiretroviral treatment in the Luxembourg HIV cohort. **HIV Clinical Trials 2000; 1(2):17-24.**
88. **Simpore J, Pietra V, Savadogo A et al.** Effective program against mother-to-child transmission of HIV at Saint Camille Medical Centre in Burkina Faso. **J Med Virol 2007; 79:873-879.**

- 89. Takouda SMV.** Le suivi biologique des personnes vivant avec le VIH/SIDA sous traitement anti-rétroviral au service de médecine interne du CHU-YO. Thèse de pharmacie N°067, Université de Ouagadougou (Burkina Faso), 2007.
- 90. The European Collaborative Study.** Mother-to-child transmission of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. **Clin Infect Dis** 2005; **40: 458-465.**
- 91. Tonwe-Gold B, Ekouevi DK, Viho I, et al.** Antiretroviral treatment and prevention of peripartum and postnatal HIV transmission in West Africa: evaluation of a two-tiered approach. **Plos Medicine** 2007; **4:1362-1373.**
- 92. Tougri Halima.** Efficacité de la prévention de la transmission mère-enfant du VIH par les ARV au Burkina Faso: monothérapie vs trithérapie. Thèse de Pharmacie n°029, Université de Ouagadougou, 2008.
- 93. Vaz P, Elenga N, Fassinou P et al.** Infection par le VIH de l'enfant dans les pays africains. **Méd Trop** 2003; **63:381-90.**
- 94. Vincent I, Goujard C, Tabour et A M.** Traitement de l'infection par le VIH, In : **Gimenez F, Brazier M, Calop J et al.** « pharmacie clinique et thérapeutique », Paris; Masson, 2000:865-891.
- 95. Walmsley S, Bernstein B, King M et al.** Lopinavir/ritonavir versus nelfinavir for the initial treatment of HIV infection. **N Engl J Med** 2002; **346:2039-46.**
- 96. Wiktor S, Ekpini E, Karon J et al.** Short course oral zidovudine for prevention of mother to child transmission of HIV-1 in Abidjan, Cote d'Ivoire: a randomized trial. **Lancet** 1999; **353: 781-785.**
- 97. Wittek M, Stürmer M, Doerr HW et al.** Molecular assays for monitoring HIV infection and antiretroviral therapy. **Expert Rev Mol Diagn** 2007; **7:237-246.**
- 98. Zaba B et al.** HIV and mortality of mothers and children: evidence from cohort studies in Uganda, Tanzania and Malawi. **Epidemiology** 2005; **16(3):180-275.**

# ANNEXES

## **ANNEXES**

### **ANNEXE I**

#### **CLASSIFICATION OMS DE L'INFECTION à VIH**

L'OMS a défini un système de classification de l'infection et de la maladie à VIH. Chez l'adulte et l'adolescent, ce système comprend quatre stades cliniques :

##### **Stade clinique I**

1. Asymptomatique
2. Lymphoadénopathie persistante généralisée (LPG)

Et/ou niveau de performance 1: Asymptomatique, activité normale

##### **Stade clinique II**

1. Perte de poids < 10%
2. Manifestations muco-cutanées mineures ( dermatite séborrhéique, prurigo, onychomycoses, ulcérations orales récurrentes, kéilite angulaire)
3. Herpes Zoster au cours des 5 dernières années
4. Infections récurrentes des voies respiratoires supérieures ( ex : sinusite bactérienne)

Et/ ou niveau de performance 2 : symptomatique, activité normale

##### **Stade clinique III:**

1. Perte de poids supérieure 10%
2. Diarrhée chronique (> 1 mois) d'origine non déterminée
3. Fièvre d'origine non déterminée prolongée (> 1 mois), intermittente ou constante
4. Candidose orale
5. Leucoplasie orale chevelue
6. Tuberculose pulmonaire au cours de la dernière année
7. Infections bactériennes graves (exemple: pneumonies, pyomyosites)

Et/ou niveau de performance 3: alité, < 50% des jours au cours du dernier mois

#### **Stade clinique IV :**

1. Syndrome cachectique à VIH (définition du CDC Atlanta)
2. Pneumonies à *Pneumocystis carinii*
3. Toxoplasmose cérébrale
4. Cryptosporidiose avec diarrhée > 1 mois
5. Cryptococcose extra pulmonaire
6. Maladie à Cytomégalovirus (CMV) d'un organe autre que le foie, la rate ou les lymphonodes
7. Infection à *Herpes simplex* muco-cutanée (> 1 mois) ou v iscérale (n'importe quelle durée)
8. Leucoencéphalopathie multifocale progressive
9. Toutes mycoses end émiques disséminées ( exemple: histoplasmosse, coccidioidomycose)
10. Candidose de l 'œsophage, de la trachée, des bronches ou des poumons
11. Mycobactérioses atypiques disséminées
12. Septicémie à Salmonelle non typhi
13. Tuberculose extrapulmonaire
14. Lymphome
15. Sarcome de Kaposi
16. Encéphalopathie à VIH

Et/ou niveau de performance 4 : alité, supérieur 50% des jours au cours du dernier mois.

## ANNEXE II

### LES ETAPES DE LA RT-PCR ARN plasmatique (kit Biocentric)

Cette technique est utilisée pour l'analyse des virus à ARN comme le VIH. Afin d'amplifier l'ARN, une étape de transcription inverse ou « reverse transcription » (RT) préalable est nécessaire. Cette RT va consister à synthétiser le brin complémentaire (ADN<sub>c</sub>) de l'ARN à partir d'une enzyme à activité ADN polymérase ARN dépendante, la transcriptase inverse. Trois grandes étapes seront détaillées:

#### **- Première étape: l'extraction de l'ARN plasmatique (salle PCR1)**

Cette étape dure environ 1h 30 minutes à 2 heures pour 24 échantillons car c'est une étape manuelle. Le volume de plasma nécessaire est de 200µL et l'extraction se fait au moyen d'une procédure Qiagen (QIAamp® viral RNA minikit).

Ce kit d'extraction utilise les propriétés de liaison de la colonne de centrifugation QIAamp à base de silice pour isoler l'ARN viral des lysats des échantillons en présence de réactifs de dénaturation. Ces échantillons sont lysés sous l'action de réactifs spécialement formulés pour séparer les particules virales, libérer les acides nucléiques et protéger l'ARN de la digestion par les nucléases. Les produits résultant de l'analyse sont transférés dans les colonnes de centrifugation QIAamp pour lier les acides nucléiques. Une fois liés dans la matrice de la colonne, les acides nucléiques sont purifiés à l'aide des tampons de lavage pour éliminer les agents contaminants qui inhibent la réaction de polymérisation en chaîne (PCR). Les acides nucléiques purifiés sont élués avec de l'eau sans RNase (tampon AVE) par centrifugation de la colonne.

#### **- Deuxième étape : préparation et dépôt du standard et du mélange réactionnel) (salle sérologie virale)**

##### ➤ Préparation du standard

Le kit « Generic HIV Charge Virale » que nous avons utilisé inclut un standard VIH de charge virale à  $5 \times 10^6$  copies/ml. L'extrait du standard est utilisé pour faire des dilutions en cascade de 10 en 10 dans de l'eau de qualité

biomoléculaire jusqu'à l'obtention de la gamme de 5 points :  $5 \times 10^6$ ,  $5 \times 10^5$ ,  $5 \times 10^4$ ,  $5 \times 10^3$ , et  $5 \times 10^2$ .

➤ **Préparation du Mix**

La quantité de Mix ( mélange réactionnel) à préparer est déterminée en fonction du nombre d'échantillons à tester (y compris les standards). Cette étape est effectuée dans une salle propre où l'ADN et l'ARN n'ont pas été manipulés afin d'éviter les contaminations.

Le Mix est préparé en faisant un mélange réactionnel comprenant :

- l' amorce A
- l' amorce B
- la sonde C
- la Réaction Mix 2x
- l'eau de qualité biomoléculaire
- le Mix SuperScript™III RT/ Platinum® Taq

➤ **Dépôt du Mix sur la microplaque**

Dans chaque puits de la microplaque, il est déposé  $15 \mu\text{L}$  du mélange réactionnel

➤ **Addition de l'extrait d'ARN au mélange réactionnel**

Ce mélange est effectué dans la troisième salle, la salle d'amplification/détection. Dix ( 10)  $\mu\text{L}$  de chaque extrait d'acides nucléiques des échantillons sont déposés au niveau des puits; ce qui correspond à  $25 \mu\text{L}$  de volume total comprenant: les amorces, la sonde, le Mix, la Taq polymérase, l'extrait d'ARN et l'eau de qualité biomoléculaire.

Sur la plaque, les 8 premiers puits sont occupés par les standards et de l'eau distillée.

**- Troisième Etape: étape d'amplification/ détection**

Cette étape utilise un thermocycleur, l'ABIPRISM 7000 de 96 puits couplé à un ordinateur. La PCR quantitative en temps réel a pour avantage d'associer la



détection et l'amplification de manière simultanée ; la détection de la fluorescence engendrée pendant l'amplification est effectuée grâce au système de détection intégré. Au cours du processus d'amplification, l'ARN viral est d'abord transcrit en ADN puis cet ADN généré est amplifié et détecté grâce à l'émission d'un signal de fluorescence. Un cycle d'amplification comprend trois étapes :

**L'étape de dénaturation** qui correspond à la rupture des liaisons entre les bases par une haute température (95°C) séparant alors les deux brins d'ADN.

**L'étape d'hybridation** : en se plaçant dans des conditions de renaturation de l'ADN par diminution progressive de la température (à 60°C), les amorces oligonucléotidiques viennent s'hybrider sur leurs séquences complémentaires. En effet ces amorces sont de petits brins d'ADN d'environ 20 bases capable de s'hybrider de façon spécifique grâce à la complémentarité des bases sur le brin d'ADN ou sur son brin complémentaire. Cette étape d'hybridation est pratiquement instantanée et dure une minute.

La spécificité de la PCR repose sur la qualité de cette hybridation amorce/séquence cible.

**L'étape d'élongation** : au cours du premier cycle, les amorces ainsi hybridées servent d'amorce à une polymérase qui va recopier chacun des deux brins initiaux. L'enzyme utilisée est une ADN polymérase thermorésistante appelée Taq polymérase. À partir de l'amorce, les nucléotides présents en large excès dans le milieu sont ajoutés successivement par la Taq polymérase au brin d'ADN en extension. Le brin néosynthétisé s'allonge dans le sens 5'→3'. Chaque nouvelle base mise en place étant complémentaire de la base correspondante de la matrice. On assiste donc à la synthèse d'une séquence exactement complémentaire de la base correspondante de la matrice.

La détection est basée sur une technique d'hybridation par une sonde d'hydrolyse. La sonde est un fragment oligonucléotidique marqué par deux groupements fluorophores à ses extrémités 5' par le Reporter (Reporter : R) et 3' par le Quencher (Quencher : Q). De par sa proximité, le Quencher absorbe la fluorescence du Reporter. Au cours de la polymérisation, l'activité 5'→3' de la Taq polymérase dégrade la sonde. Le reporter n'étant plus attaché au Quencher, son

émission de fluorescence est augmentée. La dégradation de la sonde est proportionnelle à l'augmentation de la fluorescence du Reporter et proportionnelle au nombre de copies effectuées au cycle. Le cycle seuil (Ct ou threshold cycle en anglais) à partir duquel la fluorescence devient détectable est identifié et permet de calculer la quantité d'ADN (ou d'ARN) présent dans le milieu réactionnel.

La gamme d'échantillons standards calibrés permet de tracer une droite semi logarithme du cycle seuil (Ct) en fonction de Log [quantité de virus]. La charge virale de chaque échantillon testé est obtenue en extrapolant de cette droite la charge virale correspondant à la valeur Ct de l'échantillon.

## ANNEXE III

### FICHE DE COLLECTE

#### I. Caractéristiques des mères

##### I.1) Caractéristiques épidémiologiques

- Age \_\_\_\_\_
- Occupation \_\_\_\_\_
- Niveau d'instruction \_\_\_\_\_
- Statut matrimonial \_\_\_\_\_
- Age gestationnel à l'inclusion \_\_\_\_\_
- Mode d'accouchement
  - Voie basse \\_ /
  - Césarienne programmée \\_ /
  - Césarienne d'urgence \\_ /

##### I.2) Caractéristiques cliniques

Stades O MS à l'initiation du traitement	Stade I	Stade II	Stade III	Stade IV
Pourcentages				

##### I.3) Caractéristiques biologiques

	A l'initiation du traitement (M0)	A l'accouchement (M2)	6 mois après l'accouchement (M8)	12 mois après le traitement (M14)
Taux de lymphocytes T CD4 <sup>+</sup> / mm <sup>3</sup>				
Charge virale ARN (log <sub>10</sub> copies/ml)				

#### **I.4) Traitements ARV**

- Date de début du traitement.....
- Protocole thérapeutique .....
- Effets indésirables            oui \\_ /            non \\_ /  
    Si oui précisez.....
  
- Changement de traitement            oui \\_ /            non \\_ /
- Autres traitements.....

#### **I.5) Suivi de la femme**

- Perdue de vue            oui \\_ /            non \\_ /
- Suivi régulier            oui \\_ /            non \\_ /
- Décédée            oui \\_ /            non \\_ /  
    Si oui cause de décès.....

#### **II. Caractéristiques du nouveau-né**

- Identification.....
- Sexe            M \\_ /            F \\_ /
- Etat vital de l'enfant à la naissance  
    Vivant  
    Mort-né
- Type d'allaitement  
    Allaitement maternel \\_ /  
    Allaitement artificiel \\_ /  
    Allaitement mixte \\_ /
- Traitement ARV reçu par l'enfant à la naissance.....
- Résultat PCR  
    Positif \\_ /            négatif \\_ /

## TABLE DES MATIERES

<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>1</b>
<b>ENONCE DU PROBLEME.....</b>	<b>20</b>
<b>PREMIERE PARTIE : GENERALITES .....</b>	<b>23</b>
<b>1. Biologie du Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) .....</b>	<b>23</b>
1.1. Définition et classification du VIH.....	23
1.2. Structure du virus .....	23
1.2.1. L'enveloppe .....	24
1.2.2. La matrice .....	24
1.2.3. La capside .....	25
1.2.4. Le génome du virus.....	25
1.3. Les cellules cibles du VIH .....	28
1.4. Le cycle de réplication du VIH dans la cellule hôte.....	28
1.5. La variabilité génétique du VIH.....	31
1.6. La réponse immunitaire au VIH .....	32
1.6.1. La réponse humorale.....	32
1.6.2. La réponse cellulaire.....	32
<b>2. L'histoire naturelle de la maladie .....</b>	<b>33</b>
<b>3. Les modes de transmission du VIH .....</b>	<b>35</b>
3.1. La transmission sexuelle .....	35
3.2. La transmission par voie sanguine.....	35
3.3. La transmission verticale .....	35
<b>4. Diagnostic biologique du VIH .....</b>	<b>37</b>
4.1. Diagnostic direct .....	37
4.1.1. Détection de l'antigène p24 .....	37
4.1.2. Isolement du VIH en culture cellulaire .....	37
4.1.3. Détection des acides nucléiques viraux.....	38
4.2. Diagnostic indirect.....	38
4.2.1 Les tests de dépistage.....	38
4.2.2. Les tests de confirmation .....	39
<b>5. Les Traitements antirétroviraux .....</b>	<b>41</b>
5.1. Buts et indications du traitement antirétroviral.....	41
5.2. Classification et mécanisme d'action des antirétroviraux.....	41
5.2.1. Les inhibiteurs de la transcriptase inverse .....	42

5.2.2. Les inhibiteurs de protéase (IP) .....	42
5.2.3. Les inhibiteurs d'entrée .....	43
<b>5.2.4. Les inhibiteurs de l'intégrase.....</b>	<b>43</b>
<b>6. Surveillance de l'efficacité du traitement antirétroviral.....</b>	<b>48</b>
6.1. Mesure du taux de lymphocytes CD4 <sup>+</sup> .....	48
6.2. Evaluation de la réplication virale.....	49
6.2.1. Les techniques moléculaires.....	50
6.2.2. Les techniques non moléculaires.....	52
<b>DEUXIEME PARTIE : NOTRE ETUDE .....</b>	<b>56</b>
<b>1. Objectifs .....</b>	<b>56</b>
1.1. Objectif général .....	56
1.2. Objectifs spécifiques .....	56
<b>2. Méthodologie .....</b>	<b>58</b>
2.1. Type d'étude et période d'étude .....	58
2.2. Cadre de l'étude .....	58
2.2.1. La ville de Bobo-Dioulasso .....	58
2.2.2. Le Centre Muraz (CM).....	59
2.3. La population d'étude.....	60
<b>2.4. Matériel et Méthodes.....</b>	<b>63</b>
2.4.1. Les prélèvements sanguins.....	63
2.4.2. Mesure de l'ARN VIH-1 plasmatique .....	63
<b>2.4.2.1. Matériel .....</b>	<b>63</b>
<b>2.4.2.2. Technique .....</b>	<b>65</b>
2.4.3. Mesure des lymphocytes T CD4 <sup>+</sup> .....	67
<b>2.4.3.1 Matériel .....</b>	<b>67</b>
<b>2.4.3.2. Technique .....</b>	<b>68</b>
2.5. Analyses statistiques.....	68
<b>3. Considérations éthiques.....</b>	<b>69</b>
<b>4. Résultats .....</b>	<b>71</b>
4.1. Résultats obtenus chez les mères.....	71
4.1.1. Caractéristiques épidémiologiques .....	71
4.1.1.1. Répartition des femmes selon l'âge .....	71
4.1.1.2. Répartition des femmes selon l'âge gestationnel à l'inclusion .....	71
4.1.1.3. Répartition des femmes selon leur niveau d'instruction .....	72
4.1.1.4. Répartition des femmes selon leur occupation.....	72

4.1.1.5. Répartition des femmes selon leur statut matrimonial .....	73
4.1.1.6. Mode d'accouchement.....	73
4.1.2. Caractéristiques cliniques.....	74
4.1.2.1. Les stades cliniques .....	74
4.1.2.2. Mortalité des mères .....	74
4.1.3. Caractéristiques thérapeutiques .....	74
4.1.4. Caractéristiques biologiques .....	75
4.1.4.1. Cinétique de l'ARN VIH-1 plasmatique.....	76
4.1.4.2. Cinétique des CD4 <sup>+</sup> .....	78
4.1.4.3. Comparaison de l'évolution de l'ARN VIH-1 plasmatique et des CD4 <sup>+</sup> à M14 .....	79
4.2. Résultats obtenus chez les nouveaux-nés .....	81
4.2.1. Etat vital à la naissance.....	81
4.2.2. Répartition des enfants selon le sexe .....	81
4.2.3. Traitement antirétroviral reçu à la naissance.....	81
4.2.4. Type d'allaitement.....	81
4.2.5. Taux de transmission mère-enfant du VIH .....	82
<b>5. Discussions/Commentaires .....</b>	<b>84</b>
5.1. Limites de l'étude .....	84
5.2. Caractéristiques épidémiologiques des mères .....	84
5.3. Caractéristiques cliniques .....	86
5.4. Caractéristiques thérapeutiques .....	87
5.5. Résultats virologiques.....	88
5.6. Résultats immunologiques .....	90
5.7. Analyse comparative des résultats CD4 <sup>+</sup> /Charge virale ARN plasmatique.....	92
5.8. Caractéristiques des nouveaux-nés .....	92
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>96</b>
<b>SUGGESTIONS .....</b>	<b>98</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....</b>	<b>100</b>

## **LISTE DES FIGURES**

Figure 1 : Structure du VIH.....	24
Figure 2 : Organisation génétique du VIH .....	27
Figure 3 : Cycle de réplication du VIH .....	29
Figure 4 : Histoire naturelle de l'infection par le VIH .....	34
Figure 5 : Kit "Generic HIV Charge Virale" .....	65
Figure 6 : Principe de la PCR en temps réel associée à la chimie Taq Man ..	66
Figure 7 : Appareil de mesure des lymphocytes T CD4 <sup>+</sup> FACSCount®.....	67
Figure 8 : Répartition des femmes selon les tranches d'âge.....	71
Figure 9 : Répartition des mères en fonction de leur niveau d'instruction.....	72
Figure 10 : Répartition des femmes selon leur occupation .....	72
Figure 11 : Répartition des femmes selon leur statut matrimonial .....	73
Figure 12 : Répartition des mères en fonction de leur stade clinique .....	74
Figure 13 : Décroissance moyenne de l'ARN VIH-1 plasmatique .....	76
Figure 14 : Pourcentage des mères à ARN VIH-1 plasmatique indétectable .	77
Figure 15 : Evolution moyenne des CD4 <sup>+</sup> .....	78
Figure 16 : Gain moyen des CD4 <sup>+</sup> .....	79
Figure 17 : Répartition des enfants selon le sexe .....	81



## **LISTE DES TABLEAUX**

<b>Tableau I: Bref récapitulatif des gènes de régulation et leurs rôles .....</b>	<b>27</b>
<b>Tableau II: Principaux facteurs de risques de la TME du VIH en dehors des aspects thérapeutiques.....</b>	<b>36</b>
<b>Tableau III: Quelques médicaments antirétroviraux.....</b>	<b>44</b>
<b>Tableau IV : Schéma thérapeutique de première ligne recommandé au Burkina Faso .....</b>	<b>45</b>
<b>Tableau V : Principaux effets secondaires des ARV .....</b>	<b>47</b>
<b>Tableau VI: Valeurs de base des CD4<sup>+</sup> et de l'ARN VIH-1 plasmatique à l'inclusion.....</b>	<b>75</b>
<b>Tableau VII: Evolution immunologique et virologique à M14 (n=39).....</b>	<b>79</b>

## Résumé

Les paramètres virologiques et immunologiques constituent les marqueurs d'efficacité du traitement antirétroviral. Ces marqueurs constituent alors un maillon important pour le suivi des personnes séropositives et pour la prévention de la transmission mère-enfant du VIH.

Pour comprendre l'évolution des CD4<sup>+</sup> et de la charge virale ARN plasmatique au cours du traitement antirétroviral, nous avons effectué une étude au sein d'un essai clinique avec extraction des données de la base de suivi de femmes enceintes infectées par le VIH-1 de l'essai Kesho bora. Les femmes retenues avaient un taux de CD4<sup>+</sup> < 200/mm<sup>3</sup>, étaient sous trithérapie à base de Zidovudine, Lamivudine et Névirapine.

Pendant la période d'étude, 46 gestantes ont été recensées avec une moyenne d'âge de 29,4±4,1 ans. La catégorie socioprofessionnelle la plus représentée était les femmes au foyer avec 63%. Les femmes au stade clinique II de l'OMS ont été les plus représentées avec 43,5% suivies de celles au stade clinique III avec 26,1% puis celles aux stades cliniques IV et I avec respectivement 17,4% et 13%.

Au total, six femmes ont changé de traitement pour anémie et neutropénie dues à la zidovudine et une femme pour éruptions cutanées dues à la névirapine. Nous avons noté une réduction de 2,73 log<sub>10</sub> copies/ml de la charge virale ARN plasmatique lors des deux premiers mois de traitement et cette réduction est restée stable entre M2 et M14 (2,73 à 2,75 log<sub>10</sub> copies/ml). A M2, 75,6% des femmes avaient une charge virale ARN plasmatique < à 300 copies/ml et ce pourcentage a atteint 91% et 90% respectivement à M8 et M14.

Au cours de l'étude, une femme est décédée des suites d'une méningite bactérienne aigüe après 12 mois de suivi.

Quarante cinq naissances vivantes et un mort né ont été enregistrés, vingt neuf enfants ont été allaités au sein maternel et seize ont été nourris par un

lait de remplacement. Aucun enfant n'a été testé positif au VIH-1 à la naissance, par contre un des enfants a été contaminé entre 3 et 6 mois de vie par le lait maternel.

Ces résultats suggèrent que lorsque la réplication virale et les CD4<sup>+</sup> sont efficacement contrôlés, cela permet de réduire le taux de mortalité lié au VIH et la transmission mère-enfant du VIH.

Mots clés : VIH, CVR, ARN plasmatique, CD4, Zidovudine-Lamivudine-Névirapine, TME, Kesho Bora Bobo Dioulasso.

# SERMENT DE GALIEN

# 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 et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

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

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

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