

REPUBLIQUE DE COTE D'IVOIRE

Union- Discipline- Travail

**MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE**

UNIVERSITE FELIX HOUPHOUET BOIGNY



UFR DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

Année : 2012-2013

N°1589/13

THESE

**Présentée en vue de l'obtention du
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Par

M. NDRI KOUAKOU JEAN-CLAUDE

**OBSERVANCE DU TRAITEMENT
ANTIRETROVIRAL AU CENTRE MEDICO-SOCIAL
WALE DE YAMOISSOUKRO**

Soutenue publiquement le 21 Octobre 2013

Composition du jury

Président : Monsieur KOUADIO KOUAKOU LUC, Professeur titulaire

Directeur : Monsieur OGA AGBAYA SERGE, Professeur Agrégé

Asseseurs : Monsieur OUATTARA MAHAMA, Professeur Agrégé

: Monsieur AHIBO HUGUES, Professeur Agrégé

SOMMAIRE

	Pages
LISTE DES ABREVIATIONS.....	2
LISTE DES FIGURES.....	4
LISTE DES TABLEAUX.....	5
INTRODUCTION.....	7
PREMIERE PARTIE : GENERALITES.....	10
I-INFECTION A VIH/SIDA.....	12
I-1-Epidémiologie.....	12
I-2-Histoire naturelle.....	16
I-3-Diagnostic.....	18
I-4-Traitement.....	30
I-5-Prévention.....	43
II-LA MACROCYTOSE.....	45
II-1-Introduction.....	46
II-2-Mécanismes de développement et causes.....	46
III-OBSERVANCE THERAPEUTIQUE.....	47
II-1-Définition et importance.....	47
II-2-Méthodes de mesure de l'observance.....	48
II-3-Infection à VIH et observance du traitement antirétroviral.....	50
IV-PROGRAMME NATIONAL DE PRISE EN CHARGE DES PVVIH.....	51
1. Principes directeurs.....	51
2. Objectifs du programme.....	51
3. Organigramme et missions.....	52
4. Organisation de la prise en charge médicale.....	52
DEUXIEME PARTIE : ETUDE EXPERIMENTALE.....	55
CHAPITRE I : MATERIEL ET METHODES	56
CHAPITRE II : RESULTATS ET COMMENTAIRES.....	64
CHAPITRE III : DISCUSSION.....	87
CONCLUSION.....	98

RECOMMANDATIONS.....100

REFERENCES.....103

ANNEXES.....114

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN	: Acide Désoxyribo-Nucléique
ARN	: Acide Ribo-Nucléique
ARV	: Antirétroviraux
CCR 5	: Chemokine receptor type 5
CD4	: Cluster Differentiation
CDC	: Center for Disease Control
CMS	: Centre Medico Social
ELISA	: Enzym Linked Immuno-Sorbent Assay
Gp	: Glycoprotéine
IN	: Intégrase
INRT	: Inhibiteurs Nucléotidiques de la Reverse Transcriptase
INNRT	: Inhibiteurs Non Nucléotidiques de la Reverse Transcriptase (Non Nuc)
IP	: Inhibiteurs de la protéase
LT	: Lymphocyte T
TI	: Transcriptase Inverse
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
ONUSIDA	: Organisation des Nations Unies pour la Lutte contre le VIH/SIDA
P	: Protéine
PBMC	: Peripheral Blood Mononuclear Cell
PCR	: Polymerase Chain Reaction
PVVIH	: Personne Vivant avec le VIH
PTME	: Prévention de la Transmission Mère-Enfant
TI	: Transcriptase Inverse
RT PCR	: Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction

SIDA : Syndrome d'Immunodéficience Acquis

SIMPLE 1 : Système d'Information et de Monitoring des Produits Pharmaceutiques pour la
lutte contre les endémies et les épidémies

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

LISTE DES FIGURES

	Pages
Figure 1 : Prévalence de l'infection à VIH/sida par sexe et par groupe d'âge en Cote d'Ivoire en 2008.....	16
Figure 2 : Histoire naturelle de l'infection à VIH chez l'adulte en Afrique subsaharienne.....	18
Figure 3 : Algorithme standard de diagnostic de l'infection à VIH en Côte d'Ivoire.....	30
Figure 4 : Cibles actuelles des antirétroviraux.....	35
Figure 5 : répartition des patients selon le sexe et l'âge.....	66
Figure 6 : répartition des patients selon l'activité.....	67
Figure 7 : répartition des patients selon le type de VIH	69
Figure 8 : répartition des patients selon le taux de CD4.....	71
Figure 9 : Répartition des patients selon la durée (mois) de rupture au renouvellement des ordonnances.....	75
Figure 10 : Répartition des patients selon la détection de la macrocytose sous zidovudine et stavudine.....	78

LISTE DES TABLEAUX

	Pages
Tableau I : Risque d'apparition des événements cliniques selon le taux de CD4.....	19
Tableau II : Classification CDC de l'infection VIH pour les adultes (révision CDC 1993).....	20
Tableau III : répartition des patients selon le sexe.....	66
Tableau IV : répartition des patients selon le niveau d'étude.....	67
Tableau V : répartition des patients selon la profession.....	68
Tableau VI : répartition des patients selon le stade d'infection à M0.....	69
Tableau VII : Répartition des patients selon le VGM à M0.....	70
Tableau VIII : Répartition des patients selon le régime thérapeutique et la présence de zidovudine ou stavudine.....	72
Tableau IX : répartition des patients selon le nombre de prise de médicament/jour.....	73
Tableau X : répartition des patients selon la formulation pharmaceutique.....	73
Tableau XI : Répartition des patients selon la durée de suivi du traitement.....	74
Tableau XII : observance selon le renouvellement des ordonnances médicales des patients.....	76
Tableau XIII : Fréquence de détection de la macrocytose au cours du suivi.....	76
Tableau XIV : appréciation de la macrocytose sous zidovudine /stavudine.....	77
Tableau XV : répartition de l'observance au traitement en fonction du sexe.....	79
Tableau XVI : répartition de l'Observance au traitement en fonction de l'âge.....	79
Tableau XVII : répartition de l'observance au traitement en fonction du niveau d'instruction.....	80
Tableau XVIII : répartition de l'observance au traitement en fonction de l'activité.....	80
Tableau XIX : répartition de l'observance au traitement en fonction du taux de CD4 initial.....	81

Tableau XX	: répartition de l'Observance au traitement en fonction du stade d'infection.....	88
Tableau XXI	: répartition de l'observance au traitement en fonction du régime thérapeutique.....	82
Tableau XXII	: répartition de l'observance au traitement en fonction du nombre de prises quotidiennes des médicaments.....	83
Tableau XXIII	: répartition de l'observance au traitement en fonction de la durée du traitement.....	84
Tableau XXIV	: répartition de l'observance au traitement en fonction du sexe.....	85
Tableau XXV	: répartition de l'observance au traitement en fonction de l'âge.....	82
Tableau XXVI	: répartition de l'observance au traitement en fonction du niveau d'instruction.....	86
Tableau XXVII	: répartition de l'observance au traitement en fonction de l'activité.....	86
Tableau XXVIII	: répartition de l'observance au traitement en fonction du taux de CD4 initial.....	87
Tableau XXIX	: répartition de l'observance au traitement en fonction du stade d'infection.....	87
Tableau XXX	: répartition de l'observance au traitement en fonction du régime thérapeutique.....	88
Tableau XXXI	: répartition de l'observance au traitement en fonction du nombre de prise quotidienne des médicaments.....	88
Tableau XXXII	: répartition de l'observance au traitement en fonction de la durée du traitement.....	89
Tableau XXXIII	: Mesure de concordance entre les deux méthodes de mesure de l'observance.....	89

Introduction

L'infection à VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine) est devenue une maladie chronique avec l'accès des antirétroviraux et leur utilisation en combinaison thérapeutique sous forme de bithérapie puis trithérapie.

Afin d'obtenir une action optimale, d'un point de vue virologique et clinique, les médicaments antirétroviraux doivent être absorbés et métabolisés de façon correcte et stable pour atteindre et maintenir des concentrations plasmatiques et intracellulaires suffisantes pour inhiber le virus [90].

Une défaillance de l'absorption et/ou du métabolisme peut conduire à des concentrations infra-thérapeutiques incapables de bloquer la réplication du virus. La poursuite d'une réplication virale pendant un traitement insuffisant provoque invariablement une sélection de virus résistants pouvant compromettre le succès du traitement.

L'enjeu de la bonne observance dans le traitement antirétroviral est d'en préserver le potentiel thérapeutique actuel et futur. Or les schémas thérapeutiques sont parfois complexes. L'effet thérapeutique peut être compromis si le patient n'est pas suffisamment observant : prises non régulières, non respect des doses prescrites, non respect de l'horaire de prise et des prescriptions hygiéno-diététiques [12].

L'inobservance au traitement antirétroviral est considérée comme un problème majeur. Elle apparaît comme un phénomène dynamique qui dépend d'avantage des capacités d'adaptation du patient et de son entourage que des caractéristiques socio-économiques préétablies [22, 12,53].

Les croyances sont des déterminants majeurs du comportement. Le patient selon sa logique et ses croyances, pèse le pour et le contre, évalue puis décide de suivre ou non fidèlement le traitement qui lui est prescrit. Ainsi le système de croyances auxquelles il adhère pourrait être la cause d'une mauvaise observance [60].

La mesure de l'observance devient alors une composante importante dans la prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH, d'autant plus que les ressources sont rares.

De nombreuses faiblesses sont constatées au sein du circuit de prise en charge, touchant particulièrement le maillon pharmaceutique. La déficience de ce maillon nuit incontestablement à l'observance des patients infectés par le VIH et donc la qualité de prise en charge [46]. C'est pour répondre à ces besoins qu'a été mis en œuvre en Côte-d'Ivoire le projet **“Pharmaids-CI”** de l'UFR des sciences Pharmaceutiques et biologiques (**UFR-SPB**) de l'université de Cocody Abidjan en partenariat avec la fondation **“Elisabeth Glazer Pediatric Aids Foundation” (EGPAF)** qui a pour objectif de former des pharmaciens en vue de renforcer le système de santé à travers un exercice professionnel. C'est ainsi que nous nous sommes retrouvé au CMS Walè de Yamoussoukro qui est un centre qui assure la prise en charge globale des personnes vivant avec le VIH/SIDA.

L'objectif de l'étude était de déterminer l'observance des patients sous traitement antirétroviral de janvier 2009 à février 2011 au CMS Walè de Yamoussoukro.

Les objectifs spécifiques :

- Décrire les aspects thérapeutiques antirétroviraux des patients
- Estimer la proportion des patients observants
- Identifier les facteurs liés à l'observance au traitement antirétroviral.

Notre étude se déclinera en deux parties : une première partie consacrée à la revue de la littérature et une seconde partie à notre étude expérimentale.

PREMIERE PARTIE :
LES GENERALITES

L'histoire de l'infection à VIH remonte en 1981 à Los Angeles où **Gottlieb** est amené à observer une pneumocystose chez un sujet sans antécédents médicaux notables [40]. Cette affection était associée à un effondrement lymphocytaire TCD4. D'autres pathologies liées à un déficit immunitaire jusque là exceptionnelle seront répertoriées partout aux USA notamment le sarcome de Kaposi, la toxoplasmose cérébrale, les pneumonies à cytomégalovirus (CMV) et la pneumocystose chez les sujets jeunes de sexe masculin ayant pour trait commun l'homosexualité. Le CDC donne alors le nom de « **gay syndrome** » [40] à cette pathologie nouvelle qui prendra par la suite le nom de SIDA (Syndrome d'Immunodéficience Acquise).

C'est en 1983 que **Françoise Barré-Sinoussi et collaborateurs** de l'équipe de **Luc Montagnier**, à l'institut Pasteur de Paris, isolent, les premiers, le virus responsable du sida à partir de prélèvements ganglionnaires [71]. Ce nouveau rétrovirus sera appelé LAV (Lymphadenopathy Associated Virus). En 1984, l'équipe de **Gallo** isole à son tour, le virus et le baptisera HTLV III (Human T Lymphotropic Virus n°3). Dans le même temps, à San Francisco **Lévy** et son équipe isolent le virus sous le nom d'ARV (AIDS Related Virus) [58]. La confusion s'installe dans la littérature, du fait de la dénomination multiple du virus. Le terme de VIH 1 sera alors adopté par le comité de nomenclature international des virus. En fait l'existence de ce virus remonte à plusieurs décennies et l'infection s'est probablement propagée à bas bruit puisqu'un sérum de 1959, a été reconnu positif et il a été possible d'isoler rétrospectivement un VIH 1 à partir d'un prélèvement zaïrois de 1976 [71, 42].

En 1986 l'équipe de **Luc Montagnier** isole un virus apparenté au premier chez des malades ayant séjourné en Guinée Bissau, et présentant un sida. On lui donnera le nom de VIH2 [31].

I. L'INFECTION A VIH

I-1- Epidémiologie

I-1-1- Le sida dans le monde

Affection localisée lors de sa découverte aux USA, l'infection à VIH/sida touche actuellement toutes les contrées du monde réalisant une pandémie, avec cependant, une inégale répartition.

Malgré la mise au point d'une trithérapie antirétrovirale efficace, la pandémie du VIH/sida reste le défi infectieux le plus grave à relever en matière de santé publique d'autant plus que la vitesse de propagation est préoccupante. Selon les estimations de l'ONUSIDA (rapport 2012), par jour, plus de 7000 personnes sont infectées et 5700 personnes meurent du sida parce qu'elles ne bénéficient pas d'un accès correct aux services de prise en charge [75].

A la fin de l'année 2011, le nombre estimatif de nouvelles infections dans le monde s'élevait à 2,5 millions [2,2 – 2,8 millions] dont 330 000 enfants de moins de quinze ans. L'évolution du nombre de PVVIH dans le monde quant à elle s'est faite de façon croissante depuis le début de l'épidémie [75].

L'analyse par région montre qu'au cours de cette même année, l'épidémie s'est à peu près stabilisée dans les **Caraïbes**, en **Amérique latine**, au **Moyen Orient** et **Afrique du Nord**, en **Amérique du Nord** et en **Europe Occidentale** pendant que dans les autres régions elle ne fait que croître (**Asie de l'Est** où les nouveaux cas d'infection ont connu une augmentation d'environ 20%. En **Océanie** où ce nombre est passé de 38000 en 2001 à 53000 en 2011.

I-1-2- Le sida en Afrique

L'Afrique noire reste le continent le plus affecté par la pandémie. Pendant que la progression de l'épidémie tend à être maîtrisée dans les pays industrialisés, les pays pauvres d'Afrique et particulièrement la région subsaharienne continuent d'être décimés. Déjà en 2002, l'Afrique subsaharienne qui n'abritait qu'environ

13% de la population mondiale recensait 70% des 42 millions des adultes et enfants vivant avec le VIH/sida, soit une prévalence de 8,3% [45].

Actuellement, bien que les estimations récentes soient en baisse, la situation ne semble guère reluisante. En 2007, l'Afrique subsaharienne totalisait plus de trois quarts des décès dus au VIH/sida dans le monde. Plus des deux tiers des nouvelles infections y sont survenues. En outre, cette région à elle seule héberge plus des deux tiers des sujets infectés par le VIH [74].

La situation varie d'une sous-région à une autre, et au sein d'une même sous-région, d'un pays à un autre.

L'Afrique Australe par exemple continue d'être la sous région la plus affectée. Elle comptait à elle seule près du tiers de toutes les nouvelles infections à VIH et décès dus au sida dans le monde en 2007. Huit pays figurent parmi les plus atteints de cette sous région avec des valeurs de prévalence nationale chez l'adulte dépassant les 15 % en 2005 (**Afrique du Sud, Botswana, Lesotho, Mozambique, Namibie, Swaziland, Zambie et Zimbabwe**). La prévalence nationale la plus élevée au monde a été enregistrée au Swaziland (26 %) au cours de la même année(2005). Néanmoins une tendance à la baisse est observée dans certains pays comme le Zimbabwe où la prévalence chez les femmes en consultation prénatale (CPN) est passée de 26 % en 2002 à 18% en 2006.

Les épidémies en **Afrique de l'Est** connaissent quant à elles, une baisse dans l'ensemble avec une prévalence de moins de 7% en 2011.

En Afrique de l'Ouest, la plupart des pays a une prévalence de moins de 5 %. Dans l'ensemble, la population féminine est plus atteinte que celle des hommes, sauf au **Burkina Faso** où des prévalences similaires ont été constatées (1,9% pour les hommes contre 1,8% pour les femmes)

En résumé, le continent africain paie un lourd tribut à l'épidémie d'infection à VIH-SIDA même si la situation semble moins alarmante au niveau des pays d'Afrique du Nord. Mais qu'en est-il de la Côte d'Ivoire?

I-1-3- Le sida en Côte d'Ivoire

Les premiers cas de sida ont été diagnostiqués en 1985 au Service des Maladies Infectieuses et Tropicales (SMIT) du CHU de Treichville. Depuis cette date sa progression s'est faite de façon exponentielle à telle enseigne que notre pays s'est retrouvé au premier rang des pays ouest africains les plus touchés par la pandémie [75].

Selon les dernières enquêtes nationales, la prévalence qui était de 4,7 % en 2007 est passée à 3,4% en 2009. La tranche d'âges la plus active (15- 49 ans) est la plus atteinte avec un pic à 30-34 ans pour les femmes et 40- 44 ans pour les hommes. Les femmes sont plus atteintes (6,4%) que les hommes (2,9%) et ce quel que soit l'âge (**figure 1**) [26].

Le principal mode de contamination est hétérosexuel chez les adultes, favorisé en grande partie par les Infections Sexuellement Transmissibles (IST). En revanche, la transmission verticale au cours de la grossesse, de l'accouchement ou l'allaitement est prédominante chez les enfants infectés avant 10 à 12 ans.

Quoique touchant toutes les régions du pays, l'infection à VIH se répartit de façon inégale. La ville d'Abidjan (6,1%) et le Centre-Est (5,8%) sont les plus touchées contrairement à la région du Nord-est (1,7%).

Aussi, la prévalence est-elle plus élevée en zone urbaine qu'en zone rurale.

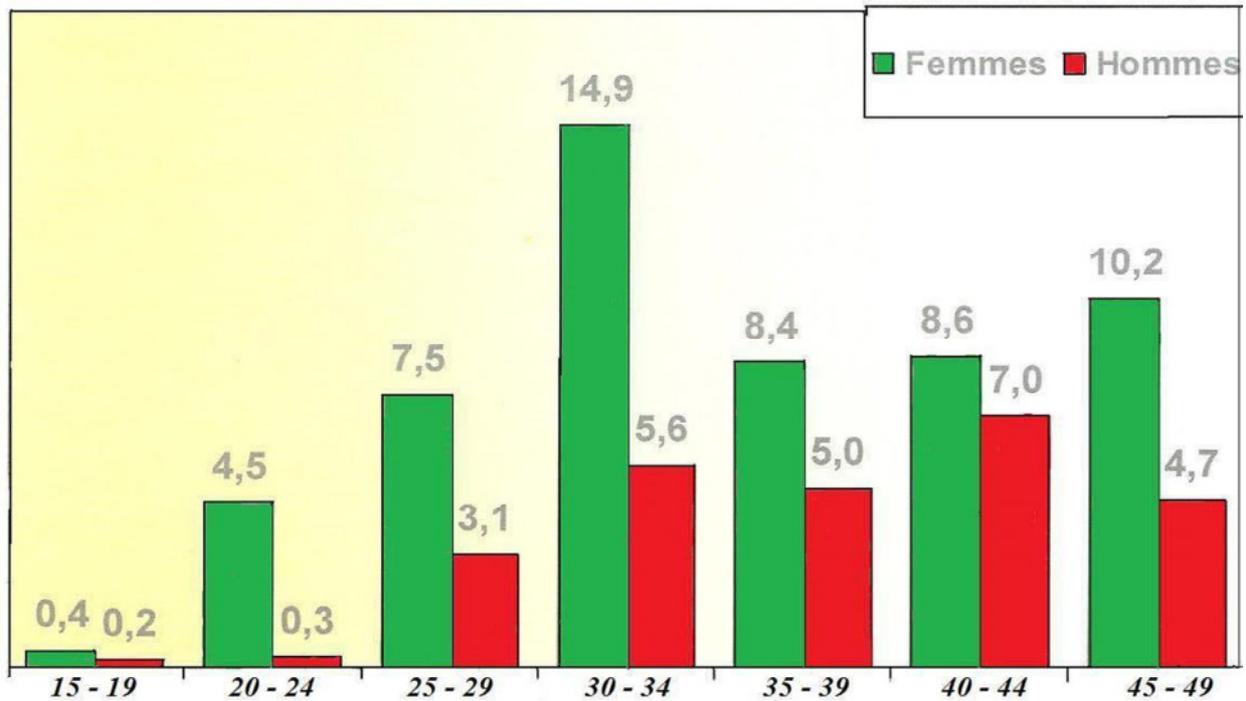


Figure 1 : Prévalence de l'infection à VIH/sida par sexe et par groupe d'âge en Cote d'Ivoire en 2008 [26].

I-2- Histoire naturelle

Entre le jour de l'infection et l'apparition des anticorps, il s'écoule un laps de temps qu'on appelle fenêtre sérologique. Durant cette période, les tests sérologiques n'arrivent pas à détecter la présence du virus.

I-2-1- La contamination [52]

Le virus pénètre dans l'organisme et gagne les ganglions lymphatiques où il va se multiplier essentiellement dans les lymphocytes CD4+. Au cours de cette phase qui peut durer jusqu'à 48 heures, il n'y a aucun signe clinique ou biologique permettant de faire le diagnostic.

I-2-2- la phase aigüe de primo-infection:

Elle est cliniquement symptomatique dans 30 à 50% et réalise un syndrome mononucléosique [54]. La biologie met en évidence une inversion de la formule leucocytaire, une hypertransaminasémie dans 50% des cas, une déplétion en lymphocytes CD4 [14]. L'antigène P24 et l'ARN viral sont détectables.

I-2-3-la phase d'infection chronique asymptomatique:

C'est la période de latence dont la durée est variable, de deux à dix ans, environ. A ce stade, la sérologie VIH est fortement positive mais la charge virale est faible ; avec un déclin progressif des lymphocytes CD4. **La figure 2** présente l'histoire naturelle de l'infection à VIH chez l'adulte en Afrique subsaharienne [84].

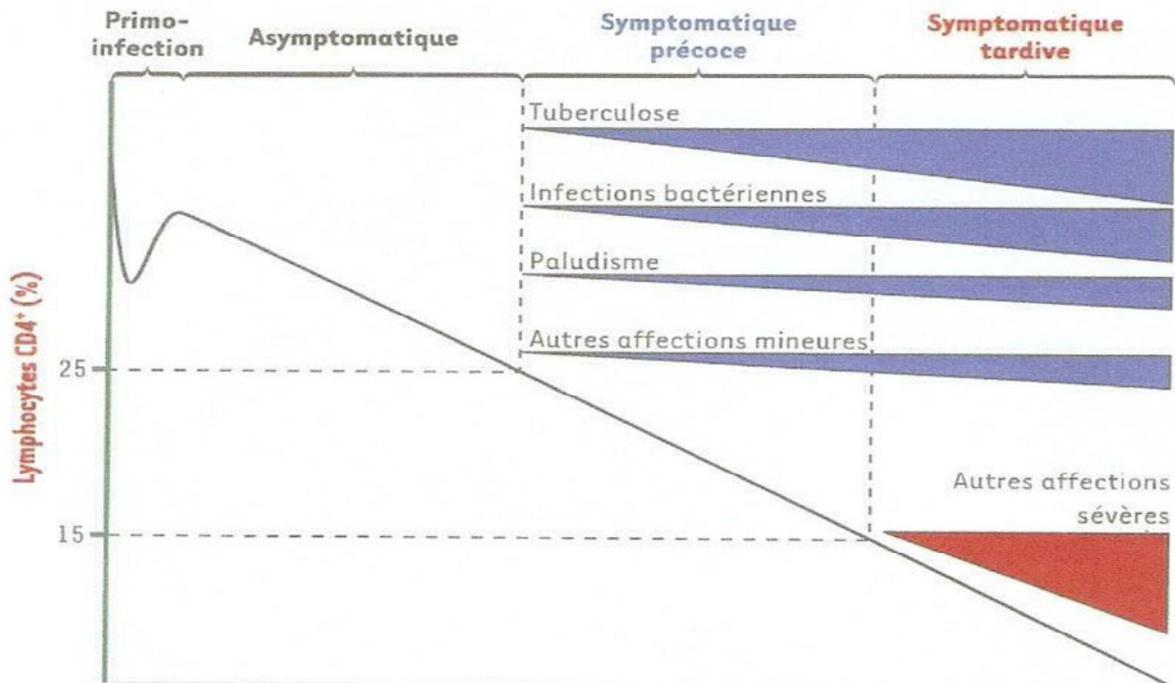


Figure 2: Histoire naturelle de l'infection à VIH chez l'adulte en Afrique subsaharienne [84]

Autres affections mineures : prurigo, candidose buccale, candidose vaginale, zona, diarrhée inexplicée, amaigrissement...

Autres affections sévères : isosporose, cryptosporidiose, toxoplasmose, cryptococcose, mycobacterioses atypiques, sarcome de Kaposi, infections invasives à CMV, syndrome cachectique, pneumocystose pulmonaire, candidose œsophagienne...

I-2-4- Le Syndrome de l'immunodéficience acquise ou SIDA

C'est le stade ultime et grave de l'infection à VIH, avec la survenue de tumeurs et de multiples affections opportunistes liées à la diminution du taux de CD4. **Le tableau I** montre le risque d'apparition des évènements cliniques selon le taux de CD4

Tableau I : Risque d'apparition des événements cliniques selon le taux de CD4/mm³ [57]

Taux de CD4/mm³	Manifestations
1200 –500	ASYMPTOMATIQUE
500 –200	candidose orale, Tuberculose, Sarcome de koposi
200 –150	Pneumocystose, herpès cutaneo-muqueux chronique, cryptosporidiose
100 –50	Candidose oesophagienne, toxoplasmose cérébrale, lymphomes, cancers
50 –0	Mycobactériose atypique, infection à CMV, cryptococcose

I-3- Diagnostic

I-3-1- Diagnostic clinique [36]

Le polymorphisme clinique et évolutif de l'infection à VIH/SIDA est à la base de plusieurs classifications qui définissent des critères diagnostiques. Les plus utilisées sont celles du CDC et de l'OMS.

Tableau II: Classification CDC de l'infection VIH pour les adolescents et les adultes (révision CDC 1993) [57]

Nombre de CD4/mm ³	Catégorie A	Catégorie B	Catégorie C
	. Asymptomatique . Primo-infection . Lymphadénopathie	. Symptomatique . Sans critère A ou C	. Sida
≥ 500	A ₁	B ₁	C ₁
200-499	A ₂	B ₂	C ₂
<200	A ₃	B ₃	C ₃

CLASSIFICATION CDC 1993

La classification CDC (*Center for Disease Control and Prévention*) modifiée en 1993 est présentée par le tableau II où les catégories sont décrites dans **l'annexe III**.

Les dernières recommandations du rapport Yeni 2008 sont les suivantes :

-Chez les patients symptomatiques (infections opportunistes majeures, autres infections de la catégorie C ou symptômes marqués ou récidivants de la catégorie B) ou ayant moins de 200 CD4/ mm³, il est recommandé de débiter un traitement antirétroviral sans délai en tenant compte du traitement de l'infection opportuniste et des interactions éventuelles.

-Chez les patients asymptomatiques, il est recommandé de débiter un traitement antirétroviral dès que le taux de CD4 atteint 350/mm³ et de ne différer que s'il existe des arguments individuels pour cela, en particulier si le patient exprime qu'il n'est pas prêt.

-Chez les patients asymptomatiques ayant un nombre de CD4 supérieur à 350/ mm³, l'introduction d'un traitement antirétroviral peut s'envisager dans certaines circonstances, en particulier lorsque la charge virale plasmatique est supérieure à 100 000 copies/ml, lorsque la baisse de CD4 est rapide ou lorsque

le pourcentage de CD4 est inférieur à 15%, ou en cas de co-infection VHC ou VHB, en cas de néphropathie liée au VIH, chez des sujets de plus de 50 ans, ou avec des facteurs de risque cardiovasculaire.

I-3-2- Diagnostic biologique

I-3-2.1 Diagnostic direct

Le diagnostic biologique direct repose sur la détection du virus lui-même ou de certains de ces composants. Plusieurs tests de diagnostic sont identifiés :

- ***l'antigénémie p24***

L'antigène p24 est un marqueur précoce de l'infection à VIH. Sa présence est non permanente. Sa détection peut être réalisée par un test ELISA sandwich.

Lors de la primo-infection, un pic d'antigénémie précède la séroconversion d'environ une à deux semaines [11]. Son intérêt, certain dans le diagnostic précoce de l'infection [85;88], reste cependant discutable pour le suivi des personnes infectées comme alternative à la charge virale [18; 63, 83].

- ***isolement viral***

L'isolement du VIH-1 en culture cellulaire est une méthode longue, coûteuse, nécessitant des laboratoires de haut niveau de sécurité. L'isolement viral se fait à partir des cellules mononuclées sanguines du sujet infecté, grâce à l'adjonction de cellules mononuclées du sang périphérique ou Peripheral Blood Mononuclear Cell (PBMC) de donneurs qui servent de support pour la réplication virale. La réplication virale est détectée par l'apparition de l'antigène p24 et/ou d'une activité enzymatique de transcriptase inverse dans le milieu de culture. La recherche de virus par culture reste intéressante en cas de souches virales atypiques non reconnues par les techniques moléculaires.

- ***biologie moléculaire***

Les techniques de Biologie moléculaire permettent de mettre en évidence et de quantifier le matériel génétique du VIH, aussi bien l'acide ribonucléique (ARN)

des virus circulants que l'acide désoxyribonucléique (ADN) pro-viral intégré dans la cellule hôte.

Ces techniques passent par une amplification du matériel génétique (PCR) avec une détection des amplicons par des sondes marquées. Ainsi, les principales techniques utilisées sont la technique RT-PCR, la technique ADN branché (bDNA) et la technique NASBA [82].

Les méthodes de biologie moléculaire sont utilisées en pratique courante pour le dépistage de l'infection pédiatrique à VIH ou encore pour la mesure de la charge virale chez les patients vivant avec le VIH en vue de l'instauration ou de la surveillance du traitement antirétroviral. Enfin, la biologie moléculaire est une des étapes de la détermination des sous-types ou génotypes de VIH. Elle est aussi importante pour l'étude des résistances aux antirétroviraux [82].

I-3-2-2-Diagnostic indirect ou sérologique de l'infection à VIH [11]

Le diagnostic indirect du VIH repose sur la détection des anticorps. Deux méthodes très souvent utilisées sont de haute fiabilité : l'ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay ou test immuno-enzymatique) et les tests rapides de détection des anticorps anti-VIH.

I-3-2-2-1-ELISA ou Test immuno-enzymatique

Il y a cinq méthodes ELISA :

- Le test ELISA indirect ;
- Le test ELISA de compétition ;
- Le test ELISA sandwich ;
- Le test ELISA d'immunocapture des anticorps ;
- Le test ELISA combiné antigènes/anticorps.

Depuis 1985, quatre générations de tests ont été développées

➤ **Tests de 1^{ère} génération**

Ils utilisaient comme antigène pour la réaction un lysat de cellule infectées constituées d'un mélange de protéines virales et cellulaires. Ces tests donnaient de nombreux faux positifs et une détection tardive de la séroconversion anti-VIH.

➤ **Tests de 2^{ème} génération**

Ces tests ont considérablement amélioré la sensibilité et la spécificité des réactions par l'utilisation comme antigène de protéines obtenues par recombinaison génétique ou de peptides synthétiques. Le délai de détection de la séroconversion a été raccourci de plus de 10 jours par rapport aux tests précédents. Cependant, comme ce test utilise des IgG marquées pour la révélation des anticorps, il ne pouvait pas détecter les anticorps anti-VIH de classe IgM qui sont les premiers anticorps produits. Cela allonge le délai de détection de la séroconversion et donne une sensibilité insuffisante.

➤ **Tests de 3^{ème} génération**

Dans ces tests, l'utilisation d'un conjugué antigène du VIH marqué, permet de détecter toutes classes d'immunoglobulines anti-VIH. Cela raccourcit de 5 jours, le délai de détection de la séroconversion (par rapport aux tests de 2^{ème} génération). Ces tests de 3^{ème} génération sont les plus utilisés actuellement.

➤ **Tests de 4^{ème} génération**

Ils combinent la détection de l'anticorps anti-VIH et de l'antigène p24 viral. Un résultat positif peut signifier la présence de l'antigène p24 seul ou associé à l'anticorps.

Ces tests ont le grand avantage de détecter l'infection 5 jours avant l'apparition des premiers anticorps de classe IgM. Ils sont particulièrement utiles lors de la

primo-infection sans signes cliniques, car on ne pense pas alors à rechercher l'antigène p24.

I-3-2-2-2-Les tests rapides

On définit comme des tests permettant de détecter les anticorps anti-VIH en moins de 30 minutes. D'utilisation facile, ils sont réalisés avec les mêmes antigènes que ceux utilisés pour produire les tests ELISA. Il y a plusieurs types de tests rapides :

- **Les systèmes de filtration** : ils ont l'inconvénient de nécessiter plusieurs étapes.
- **Les tests d'agglutination** : d'utilisation facile mais ils nécessitent la lecture par une personne expérimentée pour l'obtention d'une spécificité et d'une sensibilité élevées.
- **Tests à flux capillaire** : ce sont des bandelettes d'utilisation facile dont la lecture est rapide. Elle se fait par rapport à une bande témoins qui, elle aussi, doit se colorer pour que le résultat soit acceptable.

Les tests rapides de deuxième génération, actuellement disponibles, nécessitent peu ou pas d'équipement. On peut les réaliser avec du plasma, du sérum et même à partir du sang total prélevé par piqûre au doigt. La spécificité et la sensibilité sont similaires à celles de l'ELISA, ils détectent les mêmes types d'anticorps (anti VIH-1 M et O, anti- VIH-2) avec des résultats pouvant être obtenus en deux ou en trois minutes. L'interprétation des résultats est la même que celle de l'ELISA classique. Par ailleurs, ces tests permettent la mise en œuvre de la stratégie OMS de dépistage du VIH.

I-3-2-2-3-Les tests de confirmation

L'existence de résultats de recherche d'anticorps anti-VIH faussement positifs et les conséquences qui en découlaient ont rendu nécessaire le développement de tests complémentaires plus spécifiques. Plusieurs tests peuvent être utilisés :

- Le western blot ;
- L'immunofluorescence indirecte ;
- L'immunoanalyse en ligne ;
- La radio- immunoprécipitation.

I-3-2-2-3-1- le western blot

C'est le plus répandu et le plus utilisé des tests de confirmation. On peut l'assimiler à un ELISA réalisé sur une bandelette contenant toutes les protéines constitutives du VIH, et un contrôle interne qui permet de s'assurer de la bonne exécution de la réaction. Il y a le western blot pour anti-VIH-1, pour anti- VIH-2 et celui qui peut détecter les deux types d'anticorps sur la même bande.

Son principe consiste à faire réagir les anticorps anti-VIH sériques avec toutes les protéines du virus. On considère le test positif lorsqu'on a une réactivité vis-à-vis de deux protéines env, plus une protéine gag, ou une protéine Pol.

I-3-2-2-3-2- l'immunofluorescence indirecte

Cette technique est facile à réaliser, cependant elle nécessite un microscope à fluorescence et au personnel entraîné à la lecture de la fluorescence. A la différence du western blot, elle permet seulement de dire qu'il y a des anticorps anti- VIH.

I-3-2-2-3-3- l'immunoanalyse en ligne

Manipulée comme un western blot, cette méthode constitue une alternative moins onéreuse, permettant de valider et éventuellement de différencier les virus.

I-3-2-2-3-4- La radio- immunoprécipitation

Cette méthode d'utilisation peu courante est limitée à quelques laboratoires. Elle utilise un principe de marquage radioactif. Les cellules infectées sont mises en

culture en présence d'acides aminés radio marqués que le virus incorpore. Cette technique est très sensible et spécifique, mais elle ne peut être utilisée en routine.

I-3-2-2-3-5- La mesure de la réplication virale

L'acide nucléique du virus peut être mis en évidence dans ces deux formes : ARN ou ADN rétrotranscrit par la technique de détection de séquences nucléotidiques après amplification appelée PCR (Polymérase Chain Réaction ou Amplification en Chaîne par la polymérase).

I-3-3- Diagnostic biologique en Côte d'Ivoire

I-3-3-1- Préparation psychologique (counseling)

Elle débute depuis la première rencontre avec le patient, accompagne les soins et se poursuit durant sa vie.

Elle consiste en un dialogue entre soignant et patient, dans le but d'instaurer la confiance et la confidentialité pour son bon déroulement [13].

Elle comporte deux grandes phases importantes qui sont : le pré-test en prélude au test de dépistage et le post-test au cours duquel le résultat sera annoncé.

- **le pré-test** repose sur:

- l'évaluation des connaissances du patient sur le VIH,
- son consentement éclairé qui définit la notion de dépistage volontaire,
- la préparation du patient à gérer une éventuelle séropositivité,
- l'évaluation de l'impact du résultat positif sur la vie professionnelle et/ou sociale du patient,

- la garantie à respecter strictement la confidentialité.

- **le post-test**

C'est une étape délicate du fait des réactions variables des patients malgré la préparation psychologique préalable. C'est à ce niveau que le résultat du test est annoncé tout en s'assurant que le patient désire réellement le savoir. En cas de test négatif, des conseils et informations sur les moyens de prévention disponibles et efficaces lui seront donnés. Dans le cas contraire, les attitudes sont variables selon la personnalité, la profession, l'environnement familial du patient, et la qualité du pré-test.

I-3-3-2 - Techniques de diagnostic biologique utilisées

Ce sont des tests rapides qui sont : l'Abbott Determine HIV-1/2 et le SD Bioline HIV 1/2 3.0. Ces deux tests sont les plus répandus au niveau national [4, 89].

- **Abbott Determine HIV 1/2**

C'est un test immunologique à lecture visuelle qui permet de détecter les anticorps anti-VIH dans le sérum, le plasma ou le sang total.

La positivité du test est révélée par l'apparition d'une bande rouge en rapport avec la formation d'un complexe antigène-anticorps.

- **SD Bioline HIV 1/2 3.0**

C'est un test rapide, immunochromatographique qualitatif discriminant. Il détecte séparément les anticorps spécifiques au VIH-1 et au VIH-2 dans le sérum, plasma, et sang total humain.

Les tests de confirmation (western blot) ne sont disponibles qu'au niveau de certains laboratoires spécialisés.

I-3-3-3 - Algorithmes de diagnostic

Les algorithmes disponibles font appel à une combinaison des différents tests. Cependant, le choix d'une stratégie de dépistage, du test ou de la combinaison des tests les plus appropriés doit tenir compte de la prévalence de l'infection à VIH dans la population testée, de l'objectif du test, de la sensibilité et de la spécificité des tests. La sensibilité et la spécificité doivent répondre aux normes minimales c'est à dire sensibilité >99% et spécificité >95% [89].

Il existe au moins quatre différentes combinaisons potentielles d'algorithmes destinées au sérodiagnostic du VIH [73]:

- deux tests rapides dont un test sensible et un test spécifique,
- un test ELISA et un test rapide,
- deux tests ELISA en série ou en parallèle,
- un test ELISA et Western blot.

En général, les recommandations sont en faveur de l'utilisation de deux tests différents dont au moins un test ELISA pour le dépistage des anticorps anti-VIH [4,8]. Cependant, en cas de réaction positive ou discordante, un test de confirmation reste obligatoire pour poser le diagnostic définitif d'infection.

En Côte d'Ivoire, il existe l'algorithme des tests rapides en série standardisé au niveau national. C'est d'ailleurs le plus utilisé au niveau des Centres de Dépistage Volontaire (CDV) et pour le dépistage des femmes enceintes dans le cadre de la Prévention de la Transmission Mère- Enfant (PTME) [4]. L'algorithme incluant les tests ELISA est variable selon les laboratoires.

• Description de l'algorithme standard

Cet algorithme inclut les deux tests rapides que sont l'Abbott Determine HIV-1/2 et le SD Bioline HIV 1/2 3.0 en série. Seuls les échantillons positifs au Determine sont retestés par le Bioline. Le Determine est plus sensible tandis que le Bioline est plus spécifique.

Le Determine est réalisé en premier lieu sur l'échantillon à tester. En cas de négativité, le Bioline n'est pas réalisé et un résultat négatif est annoncé. Lorsque l'échantillon est positif, le Bioline est réalisé afin de déterminer le type viral. Le Stat-pak est réalisé en cas de résultat discordant entre le Determine et le Bioline

Les résultats sont variables à ce niveau:

- VIH-1 ou VIH-2 positif,
- VIH-1 et VIH-2,
- VIH indéterminé en cas de négativité du Bioline.

Les sérologies duales et indéterminées seront adressées à un laboratoire de niveau supérieur où les échantillons bénéficieront d'autres méthodes diagnostiques.

La figure 3 montre l'algorithme standard de diagnostic de l'infection à VIH en Côte d'Ivoire [28].

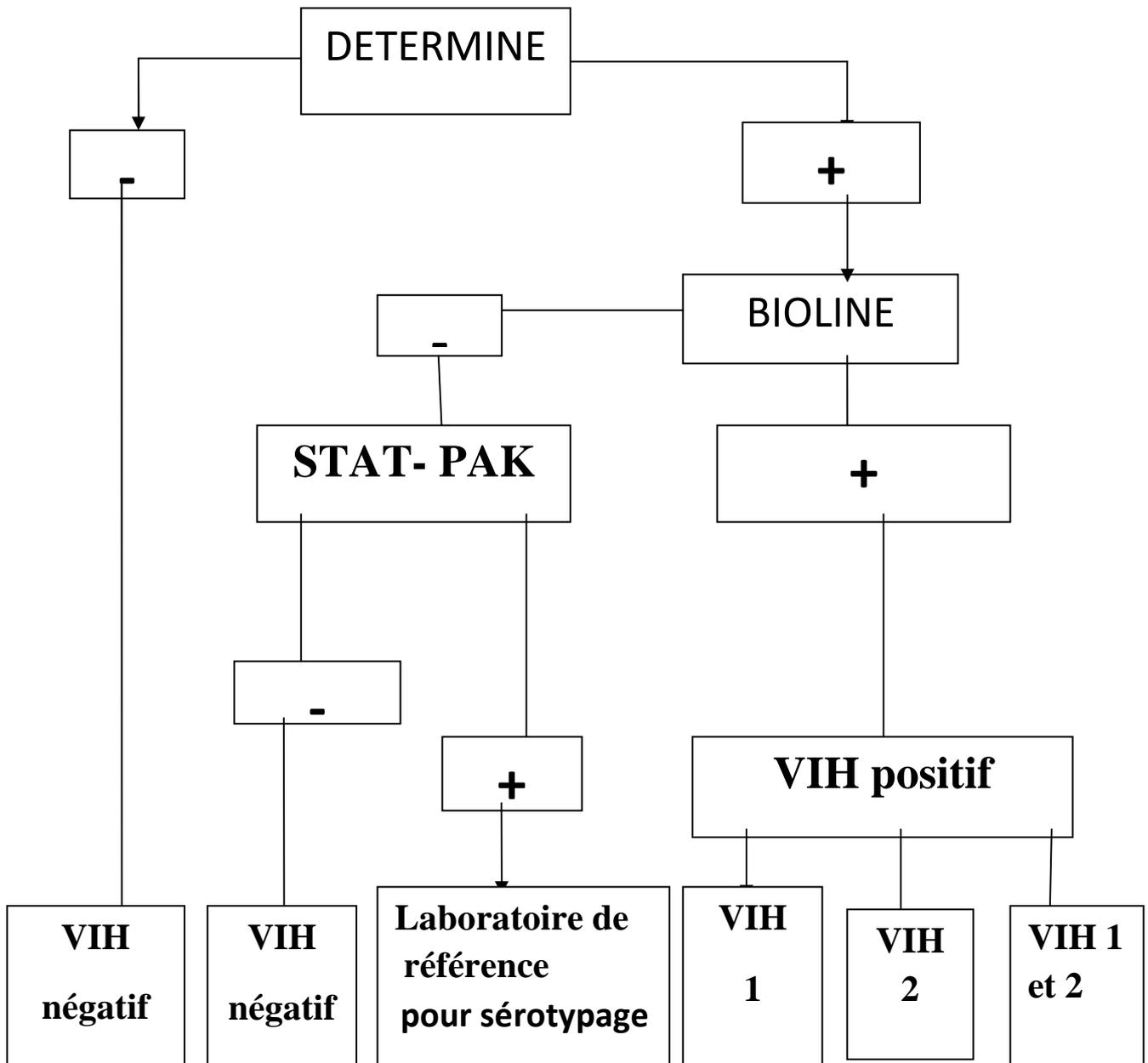


Figure 3 : Algorithme standard de diagnostic de l'infection à VIH en Côte d'Ivoire [28]

I-4- Traitement antirétroviral

I-4-1-Principes et objectifs

I-4-1-1-Principe du traitement [43]

L'utilisation d'une combinaison thérapeutique antirétrovirale, qui supprime la réplication du VIH et qui maintient la charge virale plasmatique sous le seuil de détection a comme effet de réduire le risque de développement des souches de VIH résistantes et de retarder la progression de la maladie. Le moyen le plus sûr d'obtenir la suppression durable de la réplication du VIH est l'utilisation d'une association d'antirétroviraux efficaces, avec lesquels le patient n'a jamais été traité et qui n'entraînent pas un profil de résistance croisée avec les antirétroviraux déjà pris.

Les associations antirétrovirales les plus puissantes comprennent : deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse et un inhibiteur de la protéase. d'une façon générale quelle que soit la puissance d'une association antirétrovirale, l'adhésion du patient à son traitement, la bonne tolérance de celui-ci et la simplicité du régime thérapeutique sont les points clés de la bonne observance du traitement.

Ainsi la mise en route d'une trithérapie antirétrovirale doit être :

- Longuement expliquée au patient en précisant les avantages et les inconvénients.
- Débutée après que le patient ait accepté de se soumettre au traitement.
- Adaptée autant que possible au mode et au rythme de vie du patient.

I-4-1-2-Objectifs du traitement [13]

L'objectif principal du traitement antirétroviral est d'empêcher la progression vers le stade SIDA en restaurant un nombre de lymphocyte CD4 supérieur à $500/\text{mm}^3$. Pour atteindre cet objectif, le traitement doit rendre la charge virale

plasmatique indétectable (< 50 copies/ml), ce qui permet une restauration immunitaire et réduit au minimum le risque de sélection de virus résistants.

Si l'efficacité immuno-virologique du traitement est essentielle, d'autres objectifs doivent être recherchés simultanément, notamment la meilleure tolérance possible, à court, moyen et long termes garantissant la préservation de la qualité de vie.

Les facteurs prédictifs d'une réponse virologique durable, après l'instauration d'un premier traitement antirétroviral, sont :

- Le niveau de charge virale et de CD4 à l'initialisation du traitement
- L'observance du traitement
- La vitesse de réduction de la charge virale après l'instauration du traitement.

I-4-2-Définition et classification des antirétroviraux [20]

a) Inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI)

Ils sont la première classe d'ARV mis sur le marché. Ils se lient avec la transcriptase inverse et entrent ainsi en compétition avec les nucléosides naturels, agissant en tant que substrat alternatif pour empêcher la formation de la liaison 3'-5' phosphodiester de l'ADN rétroviral ; ce qui conduit à l'interruption de l'élongation de la chaîne pro-virale.

Il existe des formes combinées d'antirétroviraux :

- Combivir : zidovudine + lamivudine
- Kivexa : abacavir + lamivudine
- Truvada : tenofovir + emtricitabine
- Trizivir : zidovudine + lamivudine + abacavir

b) Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)

Ce sont des inhibiteurs puissants et très sélectifs de la transcriptase inverse du VIH-1, mais ils sont inactifs sur les autres rétrovirus, en particulier le VIH-2.

Ils agissent de façon non compétitive en se fixant directement sur le site catalytique de l'enzyme.

Leur métabolisme inducteur des cytochromes p450 est à l'origine d'interactions médicamenteuses, d'où des contre-indications ou des ajustements de doses.

c) Les inhibiteurs de la protéase

Les inhibiteurs de la protéase agissent au niveau du processus d'assemblage des protéines virales nouvellement synthétisées, en inhibant l'action d'une autre enzyme clé qu'est la protéase.

Ils se lient de façon compétitive sur le site de la protéase.

La protéase du VIH clive les polypeptides, précurseurs permettant de générer les protéines structurales et enzymatiques du virion. Ainsi, l'action d'un IP conduit à la production de virions défectifs incapables d'infecter de nouvelles cellules.

Ils ont un métabolisme impliquant les cytochromes p450 d'où de nombreuses interactions médicamenteuses.

d) Nouvelles molécules

Elles agissent sur les différentes étapes d'entrée du virus dans la cellule cible :

-fixation sur le co-récepteur de la molécule CD4 (anti CCR5)

-fusion entre enveloppe et membrane cellulaire (inhibiteur de fusion)

-intégration du génome viral (anti-intégrase)

Inhibiteurs des récepteurs aux chemokines :

Antagoniste CCR5= Maraviroc

Cette molécule se fixe sur la région transmembranaire du récepteur gênant ainsi la fixation de la gp 120.

Inhibiteurs de fusion :

Enfurvitide = T 20 (FUZEON)

Il s'agit d'un analogue d'une région de la protéine d'encrage gp 41 du virus, empêchant ainsi la fusion de gp 120 avec la membrane cellulaire et donc la pénétration cellulaire.

Inhibiteurs de l'intégrase :

Raltégravir = (ISENTRESS)

Cette molécule inhibe le transfert de brin de l'ADN pro-viral dans le génome cellulaire.

Les cibles actuelles des antirétroviraux suscités sont indiquées sur la **figure 4**.

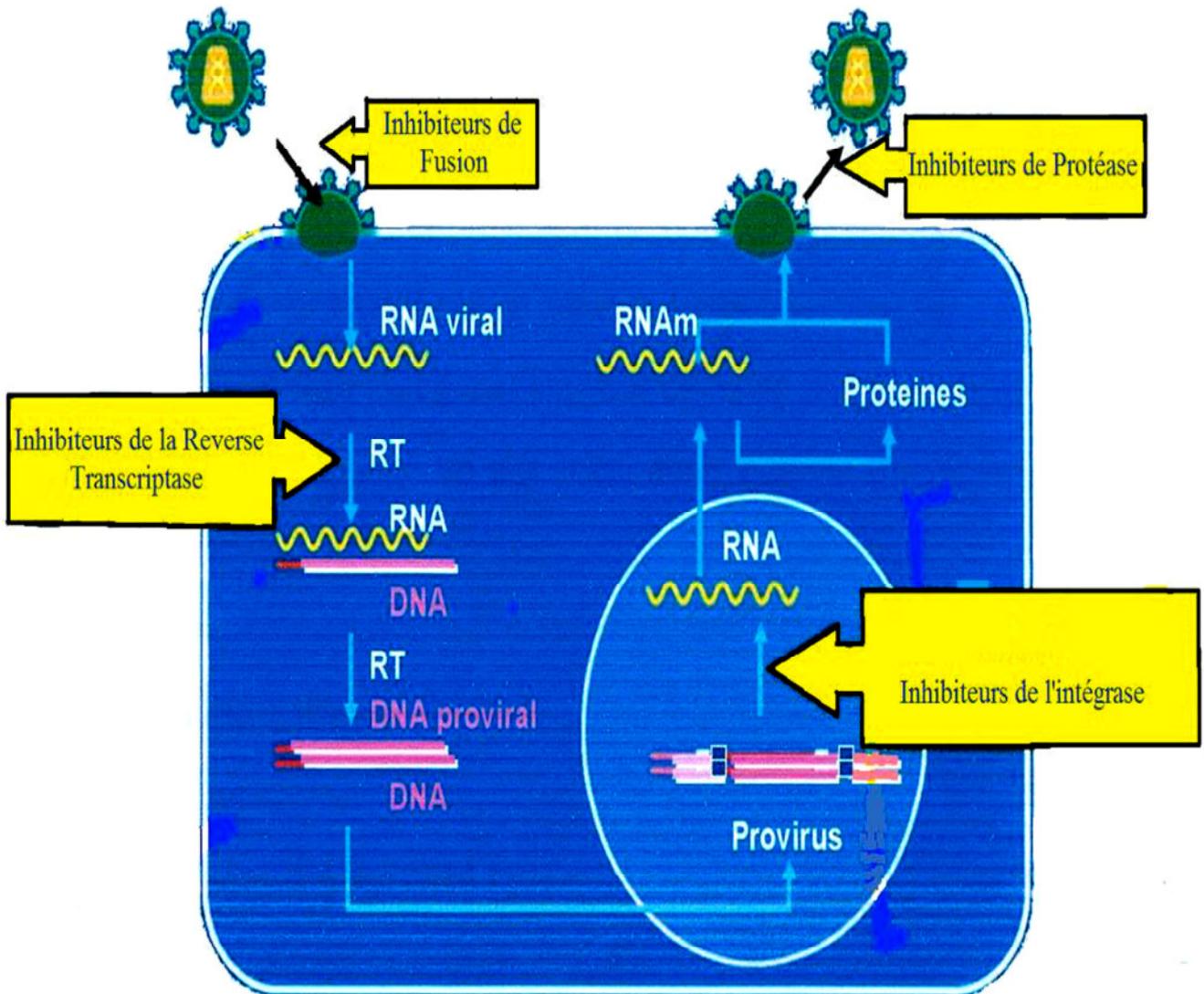


Figure 4 : Cibles actuelles des antirétroviraux dans le cycle de réplication du VIH [72]

I-4-3-Aspects thérapeutiques

La transformation de l'infection à VIH en affection chronique et la menace de résistance du virus ont profondément modifié la prise en charge de la maladie, faisant de la participation du patient un préalable au traitement antirétroviral.

Elle vise à aider les patients infectés à acquérir et maintenir les compétences nécessaires dans la gestion de leur maladie et de leur traitement, ce qui permettra d'améliorer leur qualité de vie.

Le praticien veillera à donner au patient:

- des informations sur la maladie, les signes d'alerte nécessitant une consultation, les possibilités thérapeutiques ainsi que leurs effets secondaires;
- des conseils pour un changement de comportement: c'est ici le lieu d'arrêter tout comportement à risque (tabac, alcool, drogues ou autres stupéfiants), de mener une vie saine et de traiter toute infection sexuellement transmissible (IST) afin de réduire le risque de transmission du VIH à son ou ses partenaires ainsi que l'évolution défavorable de l'infection à VIH chez les patients, même en cas de traitement antirétroviral.

Cependant, l'éducation thérapeutique ne saurait se limiter aux conseils et informations, mais doit se fonder sur un dialogue soignant-patient en tenant compte du point de vue du patient, de ses conditions de vie, ses connaissances, ses craintes, ses espoirs sans pour autant le juger.

Toujours dans le souci d'améliorer et maintenir une bonne observance thérapeutique, l'éducation thérapeutique doit en outre s'insérer dans un cadre multidisciplinaire faisant intervenir plusieurs acteurs notamment agents de santé, assistants sociaux, psychologues, associations de patients et parfois l'entourage familial du patient.

I-4-3-1- Indications

I-4-3-1-1- critères d'éligibilité chez l'adulte et l'adolescent [13]

Selon l'OMS, les critères d'éligibilité sont les suivants:

- **Chez l'adulte et l'adolescent**, trois types de patients sont éligibles :

- patient symptomatique appartenant à la catégorie C (CDC 1993) ou au stade 4 (OMS 2006) quel que soit le taux de lymphocytes CD4 ;
- patient paucisymptomatique appartenant à la catégorie B (CDC1993) ou au stade 2 ou 3 (OMS 2006) avec un taux de lymphocytes CD4 $<350/\text{mm}^3$;
- patient asymptomatique appartenant à la catégorie A (CDC 1993) ou au stade 1 (OMS 2006) avec un taux de lymphocytes CD4 $<200/\text{mm}^3$.

• **Chez l'enfant de plus de 18 mois**, les patients éligibles doivent remplir les conditions suivantes :

- stade 3 (OMS 2004) ou catégorie C (CDC) quel que soit le taux de lymphocytes CD4 ;
- stade 1 ou 2 (OMS 2004) ou catégorie A ou B (CDC) et $\text{CD4} < 15\%$.

• **Chez le nourrisson (moins de 18 mois)**

Il s'agit de sujet :

- au stade 3 (OMS 2004) ou catégorie C (CDC) quel que soit le taux de lymphocytes CD4.

I-4-3-1-2- Bilan de mise sous traitement [14]

Avant d'instituer le traitement antirétroviral, il est important de réaliser un bilan pré-thérapeutique en vue d'apprécier l'état du patient qui permet de choisir le traitement approprié. Ce bilan est clinique et para-clinique.

I-4-3-1-2-1- Bilan clinique

Il comprend:

- Le recueil des données socio-démographiques du patient: âge, domicile, profession et revenu mensuel, mode de vie (alcoolisme, tabagisme etc), statut matrimonial.

•L'examen physique complet pour :

Apprécier :

- l'Etat général du patient, Température, l'indice de Karnofsky ;
- Les constantes hémodynamiques: Tension artérielle, pouls ;
- les données anthropométriques : taille chez l'enfant, poids.

Rechercher :

L'Existence d'ictère, de pâleur conjonctivale, de signes de déshydratation, d'infections opportunistes récentes

- Les traitements en cours

• Un dialogue patient-médecin nécessaire et orienté pour:

- Apprécier les capacités du patient pour une observance optimale au traitement.
- Expliquer au patient le bénéfice du traitement, les effets indésirables de ce traitement et la signification des termes CD4, charge virale et toute autre information utile pour son adhésion au traitement.
- Expliquer l'intérêt du suivi médical et le respect du calendrier des visites médicales.
- Discuter des possibilités pour le patient d'accepter le soutien de l'équipe soignante au sein des groupes d'écoute et d'aide aux patients par du personnel formé.

I-4-3-1-2-2- Bilan para-clinique

Ce bilan a été limité depuis 2001 à un paquet minimum, vu son coût très élevé par rapport aux conditions de vie des patients dans les pays sous développés.

Ce bilan doit dater de moins d'un mois.

Il comprend:

- Le test sérologique VIH
- Le taux de lymphocytes CD4 en nombre absolu ou en pourcentage (chez l'enfant)

- L'hémogramme complet à la recherche d'une anémie (Hb < 7,5g/dl) contre-indiquant l'AZT, une thrombopénie et une neutropénie qui peuvent être aggravées par certains médicaments.
- La biochimie : glycémie, créatininémie, transaminasémies, amylasémie (enfant) à jeun.
- La radiographie du thorax à la recherche d'images évocatrices de tuberculose.
- l'Ag Hbs a été ajouté depuis l'atelier de Bassam 2008 [15]

I-4-3-2- Schémas thérapeutiques

I-4-3-2-1- Infection à VIH1 [15] En cas d'infection à VIH1, nous

avons :

• En première ligne

Zidovudine (AZT) + Lamivudine(3TC) ou emtricitabine (FTC) + Névirapine (NVP)ou Efavirenz (EFV)

Ténofovir (TDF) + Lamivudine(3TC)ou emtricitabine (FTC) + évirapine (NVP)ou Efavirenz (EFV)

Choix préférentiel : AZT + 3TC + NVP

• En deuxième ligne

Abacavir+Didanosine + **IP**/Ritonavir (IP = Indinavir(IDV) ou Lopinavir(LPV) ou Saquinavir (SQV))

Zidovudine+Didanosine+ **IP**/Ritonavir (IP = Indinavir(IDV) ou Lopinavir(LPV) ou Saquinavir (SQV))

Choix préférentiel d'IP : LPV/RTV

I-4-3-2-2-Infection à VIH2 ou V1H1+ VIH2

En cas d'infection à VIH2 ou V1H1+VIH2 nous avons :

• **En première ligne : 2INTI + 1IP**

Zidovudine (AZT) + Lamivudine(3TC) ou emtricitabine (FTC) + IP/Ritonavir (IP = Indinavir(IDV), Lopinavir(LPV)

Ténofovir (TDF) +Lamivudine (3TC) ou emtricitabine (FTC) + IP/Ritonavir (IP = Indinavir(IDV), Lopinavir(LPV)

• **En deuxième ligne**, le choix sera fait parmi les combinaisons suivantes:

Abacavir + Didanosine + IP/Ritonavir (IP = Indinavir(IDV) ou Lopinavir(LPV) ou Saquinavir (SQV)

Ténofovir +Didanosine + IP/Ritonavir (IP = Indinavir(IDV) ou Lopinavir(LPV) ou Saquinavir (SQV)

Abacavir + lamivudine + IP/Ritonavir (IP = Indinavir(IDV) ou Lopinavir(LPV) ou Saquinavir (SQV)

Ténofovir + lamivudine + IP/Ritonavir (IP = Indinavir(IDV) ou Lopinavir(LPV) ou Saquinavir (SQV)

I-4-3-3- Particularités thérapeutiques

I-4-3-3-1- Coinfection VIH et tuberculose [15]

La tuberculose représente l'une des infections opportunistes majeures au cours de l'infection à VIH. De ce fait, sa recherche doit être systématique au cours du sida.

En cas de co-infection VIH et tuberculose, Il faut instaurer le traitement antituberculeux immédiatement. Mais pour ce qui est du choix du traitement antirétroviral il sera fonction du taux de lymphocytes CD4, de la capacité du patient à être observant à la fois aux deux traitements et du type de VIH en cause.

Ainsi les deux traitements présentent l'ordre chronologique suivant:

- **CD4 <50/mm³** : débiter le traitement antirétroviral quinze jours après le début du traitement antituberculeux.
- **50 < CD4 <200/mm³** : débiter le traitement antirétroviral après la première phase du traitement antituberculeux (2mois)
- **CD4 > 200 /mm³** : débiter le traitement antirétroviral à la fin du traitement antituberculeux

Le protocole thérapeutique consistera à faire le traitement antirétroviral en première ligne: 2INTI + 1INNTI (Efavirenz: 600mg/j) en cas d'infection à VIH1 puis 3INTI (Zidovudine + lamivudine + Abacavir ou Stavudine + Lamivudine+ Abacavir) pour le VIH2.

I-4-3-3-2 - Coinfection VIH et VHB [43]

Ténofovir (TDF) +Lamivudine(3TC)ou emtricitabine (FTC) + Lopinavir/Ritonavir ou Efavirenz (à éviter si ALAT >3 fois la normale) **Choix préférentiel: TDF + 3TC + LPV/RTV**

I-4-3-3-3 - Chez la femme enceinte

Les antirétroviraux foetotoxiques seront évités : Efavirenz, lamivudine, Abacavir, Didanosine, stavudine.

Chez la femme sous ARV avant la grossesse, le traitement sera poursuivi tout en remplaçant les molécules contre-indiquées.

Chez la femme enceinte éligible au traitement, le traitement antirétroviral sera institué à partir du troisième trimestre de grossesse avec des molécules indiquées.

I-4-3-4- Suivi des patients sous traitement antirétroviral (TARV) [72]

Le traitement antirétroviral est un traitement au long cours et à vie faisant de l'infection à VIH une affection chronique. Un calendrier de suivi est donc nécessaire afin d'apprécier la tolérance aux antirétroviraux, le niveau d'observance du patient mais également l'évolution de la maladie.

Ce suivi sera réalisé tant sur le plan clinique que para-clinique et doit figurer dans le dossier du malade.

I-4-3-4-1 - Bilan clinique

Il est réalisé quinze jours après l'initiation du traitement antirétroviral(TARV) puis tous les six mois ou à la demande du patient. Cet examen clinique précise le poids corporel, la taille (pour les enfants), l'indice de Karnofsky, le niveau d'observance et les effets indésirables du traitement, les infections opportunistes récentes.

I-4-3-4-2 - Bilan para-clinique

Il sera réalisé tous les 6 mois après l'initiation du TARV:

- Taux de lymphocytes CD4 ;
- Hémogramme ;
- Biochimie (glycémie, transaminasémies, créatininémie).

Tous les 12 mois [43] :

- Charge virale ;
- Bilan lipidique : triglycérides, cholestérol total, HDL cholestérol, LDL cholestérol ;

Les autres analyses biologiques seront réalisées en fonction de l'état clinique du patient et des molécules utilisées.

Durant toutes ces visites médicales, il est impératif de contrôler l'observance du patient, surtout que l'on sait l'intérêt d'une observance optimale dans l'efficacité du TARV [15].

I-4-3-4-3. Régime alimentaire et soutien social

Au cours de l'évolution de l'infection à VIH les atteintes digestives fréquentes, associées à l'amaigrissement important, sont responsables d'un état de dénutrition d'autant plus que la majorité des infections est diagnostiquée tardivement [72].

Parmi les troubles digestifs, la diarrhée est le symptôme majeur en zone tropicale avec une fréquence estimée entre 40 à 70% selon les études. D'allure chronique, intermittente et récidivante, elle accélère et aggrave l'amaigrissement des patients [72]. Il est donc important de maintenir un état nutritionnel optimal nécessaire à ralentir la progression de l'infection vers le stade terminal.

L'infection à VIH est également source de modification des relations sociales chez les malades, les familles, la communauté et les soignants. En effet, malgré les nombreuses campagnes d'information et de sensibilisation, elle reste chargée d'émotion et de préjugés à l'origine de comportements discriminatoires. Le patient infecté par le VIH a besoin du soutien de tous. Cette prise en charge représente un complément aux soins qui lui sont prescrits, et indispensable à améliorer sa qualité de vie.

Toute personne sociale quelle qu'elle soit a sa partition à jouer. C'est le lieu d'attirer l'attention des tradipraticiens que le TARV se prend à vie et que demander à un patient sous traitement de l'interrompre sans avis médical, c'est lui demander de « se suicider ».

I-4-Prévention de l'infection à VIH

La prévention est l'arme la plus efficace dont on dispose actuellement pour la lutte contre l'infection à VIH/sida.

A ce jour, les tentatives de mise au point d'un vaccin anti-VIH se heurtent à de nombreux obstacles. Aucun vaccin efficace n'existe et donc la prévention repose surtout sur des mesures individuelles. Il faut donc éviter d'être infecté par le virus en agissant sur les différentes voies de contamination [38].

I-4-1 - prévention de la transmission sexuelle

C'est l'adoption et le maintien d'un bon comportement sexuel par:

- l'abstinence sexuelle,
- la fidélité au partenaire sexuel dont la sérologie est connue,
- l'utilisation adéquate de préservatifs (masculins ou féminins),
- le traitement efficace des IST.

I-4-2 - prévention de la transmission sanguine

- l'usage de matériel tranchant à usage unique ou la stérilisation du matériel de soins s'ils ont été préalablement utilisés,
- le sang et les dérivés sanguins ne doivent être utilisés que s'ils ont été préalablement contrôlés et attestés non contaminés
- la lutte contre la toxicomanie par voie intraveineuse.

I-4-3 - prévention de la transmission mère-enfant [13]

La prévention de la transmission mère - enfant est basée sur l'administration de la Zidovudine ou de Névirapine chez la femme enceinte séropositive.

Posologie de la Névirapine:

- Mère: 200 mg (un comprimé) en prise unique au début du travail, si possible à domicile.
- Nouveau-né : dose unique de 2mg/kg 48 à 72 heures après la naissance

Posologie de la Zidovudine :

- Mère: 300 mg deux fois par jour par voie orale à partir de la 36^{ème} semaine,
- puis 600 mg en dose de charge en début du travail
- Nouveau-né : 2mg/kg quatre fois par jour pendant 7 jours

II- LA MACROCYTOSE [92]

1-Introduction

Selon la définition, la présence d'une macrocytose se traduit par un VGM (volume globulaire moyen) supérieur à 95 femtolitres.

Une augmentation du VGM repose sur une apparition accrue de macrocytes ou mégalyocytes. Lors de la présence concomitante d'une polychromasie des macrocytes, il faut penser à une réticulocytose.

Les macrocytes et mégalyocytes sont des érythrocytes matures d'une taille anormalement grande avec une coloration acidophile. Les érythrocytes polychromatiques sont généralement des hématies jeunes. En raison de leur degré de maturité, ils sont encore plus volumineux et apparaissent en bleu-violet lors de la coloration de May-Grunwald Giemsa, ce qui leur donne aussi le nom.

Si l'examen morphologique révèle une augmentation du nombre d'érythrocytes polychromatiques, on parle également de polychromasie.

2-Mécanismes de développement et causes

2.1-Macrocytes, mégaloocytes

Un examen de la moelle osseuse permet d'établir s'il s'agit d'une érythropoïèse macro-, mégal- ou normoblastique.

2.1.1-Erythropoïèse mégaloblastique.

Il s'agit d'une perturbation de la synthèse de l'ADN. Lorsque la synthèse de l'ARN reste normale, on observe une maturation asynchrone du noyau cellulaire et du cytoplasme. Ils se développent des précurseurs érythrocytaires plus volumineux, qui sont détruits en partie déjà dans la moelle osseuse (érythropoïèse inefficace). Dans le sang périphérique, on retrouve des érythrocytes macrocytaire ou mégalocytaires dont la durée de vie peut aussi être réduite. La perturbation de la synthèse de l'ADN influe sur la myélothrombopoïèse (mégalopoïèse). Par la suite, le développement d'une neutrothrombopénie, et d'une hyper-segmentation des noyaux neutrophiles est donc possible également.

2.1.2-Erythropoïèse macroblastique

Les mécanismes, qui entraînent des macrocytoses sans érythropoïèse mégaloblastique ne sont que partiellement établis. En cas de maladies hépatiques, la macrocytose se développe par exemple par une augmentation du dépôt de cholestérol et de phospholipides dans la membrane des érythrocytes.

2.2- Causes de la macrocytose

-Carence en vitamine B12 ou en acide folique

-Médicaments :

- Cytostatiques : méthotrexate
- virostatiques : zidovudine en cas de VIH
- antiépileptiques : phénytoïne

-Troubles congénitaux de la synthèse de l'ADN (ex. syndrome dysérythropoïétique)

III. OBSERVANCE THERAPEUTIQUE

III-1- Définition et importance

L'observance caractérise l'adéquation entre les recommandations du médecin et le comportement des patients, ou le suivi exact par le patient des modalités de prise d'un traitement en termes de dosage, de forme, de voie d'administration, de quantité par prise et par jour, de respect des intervalles entre les prises, des conditions spécifiques d'alimentation [12].

L'amélioration de l'observance est devenue un objectif affiché d'un grand nombre de stratégies thérapeutiques pour lesquelles il est démontré que l'inobservance met grandement en cause l'efficacité thérapeutique tant au niveau de l'individu que de la collectivité, ce qui est le cas pour l'infection à VIH/sida.

Les enquêtes réalisées dans les pays développés révèlent que plus d'une prescription sur deux n'est pas respectée; la non-observance pourrait donc concerner, selon les pathologies, entre 30 à 60% des prescriptions. Elle serait à l'origine de 10% des hospitalisations, ce qui représente un coût majeur.

La mauvaise observance est à l'origine de complications médicales et psychosociales, d'une diminution de la qualité de vie des patients, d'une augmentation du développement de pharmacorésistance, et provoque un véritable gaspillage de ressources [17].

III-2- Méthodes de mesure de l'observance

Il existe de nombreux outils d'évaluation de l'observance mais aucun n'est entièrement satisfaisant [7].

On distingue schématiquement les méthodes de mesure directes, visant à identifier la présence du médicament dans l'organisme et les méthodes indirectes cherchant à s'assurer des prises des médicaments.

III-2- 1- Méthode directes

- Dosage plasmatique ou urinaire

Il permet de s'assurer avec certitude de l'existence d'une prise médicamenteuse, mais ne détecte pas parfaitement les modalités et les fluctuations des prises. Par ailleurs, le dosage ne renseigne que sur la ou les dernières prises médicamenteuses et il s'agit d'une technique coûteuse et invasive [35].

- Marqueurs biologiques

Certains médicaments entraînent des modifications biologiques qui peuvent être mesurées. Cependant, cette méthode ne rend pas compte des changements et des modalités de prise. De plus des interactions médicamenteuses peuvent indiquer à tort une bonne ou mauvaise observance.

III-2- 2- Méthode indirectes

- L'observation directe

N'est possible pour le VIH que dans un cadre spécifique comme les prisons ou les services hospitaliers.

- L'interrogatoire

Il s'agit de la méthode la plus simple, mais qui a de nombreux inconvénients : elle conduit en général à une surestimation de l'observance, fait appel à une bonne mémorisation des prises lors d'un traitement de longue durée et peut aussi nuire à la relation médecin malade en instaurant un climat de suspicion.

- Autoquestionnaire / carnet

On peut demander au patient ou à son entourage de noter chaque prise médicamenteuse sur une fiche de suivi. Cette méthode permet de sensibiliser le malade à son traitement mais n'empêche pas un remplissage falsifié.

- Le pilulier avec comptage de doses :

Il est ramené par le malade lors des consultations mais on ne sait pas si le malade a vraiment pris ses médicaments.

- Les piluliers électroniques :

Ils apprécient le rythme quotidien de prélèvement mais ne permettent pas non plus d'affirmer la prise effective par le patient.

- Le suivi des renouvellements des ordonnances en pharmacie

Les pharmaciens peuvent, via l'informatique, contrôler le délai entre les renouvellements d'ordonnances afin de donner une estimation de l'observance. Mais, cette méthode ne vérifie à aucun cas la bonne prise du médicament.

III-3- Infection à VIH et observance du traitement antirétroviral

L'arrivée sur le marché des traitements antirétroviraux hautement actifs (HAART) ces dernières années a permis d'avoir un objectif thérapeutique de suppression profonde et durable de la réplication du VIH.

La poursuite d'une réplication virale pendant un traitement insuffisant provoque invariablement une sélection de virus mutants.

L'enjeu de la bonne observance dans la pathologie du VIH est de premier ordre. L'effet thérapeutique peut être compromis si le patient n'est pas observant.

Plusieurs travaux ont mis en évidence l'observance comme facteur majeur associés au succès virologique, à la baisse de la progression clinique et de la mortalité. [30,56]

En 1997, l'association AIDES a mené une enquête sur le vécu des personnes séropositives VIH sous traitement. Les résultats ont montré que 81% des répondants se plaignaient d'au moins un effet secondaire du traitement, que 50% se trouvaient dépendants, à cause de l'impossibilité d'arrêter leur traitement, ce qui leur paraissait être une perte de liberté.

La cohorte MANIF 2000 a étudié des facteurs associés à des ruptures d'observance pendant 18 mois chez 500 personnes contaminées par usage de drogue en intraveineux suivis dans les centres hospitaliers de la région PACA. Les résultats montrent que les usagers de drogues ne sont pas à priori moins observants que les autres. Le sentiment d'une dégradation de l'état de santé, la persistance d'un état dépressif, l'absence de confiance envers son médecin ou la mauvaise perception du rôle des thérapeutiques sont des facteurs solidement associés à une bonne observance sur le long terme [62].

IV. PROGRAMME NATIONAL DE PRISE EN CHARGE DES PVVIH [78]

IV-1-Principes directeurs

La Côte d'Ivoire assure l'égal accès aux soins sans distinction de race, d'ethnie, de religion ou de classe sociale conformément aux différentes déclarations d'engagement qu'elle a signées.

Notamment, la Côte d'Ivoire adhère aux droits et libertés tels que définis dans la déclaration universelle des droits de l'homme et des peuples (Art. 2 de la constitution ivoirienne).

La Côte d'Ivoire a également souscrit à la déclaration d'Abuja en avril 2002 et à la déclaration d'engagement de l'assemblée extraordinaire des Nations unies sur la VIH/SIDA en juin 2001 à New York.

IV-2- Objectifs du programme

Le programme a pour objectif de :

- Coordonner les activités relevant du volet sanitaire de la lutte contre les IST/VIH/SIDA
- Contribuer à la réduction de la morbidité et de la mortalité liées aux IST/VIH/SIDA par la coordination des activités de type promotionnel, préventif, curatif et de recherche.

Ces objectifs sont en cohérence avec les objectifs du plan national de développement sanitaire.

IV-3- Organigramme et missions

Le PNPEC comprend les organes suivants :

- La direction de coordination dont les missions sont :
 - Exécuter les directives du ministre en charge de la santé
 - Faire exécuter les orientations du comité national de l'action sanitaire
 - Assurer la direction du programme
 - Faire exécuter le plan d'action du programme
 - Participer à la mobilisation des ressources
- Le groupe scientifique d'appui dont les missions sont :
 - Suivre l'élaboration, la mise en œuvre , l'évaluation du plan d'activité du programme
 - Valider le plan national stratégique du programme.

IV-4- Organisation de la prise en charge médicale

IV-4-1 Organisation administrative de la prise en charge (PEC)

Initialement la prise en charge médicale des PVVIH se faisait essentiellement au niveau des centres accrédités. Avec la politique de décentralisation et du passage à l'échelle portant sur l'extension dans le PMA des structures de soins, la prise en charge médicale se fait selon les stratégies suivantes :

- Favoriser l'enrôlement à partir des portes d'entrée
- Déconcentration /décentralisation et passage à échelle
- Renforcement des capacités (Formation des acteurs, équipements, réhabilitation) au niveau institutionnel et périphérique
- Intégration au PMA des structures de soins à tous les niveaux de la pyramide sanitaire

IV-4-2- Organisation technique de la prise en charge

Les activités biologiques et médicales pour la prise en charge de l'infection à VIH sont définies par niveau sanitaire opérationnel qui comprend :

○ Le niveau A

➤ Niveau A sans compétence médicale :

Prise en charge des infections opportunistes ; prise en charge psychosociale (communautaire, alimentaire, insertion sociale, observance du traitement, gestion du stress du personnel soignant) ; Référence pour le traitement antirétroviral au niveau supérieur.

➤ Niveau A avec compétence médicale et présence d'un laboratoire :

Il est possible à ce niveau d'effectuer les examens biologiques de routine: dépistage, NFS, biochimie, test de grossesse, microscopie ;

Pour la prise en charge, il est possible de prendre en charge les infections opportunistes, et d'y organiser la prise en charge psychosociale ;

En ce qui concerne les ARV, les traitements de première ligne et deuxième ligne sont prescrits.

○ Le niveau B

Il est possible à ce niveau d'effectuer les examens biologiques suivants : dépistage, NFS, biochimie, test de grossesse, microscopie, comptage des CD4;

Pour la prise en charge, il est possible de prendre en charge les infections opportunistes, et d'y organiser la prise en charge psychosociale ;

En ce qui concerne les ARV, les traitements de première ligne et deuxième ligne sont prescrits.

○ **Le niveau C**

Les examens biologiques suivants sont effectués : test de dépistage, NFS, biochimie, test de grossesse, microscopie, comptage des CD4, mesure de la charge virale ;

Pour la prise en charge, il est possible de prendre en charge les infections opportunistes, et d'y organiser la prise en charge psychosociale ;

En ce qui concerne les ARV, les traitements de première ligne et deuxième ligne sont prescrits.

En cas d'échec de la première ligne et de la deuxième ligne, les dossiers des patients sont transférés aux centres de référence nationaux (Service des Maladies Infectieuses et tropicales du CHU de Treichville, le service de Pédiatrie du CHU de Yopougon) où un traitement de troisième ligne sera prescrit.

DEUXIEME PARTIE

ETUDE EXPERIMENTALE

MATERIEL ET METHODES

I- MATERIEL

I-1- Cadre d'étude

I-1-1- District sanitaire de Yamoussoukro

Le district sanitaire de Yamoussoukro créé par l'arrêté N° 127/MSPA/DGS de juin 1994 est situé au centre de la Côte d'Ivoire et fait partir de la région des Lacs. Il s'étend sur une superficie de 2157 Km².

Yamoussoukro est soumis à un climat de type équatorial comportant 4 saisons. La température moyenne de la région est de 26°C avec des pluies abondantes. La moyenne des quantités de pluies varie de 900 à 1100 mm par an avec une répartition spatiale très variable dans l'année et d'une année à l'autre. C'est une zone de savane arborée. Il existe de nombreux lacs et des bas-fonds. Les populations autochtones sont les Baoulés appartenant au groupe ethnique Akan. Elles cohabitent avec des allochtones (Gouro, Agni, Malinké) et des allogènes (burkinabés, maliens etc).

Au plan démographique et sanitaire, en 2009, la population du district de Yamoussoukro était estimée à 345338 habitants avec 52 structures de santé dont 18 publiques et 34 privées.

Les principales affections dans le district de Yamoussoukro sont le paludisme, les infections respiratoires, les anémies, les diarrhées et l'infection à VIH.

La séroprévalence de l'infection à VIH dans cette localité était de 4,7% en 2009 [32].

I-1-2- Centre médico-social Walè

Le Centre Médico-social Walè est l'établissement sanitaire dans lequel s'est déroulée notre enquête. C'est un établissement sanitaire de premier contact,

privé à caractère social situé au centre ville de Yamoussoukro, qui a commencé ses activités en janvier 2004. Ce centre est organisé comme suit :

- Un conseil d'administration présidé par un Président du Conseil d'Administration du centre.
- Une direction médicale dirigée par un directeur médecin qui s'occupe des questions médicales, de la formation continue du personnel médical et paramédical et de la qualité des prestations.
- Une direction administrative dirigée par un directeur comptable qui s'occupe de l'administration et de la gestion des ressources humaines.

Depuis janvier 2007 en collaboration avec l'organisation "Elizabeth Glazer Pediatric Aids Foundation "(EGPAF), le centre a intégré dans ses activités, la prise en charge globale des personnes vivant avec le VIH (PVVIH). Le rapport du service de prise en charge pour l'année 2010 indique que sur 2050 tests qui ont été réalisés, 354 tests se sont avérés positifs et 271 patients dont 09 femmes enceintes ont été mis sous traitement antirétroviral.

Le service de prise en charge des personnes vivant avec le VIH comporte 5 salles dont :

- Une salle pour les examens biologiques,
- Une salle pour la prise des constantes : poids, la température. Dans cette salle se trouve une armoire renfermant tous les dossiers patients classés par année,
- Une salle pour le service social où a lieu les séances de conseils et de dépistage volontaire
- Une salle pour la consultation des patients par le médecin prescripteur des antirétroviraux.
- Une salle pour la dispensation et le stockage des antirétroviraux.

I-2- Population

Notre étude a portée sur des patients adultes séropositifs sous traitement antirétroviral régulièrement enregistrés et suivis durant la période de janvier 2009 à février 2011 au centre médico-social Walè de Yamoussoukro.

I-2-1- critères d'inclusion

On été retenus pour notre étude les patients ayant les caractéristiques suivantes :

- Patients VIH positifs
- Age supérieur ou égal à 15 ans
- Naïfs de traitement antirétroviral au 1^{er} janvier 2009
- Dossier à jour avec au moins 2 bilans biologiques après l'initiation du traitement, en plus du bilan initial avant traitement.
- Suivi depuis au moins six mois.

I-2-2- critères d'exclusion

N'ont pas été inclus dans notre étude :

- Les enfants et les femmes enceintes
- Les patients sous traitement prophylactique au cotrimoxazole
- Moins de 6 mois de traitement

I-3- Matériel de collecte des données

Les données de notre étude ont été obtenues à l'aide d'une fiche d'enquête qui nous a permis de recueillir les renseignements sur l'âge, le sexe, la nationalité, le niveau d'instruction, la profession, l'histoire de dépistage, les données clinico-biologiques, les données pharmaco-thérapeutiques et le renouvellement des ordonnances.

II- METHODES

II-1- Type et durée de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective à partir des dossiers médicaux des patients VIH positifs éligibles au traitement ARV retenus pour l'étude.

Cette étude s'est déroulée sur une période de 9 mois, de juillet 2010 à mars 2011, au centre médico-social Walè de Yamoussoukro.

II-2- Déroulement de l'enquête

Les données de notre étude ont été obtenues à partir de dossiers des patients retenus pour l'étude. Ces dossiers sont rangés dans la salle de prise des constantes du service de prise en charge puis classés dans des armoires par années de début de prise en charge. Seuls les médecins traitant, les pharmaciens et les assistants sociaux ont accès aux dossiers. Pour avoir un nombre important de dossiers pour notre étude, nous avons choisi la période allant de janvier 2009 à février 2011. Nous avons par la suite examiné tous les dossiers concernant cette période, afin de procéder à la sélection.

II-3- Etude des variables

Pour chaque patient nous avons recueilli à l'inclusion les données socio-démographiques et le type de VIH puis au cours des différentes visites à partir de l'initiation du traitement, les données clinico-biologiques et pharmacothérapeutiques.

❖ Les données sociodémographiques

Les données ont été obtenues à partir de dossiers patients et portaient sur :

- Age
- Sexe
- Profession

- Niveau d’instruction
- Activité

❖ **Données clinico-biologiques**

Tous les 6 mois, les patients vivant avec le VIH viennent au service de prise en charge pour réaliser leur bilan biologique. Les valeurs de ces paramètres sont reportées dans le dossier patient. Ce sont :

- Le taux de CD4
- La numération de la formule sanguine (NFS) :
- Le taux d’hémoglobine
- Le volume globulaire moyen (VGM)

Nous avons rempli la fiche d’enquête comprenant ces données à M0, M6, M12 et à M18.

❖ **Données pharmaco thérapeutiques**

Chaque mois, les patients vont renouveler leur ordonnance à la pharmacie du service de prise en charge. Pour le suivi thérapeutique ces données sont mentionnées dans le dossier patient, ce qui nous a permis de renseigner notre fiche d’enquête.

Ces données concernent :

- Le régime thérapeutique
- Les lignes thérapeutiques
- Le nombre de prise quotidienne
- La formulation pharmaceutique

II-4- Définition opérationnelle de l'observance

Les méthodes utilisées pour mesurer l'observance sont très diverses. La notion de l'observance est variable selon les critères retenus et le choix de la méthode utilisée. Plusieurs méthodes existent actuellement : dosage de médicament, marqueurs biologiques, Autoquestionnaire, carnet, entretien avec le patient, dénombrement des médicaments retournés, taux de renouvellement des ordonnances. Aucune méthode n'ayant toutes les propriétés idéales, il est recommandé de recourir à au moins deux méthodes.

Pour notre étude, nous nous sommes intéressés à l'utilisation de deux méthodes économiques pour minimiser les dépenses liées au suivi thérapeutique des patients sous antirétroviraux dans la mesure de l'observance dans un pays à ressources limitées tel que la Cote d'Ivoire. Il s'agit donc du renouvellement d'ordonnance et le marqueur biologique représenté par la macrocytose.

❖ Renouvellement d'ordonnances

Après leur consultation médicale par le médecin traitant, les patients vont renouveler chaque mois leur ordonnance à la pharmacie du service de prise en charge où le double de l'ordonnance est conservé puis saisi à l'ordinateur avec le logiciel stata.¹⁰

Le renouvellement des ordonnances à la pharmacie est estimé par le nombre de rendez-vous à honorer. La méthode consiste à soustraire la quantité effective des ordonnances dispensées de la quantité théorique d'ordonnances qui auraient du être dispensées après l'initiation du traitement, soit une par mois. Ceci nous permet de calculer le nombre de mois de rupture (R_p) :

Soit Q_E la quantité effective d'ordonnances renouvelées, Q_T la quantité théorique d'ordonnances.

On a $R_p = Q_T - Q_E$ avec $Q_T = D-1$, D étant la durée du traitement,

On a donc: $R_p = (D-1) - Q_E$

En définitive, un patient ayant un nombre de rupture égal à zéro ($R_p = 0$) est considéré comme étant régulier (R) donc observant et celui avec $R_p > 0$ irrégulier (I) soit inobservant.

L'observance dans notre étude a été décrite comme la capacité du patient à être régulier dans le renouvellement de ces ordonnances durant toute la durée de son traitement.

❖ La macrocytose

La stavudine et la zidovudine provoquent un phénomène de macrocytose pouvant constituer un marqueur d'observance au traitement.

Les patients qui recevaient ces deux molécules et qui ont développé une macrocytose après le début du traitement antirétroviral, ont été considérés comme observants.

II-5- Analyse des données

Toutes les données ont été recueillies sur des fiches individuelles, saisies et traitées avec le logiciel SPSS.17.

Les études croisées ont été effectuées grâce au test de khi² de Pearson, au test Fisher. Les différences ont été considérées statistiquement significative pour des valeurs de $P < 0,05$.

RESULTATS ET COMMENTAIRES

I- POPULATION D'ETUDE

En février 2011, les données du registre de dispensation des antirétroviraux indiquaient 764 patients sous traitement depuis janvier 2009. Parmi eux, l'on dénombrait:

-310 patients sous cotrimoxazole,

-70 patients de moins de 15 ans,

-30 femmes enceintes prises en charge en P.T.M.E. (Prévention de la Transmission Mère-Enfant),

- 234 patients suivis depuis moins de 6 mois dont 94 sont dans la file active et 140 perdus de vus.

Ainsi, les résultats concernent 120 patients satisfaisant les critères de sélection pour la présente étude.

II- DONNEES GENERALES

I-1.Données sociodémographiques

Tableau III: répartition des patients selon le sexe

	Effectif	Pourcentage(%)
Masculin	36	30,0
Féminin	84	70,0
Total	120	100,0

Notre population d'étude est dominée par le sexe féminin 84 contre 36 de sexe masculin soit un sex-ratio de 0,42.

L'âge moyen de nos patients était de 39,71 ans avec écart type de 10,28. L'âge minimum était de 17 ans et le maximum 66 ans.

Les patients de 35 -44 ans étaient les plus représentés avec 36,7% de cas.

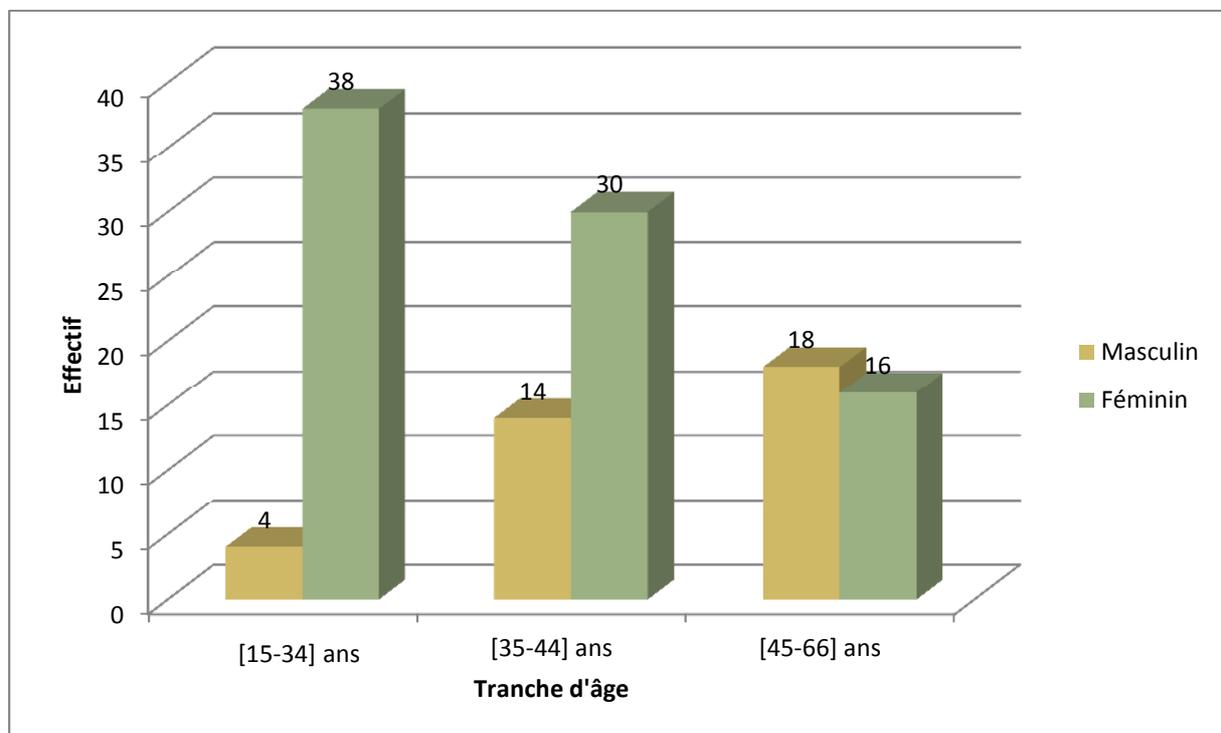


Figure 5 : répartition des patients selon le sexe et l'âge

Tableau IV: répartition des patients selon le niveau d'étude

	Effectif	Pourcentage(%)
Scolarisés	61	50,83
Non scolarisés	59	49,17
Total	120	100

La majorité de nos patients étaient instruits (scolarisés) 50,83% des cas.

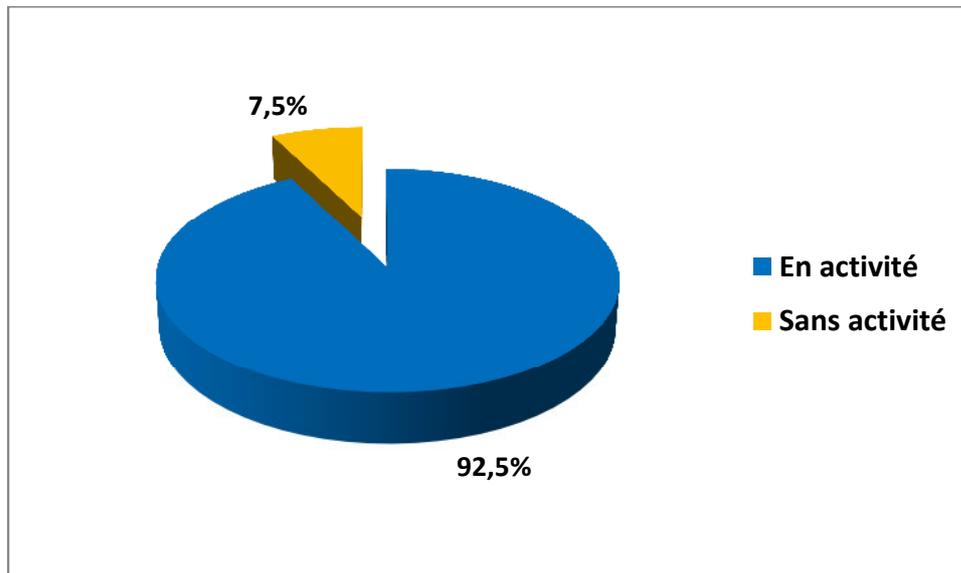


Figure 6: répartition des patients selon l'activité

Les personnes en activité représentaient 92,5% de la population de notre étude.

Tableau V: répartition des patients selon la profession

	Effectif	Pourcentage(%)
Artisans/ouvriers	32	26,7
Ménagère	30	25,0
Commerçant	27	22,5
Fonctionnaire	13	10,8
Cultivateur/planteur	11	9,2
Elève/étudiant	4	3,3
Sans emploi	3	2,5
Total	120	100,0

Les artisans/ouvriers (26,7%), les ménagères (25%) et les commerçants (22,5%) prédominaient dans notre étude.

I-2. Données clinico-biologiques

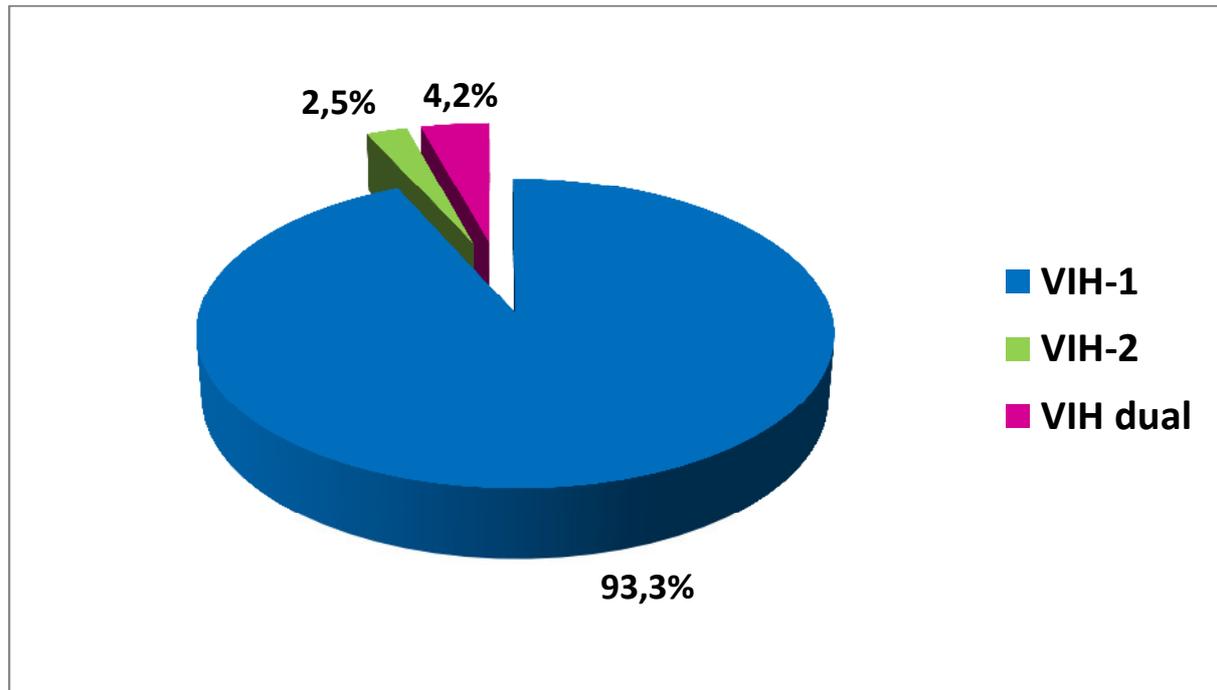


Figure 7: répartition des patients selon le type de VIH

Le sérotype VIH-1 (93,3%) prédominait dans notre étude.

Tableau VI: répartition des patients selon le stade d'infection à M0

	Effectif	Pourcentage(%)
Stade A	13	10,8
Stade B	86	71,7
Stade C	21	17,5
Total	120	100

La majorité des patients était au stade d'infection B soit 71,7% de cas.

Tableau VII : Répartition des patients selon le VGM à M₀

	Effectif	Pourcentage(%)
Microcytose	66	55
Normocytose	46	38,3
Macrocytose	8	6,7
Total	120	100

A l'initial seulement 8 patients avaient une macrocytose.

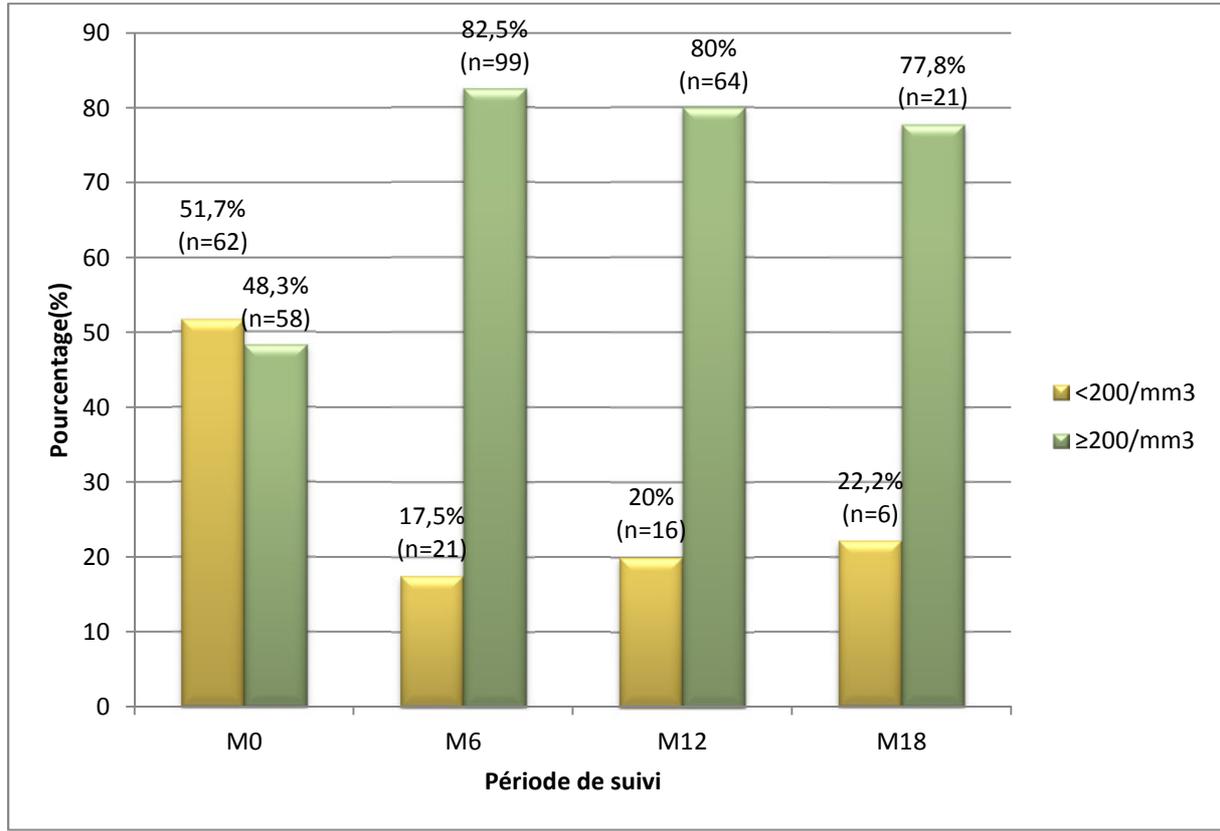


Figure 8: répartition des patients selon le taux de CD4

Le taux moyen de CD4 variait de $211,81 \pm 156,46$ élmts/mm³ à M0 à $336,60 \pm 151,32$ élmts/mm³ à M18.

La moitié de nos patients avait un taux de CD4 < 200 élmts/mm³ (51,7%) à M0.

A partir de M6 jusqu'à M18, les patients ayant un taux de CD4 ≥ 200 élmts/mm³ étaient majoritaires.

I-3. Données pharmaco-thérapeutiques

La majorité des patients de notre étude soit 99% était sous un traitement de première ligne.

Tableau VIII: Répartition des patients selon le régime thérapeutique et la présence de zidovudine ou stavudine

	Effectif	Pourcentage(%)
3 INTI	4	3,33
<i>Zidovudine (AZT+3TC+ABC)</i>	2	1,67
<i>Stavudine (D4T+3TC+ABC)</i>	2	1,66
2INTI+1INNTI	106	88,33
<i>Zidovudine (AZT+3TC+EFV)</i> <i>(AZT+3TC+NVP)</i>	92	76,67
<i>Stavudine (D4T+3TC+NVP)</i> <i>(D4T+3TC+EFV)</i>	11	9,16
<i>Autre</i>	3	2,5
2INTI+IP	10	8,34
<i>Zidovudine (AZT+3TC+LPV/R)</i>	6	5
<i>Stavudine (D4T+3TC+LPV/R)</i>	2	1,67
<i>Autre</i>	2	1,67
Total	120	100

Parmi les régimes thérapeutiques préconisés, les plus utilisés par nos patients étaient 2INTI+1INNTI soit 88,33%. Au total 100 patients étaient sous un régime contenant la zidovudine et 15 patients sous un régime contenant la stavudine.

Tableau IX: répartition des patients selon le nombre de prise de médicament/jour

	Effectif	Pourcentage(%)
1-2 prises	90	75,0
3 prises	30	25,0
Total	120	100

La plupart des patients de notre étude (75%) avaient 2 prises quotidiennes pour leur traitement. La moyenne des prises quotidiennes était de 2,33.

Tableau X: répartition des patients selon la formulation pharmaceutique

	Effectif	Pourcentage(%)
Combinaison fixe de trois molécules	111	92,5
Combinaison non fixe	9	7,5
Total	120	100

La formulation pharmaceutique la plus utilisée par les patients était la combinaison fixe de trois molécules avec 92,5% de cas.

Tableau XI: Répartition des patients selon la durée de suivi du traitement

	Effectif	Pourcentage(%)
[6-11] mois	26	21,7
[12-17] mois	49	40,8
[18-25] mois	45	37,5
Total	120	100

La durée moyenne de suivi était de $14 \pm 4,74$ mois avec plus de 3/4 des patients au cours de la deuxième année de suivi.

III- DONNEES SUR L'OBSERVANCE THERAPEUTIQUE DES PATIENTS

Après leur consultation médicale par le médecin traitant, les patients vont renouveler leur ordonnance chaque mois à la pharmacie du service de prise en charge où le double de l'ordonnance est collecté puis informatisé.

Le résultat du nombre de mois de rupture (Rp) des patients lors de leur suivi est représenté par le diagramme ci-dessous.

1. Renouvellement des ordonnances

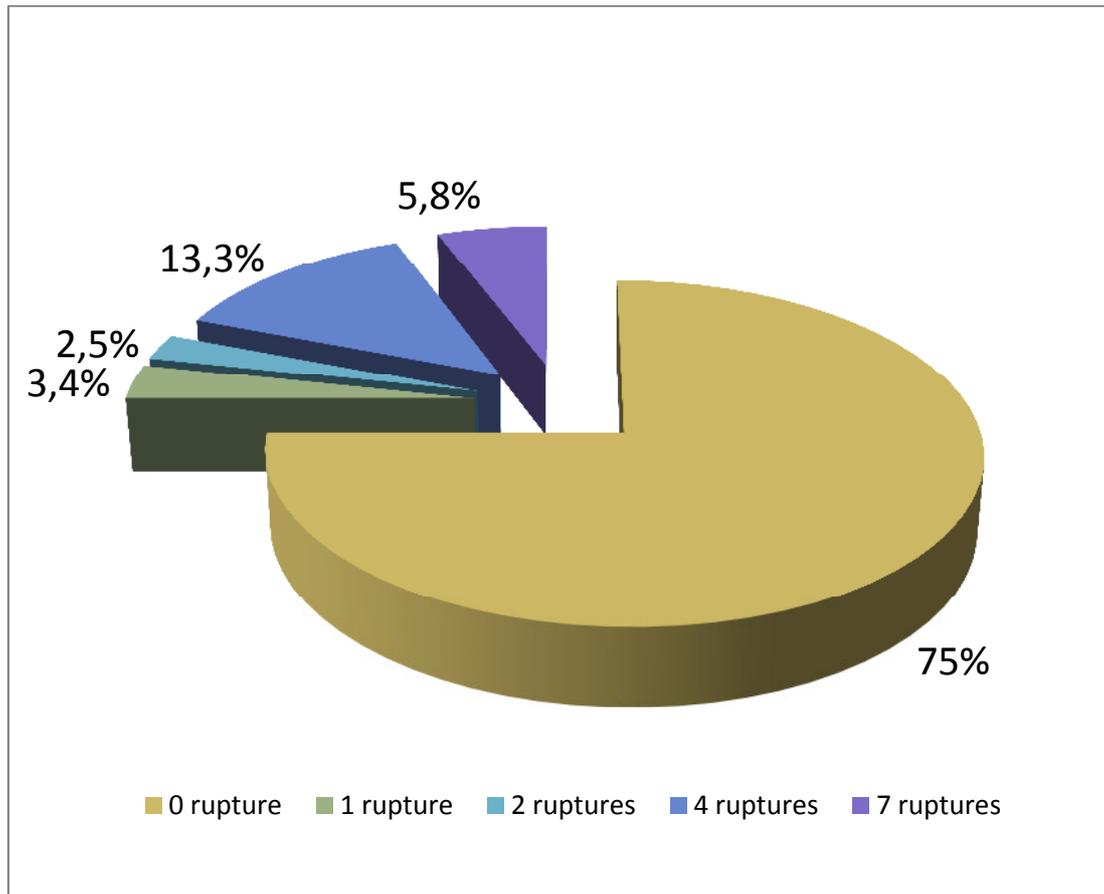


Figure 9 : Répartition des patients selon la durée (mois) de rupture au renouvellement des ordonnances

La figure 9 montre que 75 % des patients n'ont pas connu de rupture dans le renouvellement de leur ordonnance.

Les patients qui n'avaient pas connu de rupture de renouvellement ont été considérés comme observants.

Tableau XII: observance selon le renouvellement des ordonnances médicales des patients

	Effectif	Pourcentage(%)
Observant	90	75,0
Non observant	30	25,0
Total	120	100

L'observance basée sur le renouvellement des ordonnances montrait 75% des patients observants parmi les cent-vingt (120) patients retenus pour l'étude.

2. Observance basée sur la macrocytose.

Après le bilan initial, tous les patients sous ARV venaient tous les six (6) mois au centre de prise en charge pour leur bilan biologique.

Tableau XIII : Fréquence de détection de la macrocytose au cours du suivi

	Macrocytose	Pourcentage(%)
M0 (n=120)	8	6,67
M6 (n=112)	70	62,50
M12 (n=42)	5	11,90
M18 (n=37)	16	43,24

Notre étude montre que 6,67% des patients avaient une macrocytose avant l'initiation du traitement. La macrocytose a été constatée 6 mois après l'initiation du traitement chez 62,50% des patients dont deux (2) patients étaient sous régime ne contenant pas de zidovudine et de stavudine. La macrocytose a connu une baisse considérable à M12 soit 11,90% des cas et une hausse à M18 soit 67,57% des cas.

Tableau XIV: appréciation de la macrocytose sous zidovudine /stavudine

	Patients avec macrocytose AZT/D4T	Patients sans macrocytose AZT/D4T	Total
M6	68	39	107
M12	5	34	39
M18	16	18	34

Les patients sous un régime contenant la zidovudine et la stavudine ayant une macrocytose à M6 étaient de soixante huit (68), tandis qu'à M12 et à M18 le nombre de patients avec une macrocytose était respectivement de cinq (5) et de seize (16). L'effectif des patients sous un régime contenant la zidovudine et la stavudine sur toute la durée du traitement était de cent sept (107).

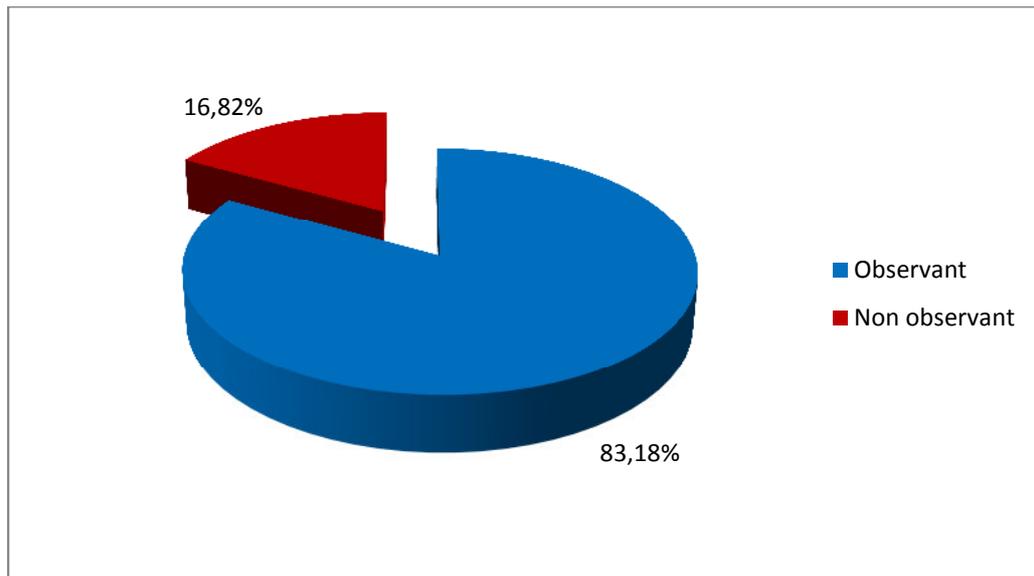


Figure 10 : Répartition des patients selon la détection de la macrocytose sous zidovudine et stavudine

La figure 10 montre que sur un effectif de 107 patients sous traitement antirétroviral contenant la zidovudine et la stavudine, 89 patients ont développé une macrocytose soit 83,18% des cas.

Les patients chez qui la zidovudine ou la stavudine a provoqué une macrocytose au cours du traitement ont été considérés comme observants.

IV-Profil d'observance au traitement

IV-1- observance selon le renouvellement des ordonnances et les caractéristiques des patients

Tableau XV: répartition de l'observance au traitement en fonction du sexe

Sexe	Observance au traitement		Total
	Observant	Non observant	
Masculin	28 (77,8%)	8 (22,2%)	36
Féminin	67 (79,8%)	17 (20,2%)	84
Total	90	30	120

Khi²=0,06 ; p=0,86 la différence est non significative. L'observance au traitement n'est donc pas liée au sexe.

Tableau XVI: répartition de l'Observance au traitement en fonction de l'âge

Tranche d'âge	Observance au traitement		Total
	Observant	Non observant	
[15-34]	33 (78,57%)	9 (21,43%)	42
[35-44]	36 (81,82%)	8 (18,18%)	44
[45-66]	21 (61,76%)	13 (38,24%)	34
Total	90	30	120

Khi²= 4,55 ; p=0,10 la différence est statistiquement non significative. L'observance au traitement n'est donc pas liée à l'âge.

Tableau XVII: répartition de l'observance au traitement en fonction du niveau d'instruction

	Observance au traitement		Total
	Observant	Non observant	
Scolarisés	51 (83,61%)	10 (16,39%)	61
Non scolarisés	39 (66,1%)	20 (33,9%)	59
Total	90	30	120

Khi²= 4,01 ; p=0,045 la différence est significative. L'observance est plus élevée chez les patients scolarisés.

Tableau XVIII: répartition de l'observance au traitement en fonction de l'activité

	Observance au traitement		Total
	Observant	Non observant	
En activité	87 (78,38%)	24 (21,62%)	111
sans activité	3 (33,3%)	6 (66,7%)	9
Total	90	30	120

P= 0,007 il existe une différence statistiquement significative entre l'observance au traitement et l'activité. L'observance au traitement est plus élevée chez les patients en activité.

Tableau XIX: répartition de l'observance au traitement en fonction du taux de CD4 initial

	Observance au traitement		Total
	Observant	Non observant	
<200	49 (79,03%)	13 (20,97%)	62
≥200	41 (70,68%)	17 (29,32%)	58
Total	90	30	120

Khi²= 0,71 ; P= 0,39 il n'existe pas une différence statistiquement significative entre l'observance au traitement et le taux de CD4. L'observance au traitement n'est donc pas liée au taux de CD4.

Tableau XX: répartition de l'Observance au traitement en fonction du stade d'infection

	Observance au traitement		Total
	Observant	Non observant	
Stade A	9 (69,23%)	4 (30,77%)	13
Stade B	67 (77,91%)	19 (22,09%)	86
Stade C	14 (66,67%)	7 (33,33%)	21
Total	90	30	120

$\text{Khi}^2=1,40$, $P=0,49$ il n'existe pas de différence statistiquement significative entre l'observance au traitement et le stade d'infection.

L'observance au traitement n'est pas liée au stade d'infection.

Tableau XXI: répartition de l'observance au traitement en fonction du régime thérapeutique

	Observance au traitement		Total
	Observant	Non observant	
2 INTI + 1 INNTI / 3INTI	84 (76,36%)	26 (23,64%)	110
2 INTI + IP	7 (70%)	3 (30%)	10
Total	90	30	120

Test exact de Fischer

$P= 0,71$ il n'existe pas de différence statistiquement significative entre la l'observance au traitement et le régime thérapeutique. L'observance au traitement n'est pas liée pas au régime thérapeutique.

Tableau XXII: répartition de l'observance au traitement en fonction du nombre de prises quotidiennes des médicaments

	Observance au traitement		Total
	Observant	Non observant	
1-2 prises	68 (75,56%)	22 (24,44%)	90
3 prises	22 (73,33%)	8 (26,67%)	30
Total	90	30	120

Khi²= 0,06 ; P=0,80 il n'existe pas une différence statistiquement significative entre l'observance au traitement et le nombre de prises quotidiennes des médicaments. L'observance au traitement n'est donc pas liée à la prise quotidienne des médicaments.

Tableau XXIII: répartition de l'observance au traitement en fonction de la durée du traitement

	Observance au traitement		Total
	Observant	Non observant	
[6-11] mois	24 (92,31%)	2 (7,69%)	26
[12-17] mois	39 (79,59%)	10 (20,41%)	49
[18-25] mois	27 (60%)	18 (40%)	45
Total	90	30	120

$\text{Khi}^2=10,10$, $P= 0,0060$ il existe une différence statistiquement significative entre l'observance au traitement et la durée du traitement.

L'observance au traitement diminue lorsque la durée de suivi du traitement s'allonge.

IV-2- observance selon la macrocytose avec les caractéristiques des patients

Tableau XXIV: répartition de l'observance au traitement en fonction du sexe

	Observance au traitement		Total
	Observant	Non observant	
Masculin	30 (85,71%)	5 (14,29%)	35
Féminin	59 (81,94%)	13 (18,06%)	72
Total	89	18	107

$\text{Khi}^2=0,05$; $p=0,83$ la différence est non significative. L'observance au traitement n'est donc pas liée au sexe.

Tableau XXV: répartition de l'observance au traitement en fonction de l'âge

	Observance au traitement		Total
	Observant	Non observant	
[15-34]	34 (91,89%)	3 (8,11%)	37
[35-44]	30 (83,33%)	6 (16,67%)	36
[45-66]	25 (73,53%)	9 (26,47%)	34
Total	89	18	107

$\text{Khi}^2=4,27$; $p=0,11$ la différence est non significative. L'observance au traitement n'est donc pas liée à l'âge.

Tableau XXVI: répartition de l'observance au traitement en fonction du niveau d'instruction

	Observance au traitement		Total
	Observant	Non observant	
scolarisés	50 (86,21%)	8 (13,79%)	58
Non scolarisés	39 (79,59%)	10 (20,41%)	49
Total	89	18	107

$\text{Khi}^2=0,43$; $p=0,51$ la différence est non significative. L'observance au traitement n'est donc pas liée au niveau d'instruction.

Tableau XXVII: répartition de l'observance au traitement en fonction de l'activité

	Observance au traitement		Total
	Observant	Non observant	
En activité	86 (87,76%)	12 (12,24%)	98
Sans activité	3 (33,33%)	6 (66,67%)	9
Total	89	18	107

Test exact de Fisher

$p=0,006$ il existe une différence statistiquement significative entre l'observance au traitement et l'activité. L'observance au traitement est plus élevée chez les patients en activité.

Tableau XXVIII: répartition de l'observance au traitement en fonction du taux de CD4 initial

	Observance au traitement		Total
	Observant	Non observant	
<200	51 (91,07%)	5 (8,93%)	56
≥200	38 (74,51%)	13 (25,49%)	51
Total	89	18	107

$\text{Khi}^2 = 4,12$; $p = 0,042$ la différence est significative. L'observance au traitement est liée avec l'amélioration des CD4.

Tableau XXIX: répartition de l'observance au traitement en fonction du stade d'infection

	Observance au traitement		Total
	Observant	Non observant	
Stade A	8 (61,54%)	5 (38,46%)	13
Stade B et C	81 (86,17)	13 (13,83)	94
Total	89	18	107

Test exact de Fisher

$p = 0,083$ la différence est non significative. L'observance au traitement n'est au stade d'infection.

Tableau XXX : répartition de l'observance au traitement en fonction du régime thérapeutique

	Observance au traitement		Total
	Observant	Non observant	
2INTI+1INNTI / 3INTI	83 (83,84%)	16 (16,16%)	99
2 INTI + IP	6 (75%)	2 (25%)	8
Total	89	18	107

Test exact de Fisher

$p= 0,40$ la différence est non significative. L'observance au traitement n'est pas liée au régime thérapeutique.

Tableau XXXI : répartition de l'observance au traitement en fonction du nombre de prise quotidienne des médicaments

	Observance au traitement		Total
	Observant	Non observant	
1-2 prises	64 (83,12%)	13 (16,88%)	77
3 prises	25 (83,33%)	5 (16,67%)	30
Total	89	18	107

$Khi^2= 0,07$; $p=0,79$ la différence est non significative. L'observance au traitement n'est donc pas liée au nombre de prise quotidienne.

Tableau XXXII: répartition de l'observance au traitement en fonction de la durée du traitement

	Observance au traitement		Total
	Observant	Non observant	
[6-11] mois	20 (83,33%)	4 (16,67%)	24
[12-17] mois	33 (78,57%)	9 (21,43%)	42
[18-25] mois	36 (87,80%)	5 (12,20%)	41
Total	89	18	107

$\text{Khi}^2 = 1,26$; $p=0,53$ la différence est non significative. L'observance au traitement n'est donc pas liée à la durée du traitement.

Tableau XXXIII: Mesure de concordance entre les deux méthodes de mesure de l'observance

		Macrocytose	
		Observant	Non observant
Renouvellement	Observant	79	10
	Non observant	10	8

$K = 0,98$ Le coefficient de concordance Kappa montre une forte concordance entre les deux méthodes.

DISCUSSION

I-PROFIL DES PATIENTS

I-1- Données sociodémographiques

La description des données sociodémographiques a permis de réaliser la répartition des patients inclus dans notre étude.

Le sex-ratio de 0,42 observé dans la présente étude, est nettement inférieur à celui de **ADEDIRAN M** à Bamako au Mali, où il était de 1,7 H/F. Le sexe ratio de la présente étude est en accord avec la féminisation du VIH/SIDA et la vulnérabilité de la femme face à cette pathologie [2]. Cette prédominance féminine pourrait s'expliquer par la prédisposition anatomique naturelle de la femme à contracter l'infection [26]. Concernant l'âge, la moyenne était de 39,71 ans avec des extrêmes de 17- 66 ans. Cet âge moyen est comparable à ceux de **S. BADRÉ-SENTENAC** [9] à Yaoundé au Cameroun, de **TANON** à Abidjan en Côte d'Ivoire [87] et de **TALAM** à Eldoret au Kenya [86] qui étaient 40, 38 et 36 ans respectivement. Cette moyenne d'âge rend compte que le VIH/SIDA touche la population active [86]. Ce résultat est aussi conforme aux données de l'ONUSIDA, créant ainsi un préjudice considérable pour les pays en développement qui sont les plus touchés [55]. La majorité des patients était en activité soit 92,5%. La moitié de nos patients a été scolarisé soit 50,83 %. Ce résultat est conforme à celui de l'étude menée à Abengourou en janvier 2011 où 63,5% des patients étaient scolarisés [69].

I-2- Données clinico-biologiques

Le sérotype VIH 1 était prédominant avec 93,3% des cas. Au début de l'épidémie de l'infection à VIH, la sous région ouest africaine était caractérisée par la présence du type viral 2 ou VIH-2 [59,54]. Mais, le VIH-2 étant moins virulent que le VIH-1 [54,45], la progression épidémique de ce dernier a fait que le VIH-2 est aujourd'hui en déclin [57]. La présence simultanée des types viraux 1 et 2 (dual) chez une même personne est possible et relativement fréquente, une

proportion non négligeable des sujets infectés par le VIH-2 l'étant aussi par le VIH-1 [36]. Chez 51,7% des patients le taux de CD4 était inférieur à 200 élmts/mm³ ; la moyenne de CD4 était de 211,81 élmts/mm³. Ce résultat corrobore ceux trouvés par Neper et Bonouman à Abidjan [19,68]. Dans notre étude, il nous est apparu que le stade B représentait 71,7% de nos patients. Ce résultat est comparable à celui de LAURANT et AL au Cameroun qui ont rapporté que 57,1% des patients étaient de la catégorie B [47].

I-3- Données pharmaco-thérapeutiques

Concernant les régimes antirétroviraux proposés aux malades, ils variaient en fonction du type de virus mais également de l'état clinique des patients [52].

Dans notre étude, la majorité des patients soit 88,33% utilisaient les régimes de première ligne composés de deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) associés à un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI). Ces résultats sont en accord avec les recommandations du Ministère de la santé et de la lutte contre le sida de Côte-d'Ivoire [54,53]. La combinaison AZT/3TC/NVP ou EFV était la plus prescrite. Cette combinaison a l'avantage d'être une combinaison fixe dont la prise biquotidienne améliore l'observance des patients [88]. La durée moyenne de suivi était de 14 mois.

II- FACTEURS LIES A L'OBSERVANCE

Notre étude repose sur l'utilisation de deux méthodes de mesure d'observance thérapeutique : le renouvellement des ordonnances et un marqueur biologique (la macrocytose). Les méthodes utilisées possèdent chacune, des avantages et des inconvénients spécifiques. **Le renouvellement des ordonnances médicales** est une mesure facile à obtenir à l'aide du logiciel S.I.M.P.L.E.1 ou du registre de dispensation des médicaments antirétroviraux. C'est un outil simple, facilement accessible, qui peut alerter rapidement sur

l'une des composantes de l'observance : la régularité aux visites de suivi. Il permet ainsi de faire des projections sur les réserves de médicaments en possession des patients afin de prévenir une rupture des prises médicamenteuses [65]. Elle reste tout de même limitée car elle ne nous montre pas si le patient à correctement pris ses médicaments.

L'analyse d'un marqueur biologique donne des mesures objectives pouvant être utilisées comme marqueur de l'observance mais ne permet pas de rendre compte des changements et des modalités de prise. Par ailleurs, les résultats peuvent être modifiés par des facteurs pharmacocinétiques comme l'absorption des médicaments, des interactions médicamenteuses et peuvent ainsi indiquer à tort une mauvaise ou une bonne observance [25]. Une autre limite caractéristique porte sur la régularité de la prise par le patient, comme la prise des médicaments juste avant la visite médicale. Ce comportement entrave l'évaluation globale de l'observance car le marqueur biologique permet une vérification de l'utilisation récente du médicament [39].

II-1- Facteurs sociodémographiques

Dans notre étude le sexe n'était pas associé à l'observance comme rapporté par certains auteurs. Une étude menée par C.SEYLER [61], dans les années 2005-2008 en Afrique sub-saharienne au moment de l'initiation d'un INNTI retrouvait le sexe masculin comme facteur de risque d'échec à M4 et M12. Plusieurs études tendent à montrer que le sexe masculin est associé à une mauvaise observance (MISDRAHI) mais il existe des publications contradictoires [66].

Certaines études menées en France (APROCO, MANIF 2000) ne retrouvent pas de lien significatif entre le sexe et une moins bonne observance. Dans l'étude de MUGAVERO [84] sur les conséquences de visites manquées lors de la première année de traitement, le pourcentage de femmes ne s'étant pas

rendues à leur rendez-vous était significativement plus élevé que celui des hommes. L'étude de KISSINGER [39] retrouve les mêmes résultats, avec une inversion de ceux-ci si l'on met en place des gardes d'enfants pour faciliter la venue des mamans séropositives.

GORDILLO et coll. ont pu constater que les facteurs socio-démographiques ont une influence sur le degré d'observance des traitements antirétroviraux [44].

L'analphabétisme est associé à une mauvaise observance selon notre étude.

Les études dans la littérature s'accordent à dire que le faible niveau d'éducation est un facteur diminuant l'observance thérapeutique [12].

Pour le Dr Margaret CHESNEY, le fait d'avoir un faible niveau d'étude est un facteur prédictif de mauvaise observance dans la population américaine infectée par le VIH [12]. Dans notre étude nous avons noté une prédominance des artisans (26,7%), des ménagères (25%) et des commerçants (22,5%). Des efforts doivent être faits pour la sensibilisation des personnes vivant avec le VIH sous ARV.

Concernant l'activité, notre analyse montre que les patients sous antirétroviraux en activité ont une bonne observance selon les deux méthodes par rapport au patients sans activité. Selon la littérature, le statut socio-économique apparait assez clairement comme un indicateur essentiel de variation de l'observance mesurable pour certaines pathologies socialement marquées comme l'infection à VIH. La précarité, l'absence de travail, les difficultés de logement se corrèlent fréquemment avec l'inobservance [22,44].

II-2- Facteurs clinico-biologiques

Notre étude n'a pas établi de lien entre l'observance et le stade d'infection. Dans la littérature, une étude menée par Tanon et coll avait montré une association entre l'observance et le stade d'infection [87].

Dans certains travaux, la corrélation trouvée entre le taux initial de lymphocytes CD4 et l'observance laissait penser que les individus ayant un taux de CD4 élevé, tendent à avoir une bonne observance. Tandis que ceux qui ont un taux bas sont moins bien observant, comme l'atteste les travaux d'ABELLAN et coll.[1,79, 77]. Le lien établi dans la présente étude entre le taux de CD4 initial et l'observance, est en accord uniquement avec la méthode selon la macrocytose.

II-3-Facteurs pharmaco-thérapeutiques

L'étude de la relation entre les données pharmaco-thérapeutiques et les deux méthodes de mesure a montré un lien statistiquement significatif avec la durée du traitement uniquement avec la méthode selon la macrocytose. Les observations faites à propos de l'adhésion thérapeutique aux ARV en rapport avec la durée de traitement vont dans le sens de celles effectuées par Golin [67]. Ces travaux indiquaient des taux très élevés d'adhésion chez des personnes infectées par le VIH quelque soit le degré de leur maladie en début de traitement.

Les travaux de Chastaing et al. [21], et Zarski et al. [91] portant sur d'autres affections corroborent aussi les résultats de la présente étude. En effet, dans une recherche portant sur l'adhésion au traitement dans les dermatoses chroniques, Chastaing et al. prouvent que l'adhésion thérapeutique est fonction de la durée du traitement et doit être renégociée lors des visites successives [21]. Dujardin et al. s'inscrivent dans cette même perspective avec les résultats de leur étude sur l'adhésion du patient au traitement à Rouen [34]. Dans leur conclusion, ces auteurs réaffirment que l'adhésion du patient à son traitement est gage du succès thérapeutique. Ils montrent que les taux de mauvaises adhésions thérapeutiques dans les maladies chroniques peuvent atteindre les 75% en l'absence de suivi. Parmi les facteurs que ces auteurs incriminent, la durée du traitement occupent une place de choix. Zarski et al. arrivent aussi à une

conclusion similaire dans le traitement de l'hépatite virale chronique C [91]. Plus le traitement est long et producteur d'effets indésirables, plus l'inobservance est probable et importante. Il semble cependant que la réciproque n'est pas aussi évidente qu'on le dit. L'idéal du traitement simplifié dont la forme prototype est «une dose par jour» n'est pas la panacée dont on rêve. Une évaluation utilisant plusieurs mesure d'observance, a été menée pour un traitement de pneumonie à *Pneumocystis carinii* avec une formule « une pilule par jour à prendre à n'importe quel moment de la journée». Vingt neuf (29) % seulement des patients prenaient leur médicament plus de 90% des fois et 54% atteignaient un niveau de 80% d'observance. Les autres patients ne prenaient pas leur traitement avec une fréquence suffisante pour obtenir un bénéfice clinique significatif [16]. Une étude comparative sur l'observance de prescription d'antidépresseurs de patients en ambulatoire est également intéressante à cet égard [81]. De trois conditions de prise (A : une prise par jour ; B : trois prises ; C : libre choix entre A et B) ce sont ceux qui choisissent volontairement trois prises dans le groupe C qui ont la meilleure observance [68].

Notre étude à travers les deux méthodes n'a pas montré de lien statistiquement significatif entre le régime thérapeutique et l'observance. Le régime thérapeutique le plus utilisé était 2 INTI + 1 INNTI. Ce régime avait la particularité d'être une combinaison fixe de trois molécules, ce qui réduisait le nombre de comprimés en un (1) et en deux prises quotidienne. Cependant plusieurs études montrent que des combinaisons plus simples sont associées à une meilleure observance : dans l'étude NICE, les patients qui passent de l'indinavir en trois prises toutes les huit heures à de l'indinavir combiné au ritonavir (400/400 mg x 2) semblent montrer une meilleure adhérence [33]. De la même façon, l'amélioration des résultats virologiques des sujets sous nelfinavir qui passent de trois prises par jour à deux prises serait due à une

meilleure observance [70]. L'observance d'un tel traitement serait équivalente à celle d'une trithérapie avec un analogue non-nucléosidique [59].

III- DIFFICULTES DE L'ETUDE

Au terme de notre étude intitulée Observance du traitement antirétroviral, nous avons pu constater que de nombreux patients interrompaient précocement leurs visites dans le centre de prise en charge. Ce qui laisse présager une proportion élevée de perdus de vue pour le suivi du traitement ARV. Cela nous a conduit à un nombre de patients insuffisant pour la signification des tests statistiques.

CONCLUSION

L'observance dans cette population de patients sous traitement ARV fréquentant le centre médico-social walè paraît relativement élevée sur une courte période correspondant aux premières années de leur suivi.

Les deux méthodes étudiées, renouvellement des ordonnances et macrocytose sont concordantes. L'on peut penser qu'elles sont équivalentes et non complémentaires.

Cependant un seul facteur était associé à l'observance avec les deux méthodes. La particularité de notre étude réside dans la nécessité de permettre au pharmacien dispensateur de pouvoir être à mesure de prodiguer des conseils utiles au malade pour une bonne observance et une adéquation dans la vie du malade.

L'appréciation de la difficulté des personnes à vivre avec leur traitement, la capacité d'anticiper les problèmes et d'y apporter des réponses satisfaisantes, doivent guider le Pharmacien dans sa dispensation.

RECOMMANDATIONS

Au terme de notre étude, il nous paraît opportun de faire des recommandations pour améliorer la prise en charge des PVVIH.

Au Ministère de la santé et de la lutte contre le VIH/SIDA

-Vulgariser le système de suivi-évaluation du Programme National de Prise en charge des PVVIH (PNPEC) des centres de prise en charge, en y incluant la mesure de l'observance thérapeutique, en vue d'une meilleure qualité de la prise en charge.

-Renforcer par une formation adéquate les ressources humaines qui doivent être capables de mesurer l'observance d'un traitement, de dépister et gérer les effets indésirables des ARV, de réaliser le counseling à l'observance, l'éducation thérapeutique des patients.

A l'administration du Centre médico-social Walè de Yamoussoukro

Le centre médico-social doit faire des efforts d'organisation et de gestion pour que les ruptures d'approvisionnement disparaissent et pour que les attentes des patients lors de leurs rendez-vous ou même lors de visites non programmées soient réduites au minimum. Il suffit le plus souvent de réunir autour d'une table l'ensemble du personnel du centre y compris le personnel de l'administration et de l'entretien avec des patients pour discuter de l'organisation des circuits et des visites.

Au personnel chargé de la prise en charge

-La mesure de l'observance thérapeutique dans la pratique pharmaceutique de routine des soins va conduire à la mise en place de programme d'éducation thérapeutique du patient qui créera, dès la première visite un contrat particulier entre le soigné et le soignant.

-Des guides sont disponibles pour mettre en place des consultations d'observance (counseling).

-Renseigner correctement les dossiers des patients et mieux mettre en place des bases de données fiables dans les centres en renforçant l'informatisation des dossiers sur les PVVIH au centre médico-walè de Yamoussoukro.

Aux personnes infectées et affectées par le VIH

- Respecter scrupuleusement les dates prévues pour les rendez-vous de consultation et de bilan de suivi.

-Suivre correctement le traitement prescrit afin d'éviter certains effets secondaires et l'apparition de résistance.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1. Abellan J, Garotte M, Saiz-Maza M et al.** Triple therapy adherence in HIV positive patients. *AIDS*.1998; 12:185
- 2. Adédiran Moutairi Yacine.** Evaluation de la mise en œuvre de la prévention de la transmission mère-enfant du VIH/SIDA à l'hôpital de la mère et de l'enfant lagune de cotonou. 175p
Th Med :Bamako.FMPOS,2005.
- 3. Andreo C, bouhnik AD, Soletti J et al.** La non observance des patients infectés par le VIH, soutenue par une association communautaire. *Santé Publique* . 2001;13 : 249-262
- 4. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé. Paris.**
Stratégies du diagnostic biologique de l'infection due au VIH chez les sujets âgés de plus de 18 mois (à l'exclusion du dépistage sur les dons de sang et chez les donneurs d'organes ou de tissus). Paris : ANAES,2000.7p.
- 5. Agence Nationale de Recherche sur Le Sida. Paris.** L'observance aux traitements contre le VIH/SIDA: mesure, déterminants, évolution. Paris : ANRS, 2001. 112p. (Collection Sciences Sociales et Sida)
- 6. ANRS.Paris.** Enquête ANRS-VESPA : premiers résultats.(Consulté le 12 decembre 2012).
<www.anrs.fr>
- 7. ANRS.Paris.**L'observance aux traitements contre le VIH/SIDA: mesure, déterminants, évolution. Rapport.Paris : ANRS,2001.112p
- 8. Aspects virologiques.** Module : santé et environnement-Maladies transmissibles. (Consulté le 07/09/2010)
< <http://www.microbe-edu.org/etudiant/vih.html>>
- 9. Badré-Sentenac S, Essomba C, Commeyras C et al.** Utilisation du renouvellement des ordonnances d'antirétroviraux comme indicateur d'observance à Yaoundé. *J Pharm Clin*. 2005 ; 24 (4) : 225-231

- 10. Ba-Gomis F, Chenal H, N’Guyen VK, et al.** Étude de l’observance des antirétroviraux à Abidjan : enquête auprès de 84 patients du CIRBA. In : Conférence Internationale sur le Sida et les Maladies Sexuellement Transmissibles en Afrique. 12.2001. Ouagadougou, Burkina Faso.
- 11. Francis Barin.** Les bases virologiques et diagnostic de l’infection à VIH. Rev Med Tours. 1994; 28 : 128
- 12. Bergmann JF, Dohin E, Juillet Y et al.** Observance, efficacité et qualité de vie. Therapie. 2000 ; 57(4) : 366-378
- 13. Bissagnene E, Dariosecq JM, Drabo J, et al.** Mémento thérapeutique du VIH/SIDA en Afrique. Paris : Doin , 2005. 242 p
- 14. Bissagnene E, Eholie S-P, Aka K.**
Guide pratique de prescription des traitements antirétroviraux dans les pays à ressources limitées. Cas de la Côte d’Ivoire. Côte d’Ivoire : Abidjan : Rapport National UNGASS Côte d’Ivoire. 2010. 66p
- 15. Bissagnene E, Eholié SP, Folquet-Amorissani M.**
Atelier sur les stratégies thérapeutiques. 15 fév 2008. Bassam
- 16. Blakeslee D.** Adherence to antiretroviral therapy. JAMA. 1998 ; 279(17):1343-1344
- 17. Blond B, Mallock M.** Une prescription sur deux non suivie : améliore l’observance. Impact Médecin Hebdo. 1999; 466 : 7-15
- 18. Bonard B, Rouet F, Toni TA and al.** Field evaluation of an improved assay using a heat-dissociated p24 antigen for adults mainly infected with HIV-1 CRF02_AG strains in Côte d’Ivoire, West Africa. JAIDS. 2003; 34 (3): 267-273
- 19. Bonouman Ama B V.** Evaluation de la qualité de prise en charge thérapeutique des patients adultes VIH positifs dans les centres accrédités de l’initiative d’accès au ARV à Abidjan. 102p
Th Méd : Abidjan, 2002.

20. Canada. Ministère de la Santé et des Services Sociaux du Québec.

Guide pour les professionnels de la santé du Québec : la thérapie antirétrovirale pour les adultes infectés par le VIH. Québec : MSSSQ,2007.147p

21. Chastaing M, Misery L, Schollhammer M et al. A propos de l'adhésion au traitement dans les dermatoses chroniques.

La Revue de Médecine Interne. 2011; 32(5) : 314-318.

22. Chesney M. factors affecting adherence to antiretroviral therapy.

Clin Inf Dis.2000; 30 (suppl 2): 171-176

23. Chesney MA, Morin M, Sherr L. Adherence to HIV combination therapy.

Soc Sci Med. 2000 ; 50 : 1599-1605

24. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance.

Clin Ther. 2001;23(8):1296-1310.

25. Costagliola D, Barberousse C. Comment mesurer l'observance ?

L'observance aux traitements contre le VIH/sida : mesure, déterminants, évolution. Paris : ANRS, 2001. P 33-42

26. Cote d'Ivoire. Ministère de la Lutte contre le Sida. Suivi de la déclaration d'engagement sur le VIH/SIDA : rapport national 2012. (Côte d'Ivoire). Abidjan : MLS,2012.43p.

27. Côte d'Ivoire. Ministère de la Santé et de l'Hygiène Publique.

Application des nouvelles stratégies thérapeutiques antirétrovirales et de suivi biologique dans le cadre de la prise en charge des personnes vivants avec le VIH en Cote d'Ivoire.

Arrêté N°146/MSHP/CAB du 4/06/2008

28. Cote d'Ivoire. Ministère de la Santé et de l'Hygiène publique.

Programme National de Prise en Charge Médicale des Personnes Vivant avec le VIH. Algorithme de dépistage du VIH. Abidjan :MSHP,2011.125p

29. Craes-crips.Lyon. Le traitement contre le VIH : problèmes d'observance et dispositifs d'appui. Lyon : Craes-crips,2000.33p.

30. CRIPS. Marseille. L'observance aux cours de traitements antirétroviraux de l'infection à VIH.2003 : dossier documentaire du CRIPS PACA.(Page consultée le 20mars 2012).

[<www.paca.lecrips.net/spip.php?article 123>](http://www.paca.lecrips.net/spip.php?article 123)

31. Diouf M, Seydi, BM Diop and al. Epidemiological and clinical features of HIV-2. Infection in Dakar. Med trop.2006 ;66 :64-68

32. District sanitaire de Yamoussoukro. Yamoussoukro :rapport annuel d'activités 2009. Yamoussoukro : DSY,2005.50P

33. De Jesus E, Pistole M, Fetchick R and al. A randomized, controlled, open-label study comparing the adherence and convenience of continuing Indinavir Q8H vs switching to norvir/indinavir 400 mg/400 mg BID. Int conf AIDS.13. 2000.(Consulté le 11/06/12).

[<http://www.thebody.com/content/art16139.html>](http://www.thebody.com/content/art16139.html)

34. Dujardin F, Roussignol X. L'adhésion du patient à son traitement, une difficulté thérapeutique méconnu. La Revue de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique.2010 ; 96(8) : 1018-1022.

35. Duval X, Peytavin G, Breton G and al. Hair versus plasma concentrations as indicator of indinavir exposure in HIV-1 infected. AIDS.2007 ;21(1):106-108.

36. Dybulm, Fauci AS, Bartlett JG and al. Guidelines for using antiretroviral agents among HIV-infected adults and adolescents – The panel on clinical practices for treatment of HIV. Ann Intern Med. 2002 ; 137: 381- 433

37. Eholié S P, et Girard P.M. Mémento thérapeutique du VIH/SIDA en Afrique. Paris : Doin, 2005.242 p

38. Ezoua JSA. Dépistage du VIH chez 403 porteurs de maladies sexuellement transmissibles au dispensaire antivénérien à l'institut national d'hygiène publique de Treichville. 103p

Th méd : Abidjan. Univ Cocody, 1998,2177.

39. Farmer CK. Methods for measuring and monitoring medication regimen adherence in clinical trials and clinical practice. Clinical therapeutics.1999; 21 (6): 1074-1090

- 40. Fleury H J A.** Virologie humaine. Paris : Masson,1993. P171-188
- 41. Gbegnedji Kodjogan Y.** Evaluation des facteurs déterminants l'utilisation des services de prévention de la transmission mère-enfant du VIH/SIDA dans le district de Bamako.95P
Th Pharm :Bamako.FMPOS,2005.
- 42. Getchell JP, Hicks DR, Svinivassan A and al.** Human Immunodeficiency Virus isolated from a serum sample collected in 1976 in Central Africa.
J Inf Dis. 1987; 156: 833-837
- 43. Girard PM, Bissagnene E, Dariosecq JM et al.** Mémento thérapeutique du VIH/Sida en Afrique. Paris : Doin, 2009.335p
- 44.Gordillo V, Del Amo J, Soriano V and al.** Sociodemographic and psychological variables influencing adherence to antiretroviral therapy. AIDS.1999 ; 13 : 1763-1769
- 45. Groupe SOS.Geneve .** Conférence Internationale sur le SIDA.27.2008. Mexico. Journal de SIDA.(Consulté le 5 mai 2010).
<<http://www.arcat-sante.org>>
- 46. Fédération Internationale Pharmaceutique. Pays bas.** Recommandation pour la gestion d'une pharmacie et la dispensation de médicaments antirétroviraux dans les pays à ressources limitées. Hague : FIP, 2008.86p
- 47. Haute Autorité de Santé (HAS).** Guide affection de longue durée :infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) déc 2007. (Page consulté le 11/09/2008)
<<http://www.arcat-sante.org>>
- 48. Harries A, Nyangulu D, Hargreaves NJ and al.** Preventing antiretroviral anarchy in sub-Saharan Africa.
Lancet.2001;358:410-414

- 49. Hecht F, Grant R, Petropoulos C and al.** Sexual transmission of an HIV-1 variant resistant to multiple reverse-transcriptase and protease inhibitors. *N Engl J Med.*1998 ; 339 : 307-311.
- 50. Hecht F.** Mesure de l'observance du traitement antirétroviral en pratique clinique. *AIDS Clinical Care.*1998;10 : 63-65
- 51. Horne R.** Adherence to medication: a review of existing research. In Myers L, Midence K. *Adherence to traitement in medical conditions.* Buffalo: Hardwood, 1998.P 285-310.
- 52. Jean GB, Danielle R, Danielle G et al.** La thérapie antirétrovirale pour les adultes infectées par le VIH. Québec : Ministère de la *santé* et services sociaux du Québec,2007.18p
- 53. Kissinger P,Cohen D,Brandon W and al.**Compliance with public sector HIV medical care. *J Natl Med Assoc.*1995;87(1) :19-24
- 54. Kouassi Aboley R. J.** Bilan d'activités de la prise en charge biologique des personnes vivant avec le VIH dans la région du Bas-Sassandra. A propos de 300 patients au centre Hospitalier Régional de San-Pedro de juin à septembre 2006. 177P.
Th pharm: Abidjan,2008,1218.
- 55. Lanièce I, Ciss M, Desclaux A, Diop K, Mbodj F, Ndiaye B et al.** Adherence to HAART and it principal determinants in a cohort of Senegalese adults. *AIDS* 2003, 17 : S103-S108.
- 56. Le Moing V, Chene G, Carrieri M and al.** Clinical, biologic, and behavioral predictors of early immunologic and virologic response in HIV-infected patients initiating protease inhibitors. *JAIDS.* 2001; 27(4) : 372-376
- 57. Leport C, Longuet P, Gervais A et al.** Manifestations cliniques de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine. *Encycl Méd chir* (Editions scientifiques et médicales Elsevier SAS, Paris) *Maladies Infectieuses*, 8-050-B-10, 2002,20 p.

58. Levy J.A. HIV and the pathogenesis of aids. 2nd ed.

Washington DC: ASM Press,1998.588p.

59. Luber A, Mulnick J, Raber S and al. Patient adherence with twice daily dosing of nelfinavir (NLF) equivalent to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTI) when given in combination with dual nucleoside analogues (NRTI). In: Int Conf AIDS.13. 2000. New York .ThPeB4991. (Consulté le 10/06/12).

< <http://www.thebody.com/content/art16125.html> >

60. Mehta S, Moore R, Graham N. Potentials factors affecting adherence with HIV therapy. AIDS.1997;1665-1670

61. Misdrahi D, Liorca PM, Lançon C et al. L'observance dans la schizophrénie: facteurs prédictifs, voies de recherches, implications thérapeutiques. L'Encéphale.2002 ; 28 (3) : 266-272

62. Moatti J.P, Carrieri MP , Spire B, and al. Adherence to HAART in French HIV-infected injecting drug users: the contribution of buprenorphine drug maintenance treatment. AIDS. 2000 ;14 : 151-155

63. Mofenson LM, Harris DR, Moye J and al. Alternatives to HIV-1 RNA Concentration and CD4 count to predict mortality in HIV-1-infected children in resource-poor settings. Lancet. 2003; 62:1625-1627

64. Morin. De la recherche à l'intervention sur l'observance thérapeutique : contributions et perspectives des sciences sociales :Rapport.
Paris : ANRS,2001. P5-20

65. Mouala C,Kaba-Mebri J,Fikouma V,Wata JB,Gabrie P, Rey J-L. Mesure de l'observance thérapeutique des patients vivant avec le VIH à Bangui. Med Trop. 2006 ; 66 : 59-63

66. Mugavero M ,Lin H.Y , Willig J and al . Missed visits and mortality among patients establishing initial outpatient HIV treatment.

Clin Inf Dis.2009;48: 248-256

- 67. Mupendwa, B-P, Ntokamunda, J-L. K, et al.** Niveau d'adhésion et problèmes inhérents chez des malades VIH/SIDA sous traitements ARV : cas de la clinique « MSF/Hollande » de Kadutu (République Démocratique du Congo). Cahiers Santé.2009 ;19(4) : 205-215.
- 68. Neper Ngami Eugène.** Analyse de l'observance du traitement antiretroviral chez les patients VIH positifs suivis au service des maladies infectieuses d'Abidjan.122p
Th Méd : Abidjan,2001.
- 69. N'guessan Bosson.** Observance du traitement antirétroviral au Centre Hospitalier Régional d'Abengourou. 124p
Th Pharm : Abidjan,2011.
- 70. Novak R and al.** Effect of Change from TID to BID Nelfinavir (NFV) on Viral Load, CD4 Count and Adherence. In: Int Conf AIDS.13. 2000.(Consulté le 11/06/12).
<<http://www.thebody.com/content/art16139.html>>
- 71. Olivier N.** Le VIH a 21 ans : retour sur une épidémie,2004,(consulté le 10 decembre2010).
<<http://www.futura-sciences.com>>
- 72. OMS.Geneve.** Prise en charge clinique du VIH/SIDA : gestion des activités conjointes de lutte contre la tuberculose et le VIH. Geneve : OMS,2002
- 73. OMS.Geneve .** Atelier sur les besoins de laboratoire pour assurer la sécurité des médicaments antirétroviraux et leur usage rationnel en Afrique. 17-20 avril 2000. Dakar. Genève: OMS ; 2000.P14-15.
- 74. ONUSIDA. Geneve .** Le point sur l'épidémie du Sida.
Geneve :ONUSIDA, 2007.60p
- 75. ONUSIDA. Genève.** Rapport 20 Nov. 2012. (Page consultée le 02/12/2012)
<www.cite-sciences.fr>
- 76. Ouedraogo S M, Ouedraogo M, Dagnan N S et al.** Impact des affections opportunistes au cours du VIH/SIDA dans le service de Médecine interne au CHU de Treichville à propos de 279 cas. P172-174
Th Med : Abidjan,2004, 5103:

- 77. Paterson DL, Swindells S, Mohr J and al.** Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann. Intern. Med.* 2000 ; 133 : 21-30.
- 78. PNPEC.Abidajn.** Politique nationale de prise en charge des personnes vivant avec le VIH dans le secteur de la santé. Abidjan :PNPEC,2005.39p
- 79. Press N, Tyndall MW, Wood E and al.** Virologic and immunologic response, clinical progression, and highly active antiretroviral therapy adherence. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2002;31 (suppl 3): 112-117.
- 80. Protopescu C , Raffi F , Roux P et al.** Facteurs associés à la non observance aux ARV : analyse des 10 années de suivi dans la cohorte APROCO-COPILOTE avec correction du biais induit par les données manquantes. *Antimicrob Chemother.*2009 ; 64 : 599-606
- 81. Rigsby MO, Rosen MI, Cramer and al.** Cue-dose training with monetary reinforcement: pilot study of an antiretroviral adherence intervention. *J Gen Med.*2000; 15 (12):841- 847.
- 82. Schneider V.** Quantification génomique: application aux infections par le VIH.*Revue Française des Laboratoires.*2003 ;357:33
- 83. Schüpbach J.** Viral RNA and p24 antigen as markers of HIV disease and antiretroviral treatment success. *Int Arch Allergy Immunol.* 2003 ; 132 (3):196-209
- 84. Seyler C, Messou E, Gabillard D and al.** Morbidity before and after HAART initiation in Sub-Saharan African HIV-infected adults: a recurrent event analysis. *AIDS Res Hum retroviruses.* 2007; 23 (11): 1338-1347
- 85. Sickinger E, Stieler M, Kaufman B and al.** Multicenter evaluation of a new automated enzyme-linked immunoassay for detection of human immunodeficiency virus specific antibodies and antigen. *J Clin Microbiol.*2004;42 (1):21-29

- 86. Talam NC, Gatongi P, Rotich J, and al.** Factors affecting antiretroviral drug adherence among HIV adult patients attending hiv/aids clinic at moi teaching and referral hospital, eldoret, Kenya.
East African Journal of Public Health. August 2008 ; 5(2) :74-78
- 87. Tanon A, Polneau S, Aba T, Ouattara I, Kassi A, Eholie S** L'observance au traitement antirétroviral chez les patients adultes VIH positifs à abidjan de mars à septembre 2002. Rev. Int. Sc. Med. 2006 ; 8(2) : 53-58
- 88. Weber B, Gurtler L, Thorstensson R and al.** Multicenter evaluation of a new automated fourth generation human immunodeficiency virus screening assay with a sensitive antigen detection module and high specificity.
J Clin Microbiol. 2002 ; 40 (6):1938-1946.
- 89. WHO. Geneva.** Revised recommendations for the selection and use of HIV antibody tests. Weekly Epidemiological Record. 1997;72:81-88
- 90. Yéni P.** Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH : rapport 2008. Paris : Flammarion, 2008. 412p
- 91. Zarski J. P, Leroy V, Hiller et al.** Tolérance et adhérence au traitement de l'hépatite C. Antibiotiques. 2007;9(4) :221-225.
- 92. Savage DG¹, Ogundipe A, Allen RH et al.** Etiology and diagnostic evaluation of macrocytose. Am J Med Sci. 2000; 319(6):343-52.

Annexes

ANNEXES I

PROFIL ET INDICATEURS D'OBSERVANCE DE PERSONNES VIVANT AVEC LE VIH SOUS ANTIRETROVIRAUX

FICHE D'ENQUETE N°

Code client :

I/DONNEES SOCIO DEMOGRAPHIQUES

1) Age

2) Sexe

1 = Masculin

2 = Féminin

3) Nationalité :

4) Niveau d'instruction

1=Aucun(e)

2=Primaire

3=Secondaire

4=Supérieur

5) Profession :

1=en activité 2=au chômage 3=à la retraite

6) Religion

Chrétien

musulman

Animiste

Autre religion

sans religion

II/HISTOIRE DU DEPISTAGE

7) Date du dépistage

8) Lieu du dépistage :

9) Type de VIH

1=VIH-1

2=VIH2

3=VIH dual

III/ DONNEES BIOLOGIQUES ET CLINIQUES

M6

M12

Observance du traitement antirétroviral au centre médico-social walè de Yamoussoukro

10) Volume globulaire moyen(VGM) (fl) M0

11) Taux de CD4 (mm³) M0 M6 M12

12) Stade de l'infection VIH/SIDA A B C

IV/ DONNEES PHARMACO-THERAPEUTIQUES ET GALENIQUE

12) Patient sous TARV oui non

13) Ligne de traitement ARV 1= 1^{ère} ligne 2= 2^{ème} ligne

14) Régime thérapeutique actuel : _____

15) Molécules déjà utilisées : _____

16) Nombre de prises quotidiennes

17) Durée du traitement ARV(en mois)

18) Forme galénique : combinaison fixe combinaison non fixe

IV/PARAMETRE DE RENOUELEMENT DES ORDONNANCES

19) Nombre d'ordonnances renouvelées (N_R)=

20) Nombre de mois de traitement (D)=

21) Régularité des renouvellements

R I

V/ SURVENUE D'INFECTIONS OPPORTUNISTES

22) Infections opportunistes au cour du suivi :

Tuberculose
 Toxoplasmose
 Kaposi
 Cryptococcose
 Zona
 Pneumonie
 Démence
 Candidose buccale
 Candidose génitale

Ulcère buccale
 Ulcère génitale
 Fièvre
 Toux
 Difficulté respiratoire
 Perte de poids
 Ecoulement urétral

Autre (à préciser) :.....

23) Devenir de l'infection opportuniste

Récidive Oui Non

ANNEXE II: Tableau de répartition des patients selon les ordonnances renouvelées

Nombre de patients	Nombre d'ordonnances renouvelées (QE)	Nombre d'ordonnances théorique (QT)	Nombre de mois de ruptures (Rp)	Régularité
09	6	6	0	R
02	10	10	0	R
07	13	17	4	I
10	11	11	0	R
03	17	19	2	I
12	17	17	0	R
07	7	14	7	I
03	22	22	0	R
03	12	16	4	I
05	16	16	0	R
03	21	21	0	R
02	8	8	0	R
06	9	13	4	I
04	20	21	1	I
08	7	7	0	R
07	12	12	0	R
09	13	13	0	R
03	15	15	0	R
05	19	19	0	R
05	14	14	0	R
06	18	18	0	R
01	20	20	0	R

ANNEXE III: Classification en catégories clinique du CDC 1993

Catégorie A	Un ou plusieurs critères listés ci-dessous chez un adulte ou un adolescent infecté par le VIH, s'il n'existe aucun des critères des catégories B et C Infection à VIH asymptomatique Lymphadénopathie persistante généralisée Primo-infection symptomatique
Catégorie B	Manifestations cliniques chez un adulte ou un adolescent infecté par le VIH, ne faisant pas partie de la catégorie C et qui répondent au moins à l'une des conditions suivantes : Candidose oropharyngée Candidose vaginale persistante, fréquente ou répondant mal au traitement Dysplasie du col fièvre (38°5) ou diarrhée supérieure à 1 mois Leucoplasie chevelue de la langue Zona récurrent Purpura thrombocytopénique idiopathique Neuropathie périphérique
Catégorie C	Cette catégorie correspond à la définition du SIDA chez l'adulte. Lorsqu'un sujet a présenté l'une des pathologies ci-dessous, il est classé définitivement dans la catégorie C : Candidose trachéale, bronchique, pulmonaire, oesophagienne, extrapulmonaire Cryptococcose extrapulmonaire Pneumonie à <i>Pneumocystiscarinii</i> Toxoplasmose cérébrale Infection à CMV Rétinite à CMV Infection à <i>Mycobacteriumtuberculosis</i> Infection à <i>Mycobacterium avium</i> ou <i>kansaii</i> Pneumopathie bactérienne récurrente Septicémie à salmonella non typhiques récurrente Cryptosporidiose intestinale évoluant depuis plus d'un mois Leucoencéphalopathie multifocale progressive Coccidioïdomycose, disséminée ou extrapulmonaire Histoplasmose disséminée Sarcome de Kaposi Lymphome de Burkitt lymphome cérébral primaire Syndrome cachectique dû au VIH