

REPUBLIQUE DE COTE D'IVOIRE
UNION-DISCIPLINE-TRAVAIL

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR



U.F.R DES SCIENCES MEDICALES

THESE

Année : 2004-2005

N⁰

Pour l'obtention du

DOCTORAT EN MEDECINE
(DIPLOME D'ETAT)

**REPONSE AUX TRAITEMENTS ANTIRETROVIRAUX
HAUTEMENT ACTIFS DES FEMMES PREALABLEMENT
EXPOSEES A LA NEVIRAPINE MONODOSE AU COURS
DE LEUR GROSSESSE, ABIDJAN (COTE D'IVOIRE)**

Présentée et soutenue publiquement le 12 Octobre 2005

Par

COFFIE AHUATCHI PATRICK JUSTIN

Né le 23 Août 1975 à Grand-Bassam (R.C.I.)

COMPOSITION DU JURY :

Président : Monsieur le Professeur ANONGBA DANHO SIMPLICE
Directeur de Thèse : Madame le Professeur N'DRI-YOMAN AYA THERESE
Asseseurs : Monsieur le Professeur agrégé AOUSSI EBA FRANCOIS
: Monsieur le Professeur agrégé KOFFI KOUASSI GUSTAVE

MES DEDICACES

Je dédie cette thèse

A l'Éternel mon Dieu

Comment ne pas te louer Seigneur, pour tout le bien que tu ne cesses de faire pour moi. Je voudrais dire au monde entier que c'est grâce à toi Seigneur, si j'en suis là. Merci pour ton aide, ton soutien et surtout, merci car tu m'as permis de te rencontrer véritablement. Que ce travail soit donc pour moi, une occasion pour te bénir, te dire combien je t'aime et te prier pour notre très cher pays, la Côte d'Ivoire.

A mes grands parents paternels et maternels et aux membres de ma famille qui nous ont quitté dans la fleur de l'âge.

Que le Seigneur daigne les garder auprès de lui.

A tous les hommes et à toutes les femmes de bonne volonté qui mettent leur temps et leurs compétences aux services des personnes vivant avec le VIH.

Que Dieu notre père vous bénisse et vous accorde longue vie.

MES REMERCIEMENTS

A mon père

Tu as essayé, durant toutes ces années, de m'inculquer tant bien que mal certaines valeurs qui te sont chères : rigueur, discipline et combativité. Que ce travail soit le témoignage du respect que je porte à ces valeurs et surtout le témoignage de l'affection que je te porte. Que Dieu te bénisse.

A ma mère

Tu m'as toujours soutenu avec patience, amour et tendresse.
Je garde en mémoire tous ces efforts que tu ne cesses de faire pour nous.
Par ma modeste voix, mes frères et moi voulons te dire, merci maman.
Que Dieu te bénisse et qu'il réalise tous tes vœux.

A mes frères

Quand je me rappelle de tous les joyeux moments de notre tendre enfance, j'ai la nostalgie. Et pourtant je sais, oui je sais que le meilleur reste à venir. Vous avez toujours été là pour moi. Que Dieu bénisse cette fraternité. Qu'il nous donne d'être toujours unis et qu'il vous comble, chacun selon ce que son cœur désire.

A mes oncles et tantes

Je voudrais vous remercier du fond du cœur. Vous m'avez soutenu et aidé à chaque étape de ma vie. Que ce travail soit le témoignage de ma gratitude et de mon affection. Que Dieu vous bénisse et fasse pleuvoir sur vous ses grâces.

A mes cousins et cousines

Votre soutien et vos prières m'ont permis d'affronter toutes les épreuves difficiles de la vie. Que Dieu notre Père vous bénisse et vous comble au delà de vos espérances.

A Marie-Aude

Cela fait six ans que nous avons décidé de faire un bout de chemin ensemble. Durant tout ce temps, ton soutien et tes encouragements n'ont jamais manqué. Merci pour ta patience, ta compréhension, ton aide, tes précieux conseils et tes prières. Que Dieu te bénisse, qu'il bénisse toute ta famille.

A mes aînés

Dr Assebian Christian
Dr Touré Kelkoun Emmanuel
Dr Messou Kouassi Eugène
Dr Guié Yeret Privat

Aux conventionnés de l'année 1998-1999

Dr Ouattara Nindougou Eric
Dr Touré Sounan Charles
Dr Saouré Kouamé Serge
Dr Gboho Christelle

*A mes collègues de la 31^{ème} promotion de l'UFR des Sciences
Médicales*

Dr Ahonzo Christelle épouse Yavo

Dr Kouassi Jean-Louis Dominique

Dr N'Dri Donald N'Gotta Martial

Dr Gounongbe Marc Grégoire

Dr Fe Gondo Salvador

Dr Djemo Rostand

A tous mes amis de Côte d'Ivoire et de Bordeaux

Merci pour votre soutien et vos encouragements.

Affectueuse considération.

Dieu vous bénisse

*A Monsieur le professeur François Dabis
Professeur de santé Publique de l'Université Victor Segalen de
Bordeaux 2 et Chef de l'équipe VIH à l'unité INSERM*

Je voudrais spécialement vous remercier pour toute l'aide que vous m'avez apportée durant la réalisation de ce travail. J'ai beaucoup appris à vos côtés. Que ce travail soit le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

*Au Docteur Xavier Anglaret
Chargé de recherche à l'unité INSERM 593*

Je voudrais vous remercier pour votre disponibilité et vos précieux conseils tout au long de ce travail. J'ai énormément appris à vos côtés. Que ce travail soit le témoignage de ma gratitude et de mon profond respect

*Au Docteur Valériane Leroy
Chargé de recherche à l'unité INSERM 593*

Je voudrais vous remercier pour votre aide et votre soutien tout au long de ce travail. Qu'il soit le témoignage de ma reconnaissance et de mon respect.

Au Docteur Didier Ekouevi

*Médecin épidémiologiste du Projet Ditrème-Plus et du Programme
MTCT-Plus*

Je voudrais vous remercier pour votre simplicité, votre disponibilité, vos conseils et votre aide qui m'ont permis de mener ce travail jusqu'à terme. Vous m'avez beaucoup appris. Que ce travail soit le témoignage de ma reconnaissance.

Que Dieu vous bénisse.

Au Docteur Besigin Tonwe-Gold

Coordinatrice du Programme MTCT-Plus

Je voudrais vous remercier pour vos conseils, et votre aide.
Vous avez veillé avec discrétion à ce que je ne manque de rien.
Que ce travail soit le témoignage de ma reconnaissance.

Au Docteur Ida Vihó

Coordinatrice du Projet Ditrème-plus

Je voudrais vous remercier pour votre accueil et votre aide tout au long de ce travail. J'ai été frappé par votre extrême gentillesse. Que ce travail soit le témoignage de ma reconnaissance. Que Dieu vous bénisse et vous comble de ses grâces.

A toute l'équipe du Programme MTCT-Plus

Je voudrais vous remercier pour votre chaleureux accueil. Vous m'avez permis de m'intégrer facilement et de travailler dans de très bonnes conditions.

Que Dieu bénisse la cour commune.

A MES MAITRES ET JUGES

A NOTRE MAITRE
ET
PRESIDENT DU JURY

Monsieur le Professeur ANONGBA DANHO SIMPLICE

- Professeur Titulaire de Gynécologie et d'Obstétrique.
- Chef de Service Adjoint de Gynécologie et d'Obstétrique du CHU de Treich-ville
- Membre de la Société Ivoirienne de Gynécologie et d'Obstétrique (**SIGO**)
- Membre de la Fédération Française de Gynécologie et d'Obstétrique
- Secrétaire Général de la Société Africaine de Gynécologie et d'Obstétrique
- Correspondant étranger de la Société Française de Scénologie et Pathologie Mammaire
- Membre de la Société Européenne de Contraception
- Membre de la Société de l'Union Professionnelle Internationale de Gynécologues et d'Obstétriciens

Honorable maître,

Vous nous faites un immense honneur en acceptant spontanément de présider cette thèse malgré vos multiples occupations. Vous êtes un exemple d'humilité et de rigueur pour toute une génération de médecins.

Recevez ici l'expression de notre profonde gratitude.

Que Dieu vous bénisse et vous comble de ses grâces

A NOTRE MAITRE
ET
DIRECTEUR DE THESE

Madame le Professeur N'DRI-YOMAN AYA THERESE

- Maître de Conférence Agrégé d'Hépatogastro-Entérologie
- Chef de Service du Service d'Hépatogastro-Entérologie du CHU de Yopougon
- Présidente de la SIGEED (Société Ivoirienne de Gastro-Entérologie et d'Endoscopie Digestive)
- Membre de Société Française de Gastro-Entérologie (**SNFGE**)
- Présidente de l'Association Africaine Francophone de formation continue en Hépatogastro-Entérologie
- Doyen honoraire de l'UFR des Sciences Médicales de l'Université de Cocody
- Membre de l'Académie de Médecine de Pologne
- Membre de l'Institut Albert Schweizer
- Chevalier de la Légion d'Honneur Française

Chère maître,

Ce travail a été mené jusqu'à terme grâce à votre disponibilité et votre bienveillance.

Devant mes nombreuses sollicitations, vous avez su faire preuve de patience, d'indulgence et de compréhension à mon égard. J'ai été impressionné par votre grande humilité. Que Dieu vous bénisse et réalise tous vos vœux.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Professeur AOUSSI EBA FRANCOIS

- Maître de Conférence Agrégé de Maladies Infectieuses et Tropicales
- Membre fondateur de la Société Africaine de Pathologie Infectieuse et Tropicale
- Membre du Groupe Ivoirien de la Lutte contre les MST (**GIL-MST**)
- Membre fondateur de la Société Ivoirienne de Pathologie infectieuse et tropicale (**SIPIT**)
- Membre du Groupe Universitaire de Thérapeutique (**G.U.T**)

Cher maître,

Votre spontanéité et votre sens des relations humaines nous ont toujours permis de vous approcher avec aisance. Cet honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail est pour nous l'occasion de vous témoigner notre respect, notre admiration et nos remerciements.

Que Dieu vous Bénisse.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Professeur Koffi Kouassi Gustave

- Maître de Conférence Agrégé d'Hématologie Clinique à L'UFR des Sciences Médicales
- Membre de la Société de Biologie Clinique de Côte d'Ivoire
- Membre du Groupe Ivoirien d'Etude et de Recherche sur les Cytokines (**G.I.E.R.CY**)
- Membre fondateur de la Société Africaine d'Hématologie (**SAFHEMA**)
- Membre titulaire de la Revue Internationale des Sciences Médicales d'Abidjan (Responsable Marketing)
- Membre de la Société Française d'Hématologie
- Membre titulaire de la Revue Société de Pathologies Exotiques (Paris)

Cher maître,

Nous vous remercions du grand honneur que vous nous faites en acceptant spontanément de juger notre travail. Nous ne finirons jamais d'apprendre à vos côtés. Veuillez trouver ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

Que le Tout Puissant vous comble de bienfaits.

**REPONSE CLINIQUE ET IMMUNOLOGIQUE AUX TRAITEMENTS
ANTIRETROVIRAUX DES FEMMES PREALABLEMENT EXPOSEES
A LA NEVIRAPINE MONODOSE AU COURS DE LEUR GROSSESSE,
ABIDJAN (COTE D'IVOIRE)**

ABREVIATIONS

LISTES DES ABREVIATIONS

3TC	Lamivudine
ABC	Abacavir
ACTG	AIDS Clinical Trials Group Protocol
ADN	Acide désoxyribonucléique
AGR	Activité génératrice de revenus
ARN	Acide ribonucléique
ANRS	Agence Nationale de Recherche sur le Sida et les Hépatites Virales
ALAT	Alanine aminotransférase
ASAT	Aspartate aminotransférase
CeDReS	Centre de Diagnostic et de Recherche sur le Sida et les maladies opportunistes
CDC	Center for Disease Control
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
d4T	Stavudine
EFZ	Efavirenz
EIQ	Etendue interquartile
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
ET	Ecart-type
FSU com	Formation Sanitaire Urbaine à base communautaire
HAART	Highly Active Antiretroviral Therapy
HTLV	Human T-Cell Leukemia Lymphoma Virus
IC95%	Intervalle de confiance à 95%
Ig	Immunoglobuline
IMC	Indice de masse corporel
INTI	Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse
INNTI	Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse
IP	Inhibiteur de protéase
LAV	Lymphadenopathy Associated Virus
MTCT	Mother to child transmission
NVP	Névirapine
NVPmd	Névirapine en monodose
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PCR	Polymerase Chain Reaction

PDV	Perdue de vue
PM	Personne-mois
PNPEC	Programme national de prise en charge des personnes vivant avec le VIH
PNLS	Programme National de Lutte contre le Sida
PTME	Prévention de la transmission du VIH de la mère à l'enfant
PVVIH	Personnes vivant avec le VIH
RC	Rapport de côtes
Sida	Syndrome d'immunodéficience acquise
TME	Transmission mère-enfant de l'infection à VIH
VAD	Visite à domicile
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
ZDV	Zidovudine

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION

I. GENERALITES.....	12
1. Historique.....	13
2. Définition et classification du VIH.....	14
3. Structure du VIH.....	14
4. Données épidémiologiques.....	16
5. Clinique.....	17
5.1. Phase de primo-infection.....	17
5.2. Phase de latence.....	18
5.3. Phase de sida.....	18
6. Tests biologiques.....	18
6.1. Tests de dépistage.....	19
6.2. Tests de confirmation.....	20
6.3. Autres méthodes diagnostiques.....	20
6.3.1. Détection de l'antigène p24.....	20
6.3.2. Culture cellulaire.....	21
6.3.3. Détection de matériel génétique viral par amplification en chaîne par la polymérase.....	21
7. Antirétroviraux utilisés dans la PTME.....	21
7.1. Définition et historique de la PTME.....	21
7.2. Recommandations de la PTME dans les pays à ressources limitées.....	25
8. Résistance virale aux médicaments utilisés dans la PTME.....	26
8.1. Mutations associées à la zidovudine.....	26
8.2. Mutations associées à la lamivudine.....	27
8.3. Mutations associées à la névirapine.....	27
9. Traitements antirétroviraux de première intention chez l'adulte et l'adolescent.....	28
9.1. Quand débiter le traitement antirétroviral.....	28
9.2. Choix du traitement antirétroviral initial.....	29
II. PATIENTES ET METHODES.....	32
1. Cadre d'étude.....	33
2. Schéma d'étude.....	34
3. Population d'étude.....	34
3.1. Echantillon étudié.....	34
3.1.1. Critères d'inclusion.....	34
3.1.2. Critères de non inclusion.....	35
4. Définition du facteur d'exposition.....	35
5. Calcul du nombre minimum de sujets nécessaire.....	36
6. Recueil des données dans le programme MTCT-Plus.....	36
7. Participation à l'étude.....	38
8. Mesure de la réponse au traitement.....	38
9. Analyse statistique.....	39
9.1. Description des caractéristiques de base.....	39
9.2. Description des caractéristiques du suivi et des variables dépendantes du temps... ..	39
9.3. Description de la réponse au traitement.....	40

9.4. Analyse de la relation entre la réponse au traitement et les variables recueillies.....	40
9.4.1. Analyse univariée	40
9.4.2. Analyse multivariée.....	42
9.5. Analyse des facteurs associés à la variation des CD4.....	43
9.5.1. Analyse univariée	43
9.5.2. Analyse multivariée.....	43
III. RESULTATS.....	45
1. Description de la cohorte.....	46
2. Caractéristiques en fonction de l'exposition à la névirapine monodose.....	49
3. Description des caractéristiques du suivi.....	52
4. Description de la réponse au traitement antirétroviral.....	55
4.1. Echec clinique et décès.....	61
4.2. Echec clinique et immunologique.....	61
4.3. Evolution des CD4.....	61
5. Facteurs associés à l'échec thérapeutique.....	65
5.1. Analyse univariée.....	65
5.2. Analyse multivariée.....	68
6. Facteurs associés à la variation des CD4.....	70
6.1. Analyse univariée.....	70
6.2. Analyse multivariée.....	73
IV. DISCUSSION.....	75
1. Synthèse des principaux résultats.....	76
1.1. Concernant l'exposition à la NVPmd.....	76
1.2. Concernant les facteurs associés à l'échec thérapeutique.....	76
2. Validité des résultats.....	78
3. Comparaison des caractéristiques de base.....	80
4. Réponse immunologique.....	81
CONCLUSION.....	83
RECOMMANDATIONS.....	84
REFERENCES.....	86
ANNEXES.....	94

INTRODUCTION

Plus de vingt ans après l'identification du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et malgré les mesures de prévention mises en place, la pandémie du sida (syndrome d'immunodéficience acquise) demeure l'un des défis majeurs de santé publique du 21^{ème} siècle. En juillet 2004, l'ONUSIDA estimait à près de 40 millions les personnes vivant avec le VIH (PVVIH) dans le monde (1).

L'Afrique sub-Saharienne avec 25,4 millions de personnes séropositives en 2004 était la région la plus touchée du monde en nombre absolu mais aussi eu égard à sa population (1). Près des deux tiers de toutes les PVVIH se trouvent actuellement dans cette région qui représente seulement 10% de la population mondiale.

Les femmes sont les personnes les plus vulnérables et les plus touchées en Afrique. A la fin de l'année 2004, le rapport de l'ONUSIDA estimait ainsi que 58% des adultes infectés en Afrique sub-Saharienne étaient des femmes de 14 à 25 ans (1). De plus 75% des nouvelles infections identifiées surviennent chez ces femmes.

La femme enceinte peut transmettre le virus à son nouveau-né pendant la grossesse, l'accouchement ou l'allaitement (2, 3). La grande majorité des infections chez les enfants pourraient être évitées par une prophylaxie antirétrovirale des femmes infectées et de leurs nouveaux-nés.

L'efficacité des prophylaxies antirétrovirales pour la prévention de la transmission du VIH de la mère à l'enfant (PTME) a été démontrée par plusieurs essais thérapeutiques menés en Afrique (4-8). Ces prophylaxies antirétrovirales permettent de réduire de plus de moitié les cas de transmission de l'infection à VIH de la mère à l'enfant (TME). En l'absence de toute prophylaxie, le risque de TME est estimé à 35% dans la population allaitante (3) contre un risque variant entre 5,7% et 14,7% avec des prophylaxies antirétrovirales (5, 6, 9, 10).

Parmi toutes les prophylaxies antirétrovirales recommandées par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en 2004, la névirapine en monodose (NVPmd) est la molécule la plus utilisée en Afrique à cause de son accessibilité, son efficacité et de son coût. Une administration orale unique de 200 mg de névirapine (NVP) à la mère en début du travail et à l'enfant (2mg/kg) au deuxième jour de vie permet une

réduction significative de la TME avec un taux résiduel de transmission estimé à 12% à six semaines de vie (11). La NVP peut aussi être utilisée en combinaison avec la zidovudine (ZDV) (9, 12) ou avec la ZDV et la lamivudine (3TC) (9). Le taux de transmission avec la combinaison ZDV+ NVPmd dans un essai thérapeutique mené en Thaïlande était estimé à 1,9% à six semaines de vie dans une population de femmes non allaitantes (12) et à 6,5% dans une cohorte thérapeutique ouverte à Abidjan dont la moitié des femmes pratiquaient l'allaitement maternel (9).

Dans cette même cohorte à Abidjan, avec la combinaison ZDV+3TC+NVPmd, le taux de transmission à quatre semaines de vie était estimé à 4,7% (9).

Avec l'utilisation de la NVPmd, des mutations de résistance virale ont été observées chez 19% des mères à six semaines après l'accouchement (13). Ces résultats ont été confirmés par d'autres études avec une fréquence de mutations de résistance virale variant entre 33% et 50% (14-16)

Dans les pays à ressources limitées, l'OMS dans le contexte de son programme d'accès aux antirétroviraux « Initiative 3 millions de patients sous antirétroviraux à la fin de l'année 2005 dénommée 3 by 5 » propose plusieurs schémas thérapeutiques validés (17) de première intention. Il s'agit soit de trois inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI), soit de deux INTI associés à un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) ou à un inhibiteur de protéase (IP) (17). La majorité des pays dont la Côte d'Ivoire ont ainsi opté pour un schéma thérapeutique de première ligne composé de deux INTI (ZDV ou stavudine (d4T) associée au 3TC) et d'un INNTI (NVP ou efavirenz (EFZ)) pour des raisons de coût et de faisabilité.

En Côte d'Ivoire, le schéma thérapeutique de première intention proposé aux femmes adultes depuis 2003 dans le cadre du programme MTCT-Plus (programme de prise en charge centré sur la famille) est la combinaison ZDV+3TC+NVP (www.mtctplus.org).

Notre hypothèse était que ce schéma thérapeutique de première intention contenant un INNTI proposé aux femmes dans le cadre du programme MTCT-Plus pourrait compromettre le succès du traitement chez les femmes préalablement exposées à la

NVPmd au cours de la PTME, à cause de la fréquence élevée des mutations de résistance virale induites par la NVPmd.

Il existe très peu de données disponibles sur ce sujet. Une seule étude réalisée en Thaïlande a montré une moins bonne réponse virologique après six mois de traitement chez des femmes préalablement exposées à la NVPmd au cours de leur grossesse par rapport à des femmes non exposées (18). En Afrique où la NVPmd est la molécule de choix pour la PTME (19, 20), aucune donnée n'est disponible sur ce sujet.

Il nous a paru important de réaliser cette étude en Côte d'Ivoire pour les raisons suivantes : (i) confirmer ou infirmer que la réponse immunologique chez les femmes préalablement exposées à la NVPmd est similaire à celles des femmes non exposées à la NVPmd comme l'a montré l'étude réalisée en Thaïlande (18), (ii) les populations présentent des souches virales différentes qui peuvent influencer la réponse immuno-virologique. En Côte d'Ivoire, la souche prédominante est la souche CRF02 (21) alors qu'en Thaïlande, la souche la plus fréquente est la souche CRF01_AE (18).

Objectifs

Les objectifs de notre étude étaient de :

Objectif général

- évaluer la réponse immunologique après six mois de traitement antirétroviral hautement actif (HAART) chez les femmes infectées par le VIH en fonction d'une exposition antérieure à la NVPmd pendant leur grossesse.

Objectifs spécifiques

- identifier les facteurs qui sont associés à un échec thérapeutique six mois après l'initiation du traitement antirétroviral.
- évaluer les recommandations actuelles de la PTME en Côte d'Ivoire.

I. GENERALITES SUR LE VIH

1. Historique

Les premiers cas d'infection à VIH, diagnostiqués rétrospectivement, remontent au début des années 1960, mais l'histoire du sida a effectivement débuté en 1981. A cette date, suite à une enquête menée par les épidémiologistes du CDC (Center of Disease Control basé à Atlanta aux Etats-Unis), une épidémie de pneumopathie à *Pneumocystis carinii* est découverte chez des adultes antérieurement sains et ayant pour trait commun l'homosexualité. Peu de temps après, certaines maladies infectieuses comme la pneumopathie à cytomégalovirus et la toxoplasmose ainsi que certains cancers rares tels que le sarcome de Kaposi ont été décrits dans la même population.

Dès cette époque, les pneumopathies à *Pneumocystis carinii* et les sarcomes étaient corrélés à un déficit immunitaire profond reconnu comme étant lié à la disparition d'une population de cellules de l'immunité : les lymphocytes CD4. La présence de polyadénopathies persistantes comptait parmi les symptômes qui précédaient l'apparition du sida.

Ces observations orientèrent la recherche de l'agent responsable vers celle d'un virus dont le refuge serait les cellules immunes des organes lymphoïdes. C'est ainsi qu'en 1983, fut identifié à partir d'un ganglion prélevé sur un sujet homosexuel, un rétrovirus initialement baptisé LAV (Lymphadenopathy Associated Virus) ou HTLV3 (Human T-Cell Leukemia Virus) puis VIH-1 (virus de l'immunodéficience humaine) quelques années plus tard.

En 1986, un second virus apparenté au premier mais génétiquement distinct, fut découvert chez des patients originaires d'Afrique de l'Ouest hospitalisés au Portugal, atteints eux aussi du sida. Ce virus fut baptisé VIH-2.

Depuis vingt ans le nombre de molécules antirétrovirales disponibles contre le VIH s'est considérablement enrichi. Les premières molécules à apparaître furent les molécules de la classe des INTI (la zidovudine en particulier) en 1985. Ces molécules agissent par inhibition compétitive des bases nucléiques. Ensuite, un nombre de composés appartenant à la classe des INNTI ont été développés et

étudiés depuis 1990. Ces composés non nucléosidiques agissent directement au niveau du site catalytique de la transcriptase inverse par forte affinité et blocage du site. La découverte des IP en 1996 a constitué une avancée majeure dans la prise en charge des patients infectés par le VIH. Elle a permis d'affirmer l'importance d'une stratégie utilisant des associations ayant une activité antivirale la plus puissante possible. Les IP se fixent de manière compétitive sur le site actif de la protéase et empêchent le clivage des polypeptides aboutissant à l'élaboration de virions défectifs.

2. Définition et classification du VIH

Le VIH appartient à la famille des **RETROVIRIDAE** caractérisée par leur mode de réplication qui passe par une étape de rétrotranscription de leur matériel génétique constitué de deux molécules d'ARN identiques, en ADN. Cette étape indispensable à la multiplication du virus est possible grâce à une enzyme particulière présente dans le virus : la transcriptase inverse.

La famille des rétrovirus comprend trois genres :

- les Oncovirus, responsables de tumeurs ou leucémies ;
- les Lentivirus responsables d'infections à évolution lente comme le VIH/SIDA ;
- les Spumavirus, de découverte récente.

3. Structure du VIH

Le VIH est constitué de trois éléments (l'enveloppe, le core et le génome viral) et se présente schématiquement en microscopie électronique sous la forme d'une particule sphérique de 90 à 120 nanomètres de diamètre (figure 1).

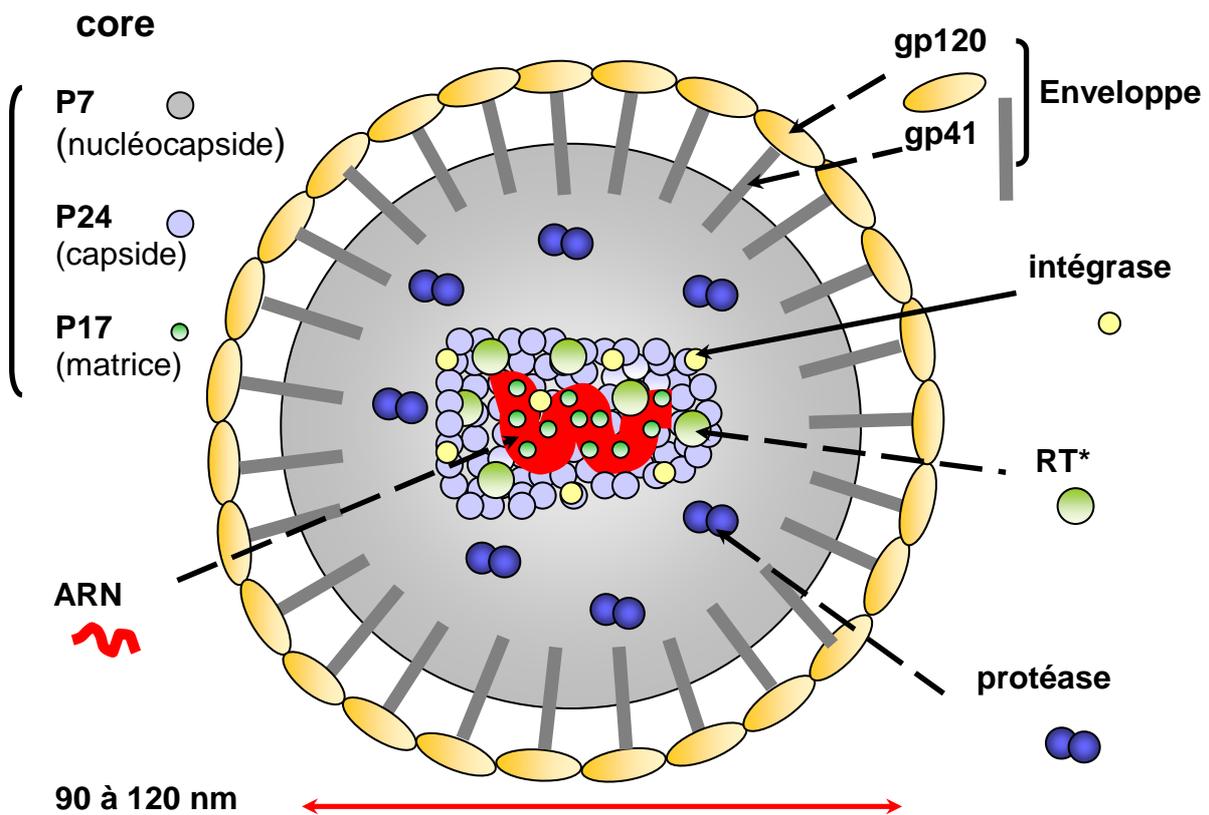


Figure1 : Structure du VIH (source : Impact Médecin – Guide infection à VIH 2001)

*RT = transcriptase inverse

L'enveloppe

L'enveloppe est constituée d'une double couche lipidique dans laquelle sont ancrées les molécules de glycoprotéine d'enveloppe externe (gp120) et de glycoprotéine transmembranaire (gp41).

Le core

Le core est constitué de :

- protéines de la nucléocapside (p7) ;
- protéines de la matrice (p17) ;

- la capsid : elle se présente sous forme cylindrique au centre de la particule virale et est constitué de protéines (p24). A l'intérieur de cette capsid, se trouvent deux des trois enzymes virales (la transcriptase inverse et l'intégrase) et le matériel génétique constitué de deux molécules d'ARN identiques.

Le génome viral

Le génome viral est l'élément clé de la réplication et de la dissémination virale. Il est constitué de trois gènes de structure : les gènes **gag** codant pour les antigènes de surface ; les gènes **pol** pour la synthèse de polymérase, et le gène **env** pour l'enveloppe. En plus des gènes de structure, le génome comporte au moins six gènes supplémentaires (**vif, nef, vpr, tat, vpu, rev**) qui régulent l'expression des différents gènes de structure sous l'action de cytokines.

4. Données épidémiologiques

En juillet 2004, l'ONUSIDA estimait à près de 40 millions le nombre de personnes vivant avec le VIH à travers le monde dont 36,8 millions d'adultes (19,2 millions de femmes) et 3,2 millions d'enfants (1).

La répartition de la maladie est inégale, avec une prédominance au niveau des pays à ressources limitées et plus précisément en Afrique subsaharienne. Près des deux tiers (64%) de toutes les PVVIH se trouvent actuellement dans cette région qui représente seulement 10% de la population mondiale. Alors que dans les autres parties du monde on dénombre plus d'hommes infectés que de femmes, en Afrique sub-Saharienne, les femmes sont les plus vulnérables et les plus touchées. Ainsi, en 2004, près de 60% des 25,4 millions de PVVIH en Afrique sub-Saharienne étaient des femmes en âge de procréer (1).

La Côte d'Ivoire est le pays le plus affecté par l'infection à VIH/SIDA en Afrique de l'Ouest. La prévalence médiane de l'infection à VIH en 2002 était estimée à 8% dans le pays dans son ensemble, 9,7% parmi les femmes enceintes, 10% en milieu urbain et 6% en milieu rural (22, 23). A la fin 2003, l'ONUSIDA estimait à un million le nombre de PVVIH en Côte d'Ivoire (1). Afin de contrer l'épidémie, la Côte d'Ivoire fut

en 1995, le second pays africain après la Zambie à intégrer le Programme National de Lutte contre le Sida, les maladies transmissibles et la tuberculose (PNLS/MST/TUB), actuel Programme National de Prise En Charge des personnes vivant avec le VIH (PNPEC).

Bien que les infections par le VIH-1 et le VIH-2 coexistent en Côte d'Ivoire, c'est l'infection par le VIH-1 qui est de loin la plus fréquente (99%) (24). Le principal mode de transmission du VIH dans ce pays est hétérosexuel chez les adultes (1) et la plupart des enfants infectés par le VIH l'acquièrent par transmission verticale au cours de la grossesse, l'accouchement ou l'allaitement (3).

5. Clinique

Les manifestations cliniques de l'infection par le VIH sont extrêmement variées et se répartissent de la primo-infection aiguë aux manifestations de déficit immunitaire avec des infections opportunistes ou des tumeurs en passant par le portage asymptomatique.

5.1. Phase de primo-infection

La primo-infection est caractérisée par un ensemble de manifestations précoces survenant dans un délai de un à six semaines après la contamination. Cette phase est asymptomatique dans un grand nombre de cas et sa présence est un élément de présomption de sévérité de l'infection. Le tableau clinique le plus souvent retrouvé est un syndrome mononucléosique non spécifique.

Les manifestations les plus souvent retrouvées sont la fièvre (90%) qui peut persister pendant un mois, une polyadénopathie superficielle (74%) qui régresse lentement et peut persister quelques mois, une pharyngite érythémateuse (70%), un rash cutané (70%).

D'autres signes cliniques peuvent être présents comme des myalgies ou arthralgies (54%), une diarrhée aigue (32%), des céphalées (32%), des nausées ou des vomissements (27%), des manifestations neurologiques (6%).

5.2. Phase de latence

La phase de latence fait suite à la primo-infection et précède le passage au stade de sida. Elle a une durée variable avec une moyenne aux alentours de 10 ans. C'est une phase asymptomatique caractérisée par une réplication virale dans le tissu lymphoïde. L'intensification de la réplication virale conduit à l'évolution vers le sida.

5.3. Phase de sida

Le sida est caractérisé par un ensemble de manifestations dues à des infections opportunistes et à des tumeurs. Il est provoqué par le déficit immunitaire et la majorité de ces manifestations surviennent lorsque le taux de lymphocytes CD4 est inférieur à $200/\text{mm}^3$, et que la virémie est très élevée.

Dans les pays industrialisés, le cotrimoxazole (association de triméthoprimine et de sulfaméthoxazole ou encore Bactrim) est utilisé avec succès, depuis la fin des années 1980, pour la prophylaxie primaire des infections opportunistes comme la pneumocystose (infection la plus fréquente dans ces pays) et la toxoplasmose.

En Afrique, un protocole de prescription du cotrimoxazole en prophylaxie primaire a été mis en place en 2000 par l'Onusida et l'OMS suite à deux essais cliniques menés en Côte d'Ivoire démontrant l'impact positif du cotrimoxazole sur la survie des personnes infectées par le VIH (25, 26). Ainsi, un comprimé de cotrimoxazole forte (800/160 mg) par jour, ou deux comprimés de cotrimoxazole adulte (400/80 mg) par jour, doivent être administrés en dehors de toute contre-indication connue à tous les adultes séropositifs présentant une infection à VIH symptomatique (stade 2, 3, 4) et/ou présentant un taux de CD4 inférieur ou égal à $500/\text{mm}^3$.

6. Tests biologiques

Le diagnostic de l'infection par le VIH est un diagnostic sérologique se fondant sur la détection des anticorps sériques. Il existe des tests dits de dépistage (très sensibles) et des tests dits de confirmation (très spécifiques). Ces différents tests utilisent des méthodes immuno-enzymatiques. Dans certaines conditions (diagnostic de primo-

infection, diagnostic de l'enfant né de mère séropositive), il est nécessaire de recourir à d'autres méthodes diagnostiques.

6.1. Tests de dépistage

Les anticorps anti-VIH sont détectés à la suite d'une réaction antigène-anticorps. Ceci est visualisé grâce à la technique ELISA « enzyme linked immunosorbent assay » qui est le test le plus utilisé pour l'infection à VIH (27, 28). On observe ainsi la fixation d'une enzyme qui transforme un substrat incolore en substrat coloré mis en évidence au spectrophotomètre. Ces tests ont évolué et peuvent être classés en quatre générations :

Les tests de première et seconde générations permettent de détecter les IgG en utilisant respectivement comme antigènes des lysats de cellules infectées et des protéines de recombinaison génétique. Ces tests permettent un diagnostic tardif de l'infection.

Les tests de troisième génération identifient par contre autant les IgM que les IgG grâce à l'utilisation d'antigènes plus spécifiques obtenus par génie génétique. Ces tests permettent ainsi de dépister cinq jours plus tôt les séroconversions qu'au moyen des tests de première et de seconde générations grâce à la mise en évidence du pic IgM précédant les IgG.

Les tests de quatrième génération sont apparus en 1998 et combinent la recherche simultanée d'IgM et d'IgG, couplée à une recherche de la protéine de capsid p24 du VIH-1 (29). Ces tests permettent une détection plus précoce du stade initial de l'infection (en moyenne 5 jours avant l'apparition des anticorps IgM).

En dehors de ces différents tests dits « standards », il existe toute une série de tests dits « rapides » peu coûteux qui permettent la détection rapide des anticorps anti-VIH dans le sang total, le sérum et le plasma, mais également dans la salive et dans les urines. Ces tests, facilement réalisables sans appareillage sophistiqué (méthode de lecture visuelle), sont très semblables à ceux des tests ELISA, mais sont moins sensibles notamment lors de séroconversion en comparaison avec les tests standards de troisième génération. L'OMS recommande l'utilisation de ces tests

rapides dans les situations où les caractéristiques opérationnelles les rendent plus appropriés que les tests ELISA (30).

Malgré la bonne sensibilité (100%) et la bonne spécificité (>99%) des tests ELISA, des réactivités faussement positives sont encore possibles nécessitant l'apport d'un test de confirmation.

6.2. Tests de confirmation

Le Western-blot est la technique de référence pour la confirmation de l'infection à VIH (29, 31). Les protéines virales sont séparées par électrophorèse et transférées sur membrane de nitrocellulose. Les anticorps dirigés contre une protéine virale sont visualisés par une réaction immuno-enzymatique sous forme de bande colorée.

En France, un Western-blot est considéré positif (pour le VIH-1 ou le VIH-2), s'il y a présence d'anticorps dirigés contre les protéines d'enveloppe (gp41, gp120, gp160 pour le VIH-1 et gp140, gp105, gp36 pour le VIH-2), associés à au moins un anticorps dirigé contre une protéine interne de virus. Soit de deux bandes env plus une bande gag (p18, p24, p55) ou pol (p68, p34).

6.3. Autres méthodes diagnostiques

Ce sont des méthodes de recherche directe du virus. Elles se font, soit par l'identification des antigènes circulants, soit par la culture cellulaire, soit par les méthodes d'amplification.

6.3.1. Détection de l'antigène p24

La réplication virale entraîne une production de protéines virales circulantes, dont la protéine p24. Le pic d'antigénémie p24 transitoire (3 à 25 jours) apparaît en moyenne 5 jours avant l'apparition des anticorps décelés par les tests ELISA de troisième génération. La recherche d'antigène p24 est effectuée dans le sérum et l'antigène est mis en évidence par une technique d'immunocapture.

La détection de l'antigène p24 permet un diagnostic précoce de l'infection et ne se justifie qu'en présence de symptôme évocateur de primo-infection. Sa positivité doit toujours s'accompagner d'une recherche sérologique quelques semaines après.

6.3.2. Culture cellulaire

La culture du VIH se fait généralement sur des cellules mononuclées sanguines ou sur des lymphocytes CD4 purifiés de malades. La culture cellulaire est utilisée à des fins de recherche et permet d'isoler le virus dans 97% des cas lors de la primo infection et dans 100% des cas au cours de la phase chronique.

Cette culture cellulaire permet de mettre en évidence une multiplication virale, laquelle est mesurée par la détection et la quantification de l'antigène p24 ou de l'activité de la transcriptase inverse

6.3.3. Détection de matériel génétique viral par amplification en chaîne par la polymérase

La détection du matériel génétique viral par amplification (PCR) peut être effectuée à partir des lymphocytes (qui contiennent l'ADN proviral) ou du plasma (qui contient l'ARN viral). Elle permet de faire le diagnostic chez le nouveau-né, né de mère séropositive chez qui le diagnostic sérologique est inapplicable pendant les premiers mois de vie à cause des anticorps maternels.

La sensibilité de la détection de l'ARN du VIH est 32% durant la première semaine après la naissance, et s'élève à 98% à la troisième semaine (32).

7. Antirétroviraux utilisés dans la PTME

7.1. Définition et historique de la PTME

En l'absence de toute prophylaxie, lorsqu'une mère est infectée par le VIH, le risque de transmettre le VIH à son enfant est estimé à 35% dans la population allaitante (3)

La PTME (prévention de la transmission du VIH de la mère à l'enfant) permet aux femmes à travers le conseil et le dépistage de l'infection à VIH de réduire le risque de transmission de l'infection à VIH à l'enfant. Elle contribue également à réduire la morbidité et la mortalité chez les enfants dépistés infectés par une prise en charge précoce. Elle contribue donc, à améliorer la santé maternelle et infantile.

L'efficacité des prophylaxies antirétrovirales a été démontrée par plusieurs essais thérapeutiques, menés en Côte d'Ivoire (4, 6, 9) et ailleurs en Afrique (5, 7, 8, 33, 34).

En Côte d'Ivoire quatre essais ont été menés de 1995 à 2003 testant respectivement l'efficacité de la ZDV en monothérapie (4, 6), puis de la ZDV associé à la NVPmd (9) et enfin du combivir (ZDV+3TC) associé à la NVPmd (9) (tableau I).

En Afrique, d'autres essais ont été menés en Ouganda, en Afrique du Sud, en Tanzanie et au Malawi, testant l'efficacité de la NVPmd en monothérapie (5, 8, 34) et de la ZDV+3TC (7, 8).

Le détail de ces schémas thérapeutiques est présenté dans le tableau II.

- .

Tableau I. Essais thérapeutiques pour la prévention de la transmission du VIH-1 en Côte d'Ivoire.

Essais	Molécules	Traitement prepartum	Traitement intrapartum	Traitement post-partum	Traitement post-natal	Taux de transmission
DITRAME ANRS 049* CI, BF (1995 – 2000)	ZDV vs placebo	ZDV 300 mg x 2 / j (≥ 36 SA)	ZDV 600 mg	ZDV 300 mg x 2 / j pendant 1 semaine.	-	3 mois: 18,1% vs 27,5% 15 mois: 21,5% vs 30,6%
Essai CDC* (1996-1998)	ZDV vs placebo	ZDV 300 mg x 2 / j (≥ 36 SA)	ZDV 300 mg toutes les 3 heures	-	-	3 mois: 16,5% vs 26,1%
DITRAME Plus ANRS 1201.0 (2001 – 2002)	ZDV + NVPmd	ZDV 300 mg x 2 / j (≥ 36 SA)	ZDV: 600 mg + NVPmd : 200 mg	-	NVPmd 2 mg/kg (J2-J3) + ZDV 2 mg/kg x 4 / jour (1 semaine)	4-6 semaines: 6,5%
DITRAME Plus ANRS 1201.1 (2002 – 2003)	CBV+ NVPmd	ZDV 300 mg x 2 / j + 3TC 150 mg x 2 / j (≥ 32 SA)	ZDV: 600 mg + 3TC: 300 mg + NVPmd: 200 mg	ZDV 300 mg x 2 / j + 3TC 150 mg x 2 / j (3 jours)	NVPmd 2 mg/kg (J2-J3) + ZDV 2 mg/kg x 4 / jour (1 semaine)	6 semaines: 4,7%

*Analyse des données des deux essais (Analyse poolée), TME à S4= 14,1% vs 24,8%, TME à 24 mois=22,5% vs 30.2%

ZDV : zidovudine ; NVPmd: monodose de névirapine ; CBV : combivir ; 3TC : lamivudine ; SA : semaine d'aménorrhée ;

Tableau II. Essais thérapeutiques pour la prévention de la transmission du VIH-1 en Afrique.

Essais	Molécules	Traitement prepartum	Traitement intrapartum	Traitement post-partum	Traitement post-natal	Taux de transmission
HIVET 012, Ouganda (1997 – 1999)	ZDV vs NVPmd		ZDV vs NVPmd	.	ZDV (1 semaine) : vs NVPmd : (J2 ou J3)	6 sem : 21,3% vs 11,9% 18 mois : 25,8% vs 15,7%
PETRA ; Afrique du Sud, Tanzanie, Ouganda (1996-2000)	ZDV + 3TC vs placebo	ZDV+3TC (36 SA) vs placebo	ZDV + 3TC	ZDV+3TC (1semaine)	ZDV+3TC (1semaine)	6 sem : 5,7% vs 15,3% 18 mois : 14,9% vs 22,2%
		-	ZDV + 3TC	ZDV+3TC (1semaine)	ZDV+3TC (1semaine)	6 semaines : 8,9% 18 mois : 18,1%
		-	ZDV + 3TC	-	-	6 semaines : 14,2% 18 mois : 20,0%
SAINT, Afrique du Sud (1999-2000)	ZDV + 3TC vs NVPmd	-	ZDV + 3TC vs NVPmd	ZDV+3TC (1 sem) vs NVPmd (J2 ou J3)	ZDV+3TC (1 semaine) vs NVPmd (J2 ou J3)	6-8 semaines : 9,3% vs 12,3%
Postnatal NVP+ZDV, Malawi (2000-2003)	NVPmd	-	NVPmd	-	NVPmd (J2-J3) + ZDV (1 semaine) vs NVPmd	6-8 semaines : 16,3 % vs 14,1%

ZDV : zidovudine ; NVPmd: monodose de névirapine ; CBV : combivir ; 3TC : lamivudine ; SA : semaine d'aménorrhée ; sem : semaine

ZDV : 300 mg x 2 / jour chez la mère et 2 mg/kg x 4/ j chez l'enfant ; NVPmd : 200 mg au début du travail chez la mère et 2 mg/kg chez l'enfant

7.2. Recommandations de la PTME dans les pays à ressources limitées

Les antirétroviraux actuellement utilisés pour la PTME chez les adultes sont très limités en nombre dans les pays à ressources limitées. On n'en dénombre que trois, utilisés dans des régimes courts ou ultracourts : La zidovudine (ZDV), la névirapine (NVP) et la lamivudine (3TC). Ces antirétroviraux peuvent être utilisées en monothérapie (4, 6) ou en combinaison (9, 12).

En Côte d'Ivoire, le protocole retenu pour la PTME est la NVPmd en intrapartum chez la femme enceinte et chez l'enfant au deuxième jour de vie, en raison de son coût et de son efficacité. Cependant, la prévention par un traitement court de ZDV, dont l'efficacité est également prouvée sera utilisée pour des cas particuliers tels qu'une infection à VIH-2 ou une contre-indication à la NVP (allergie connue).

Les recommandations de l'OMS de 2004 (11) propose l'utilisation des régimes de PTME suivants chez les femmes qui n'ont pas d'indication de mise sous traitement ARV (stades 1 et 2 avec $CD4 > 350/mm^3$) :

- NVPmd chez la femme enceinte en intrapartum et chez l'enfant au deuxième ou troisième jour de vie (J2 ou J3) ;
- ZDV chez la femme enceinte (à partir de la 28^{ème} semaine d'aménorrhée avec dose de charge pendant le travail) et chez l'enfant (durant la première semaine de vie) ;
- ZDV chez la femme enceinte à partir de la 28^{ème} semaine d'aménorrhée avec dose de charge pendant le travail + NVPmd en intrapartum et chez l'enfant de ZDV durant la première semaine de vie + NVPmd à J2 ou J3 ;
- ZDV+3TC chez la femme enceinte (à partir de 36^{ème} d'aménorrhée + pendant une semaine post-partum) et chez l'enfant durant la première semaine de vie.

L'OMS recommande également l'utilisation de traitement antirétroviral chez les femmes qui ont une indication de mise sous traitement antirétroviral.

Depuis juin 2005, de nouvelles recommandations pour une meilleure approche de santé publique ont été proposées par l'OMS. Ces nouvelles recommandations insistent sur :

- l'initiation de la HAART pour les femmes qui en ont besoin à n'importe quel moment de la grossesse ;
- la non utilisation de la NVPmd chez le nouveau-né si la femme enceinte reçoit plus de quatre semaines de traitement en partum par la zidovudine ;
- la prolongation de la prophylaxie antirétrovirale chez la mère avec la combinaison ZDV+3TC pendant sept jours pour diminuer les risques de mutations de résistance à la NVP ;
- La prolongation de la prophylaxie de l'enfant (ZDV) pendant un mois chez les femmes qui ont une indication de HAART ou non, si la durée du traitement partum (ZDV ou HAART) est inférieure à quatre semaines.

Ces nouvelles recommandations sont présentées en annexe 1.

8. Résistance virale aux médicaments utilisés dans la PTME

Il existe encore peu de données disponibles sur les études de résistances virales aux prophylaxies antirétrovirales utilisées en PTME en Afrique. Si les mutations de résistance n'ont à priori aucun effet sur la TME, elles pourraient constituer un facteur limitant important pour les traitements futurs de la mère et de son enfant.

8.1. Mutations associées à la zidovudine

La prévalence des mutations associées à la ZDV est en général très faible. Elle était estimée à 2,6% dans l'essai AIDS Clinical Trials Group (ACTG) Protocol

076/ANRS024 après 12 semaines de traitement par la ZDV aux Etats-Unis et en France (35) et aucune mutation après un traitement de zidovudine court n'a été retrouvée en fin de grossesse dans une étude menée en Côte d'Ivoire (36). Ces mutations sont dues à l'exclusion de l'analogue nucléosidique déjà incorporé et comprennent les mutations M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/Fet K219Q/E.

8.2. Mutations associées à la lamivudine

Les mutations observées avec le 3TC sont dues à une diminution d'incorporation des nucléosides ou nucléotides artificiels au profit de nucléotides naturels. Un niveau élevé de résistance peut se développer après une courte période d'utilisation du 3TC en présence d'une seule mutation.

La mutation M184V est la plus fréquente des mutations observées avec l'utilisation du 3TC lui conférant un haut niveau de résistance. Dans l'étude ANRS 075, menée en France, la mutation M184V a été retrouvée chez 52 (39%) des femmes chez lesquelles le séquençage viral a été réalisé (37). En Afrique, dans l'essai PETRA, la mutation M184V était également la plus fréquente (7).

8.3. Mutations associées à la névirapine

Un niveau élevé de résistance peut également se développer après une courte période en présence d'une seule mutation.

Les mutations de résistance virale ont été observées chez 19% des mères à six semaines après l'accouchement dans l'essai HIVNET 012 (38). Dans ce même essai, la mutation de résistance la plus observée était la mutation K103 et les facteurs de risque associés à la survenue des mutations de résistance étaient la charge virale maternelle (RC=3,9 ; IC95% [1,5-10,2]) pour chaque augmentation d'un log de charge virale, les CD4 (RC=1,6 ; IC95% [1,2-2,2]) pour chaque diminution de 100 CD4 et la souche virale (les femmes ayant une souche virale de sous-type D avaient un risque plus élevée que celles avec une souche de sous-type A ; RC=4,9 ; IC95% [1,2-20,2]).

Dans l'essai ACTG 316 réalisée dans les pays développés, la fréquence de mutations de résistance était estimée à 15% (14/95) à six semaines et aucun facteur de risque n'avait été retrouvé (39).

9. Traitements antirétroviraux de première intention chez l'adulte et l'adolescent

L'apparition des traitements antirétroviraux a permis de réduire considérablement les taux de mortalité et de morbidité, d'améliorer la qualité de vie et de transformer la perception du VIH/SIDA qui, de fléau, est devenu maladie chronique avec laquelle on peut vivre. Ces traitements ne permettent pas la guérison de l'infection pour l'instant et reposent sur quatre classes d'antirétroviraux :

- les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse qui agissent au niveau de la transcriptase inverse en inhibant de façon compétitive les acides nucléiques ;
- les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse qui agissent directement au niveau du site catalytique de la transcriptase inverse par forte affinité et blocage du site ;
- les inhibiteurs de protéase qui se fixent de manière compétitive sur le site actif de la protéase et empêchent le clivage des polypeptides.
- les inhibiteurs de fusion et d'entrée qui agissent par inhibition de la fusion VIH/membrane cellulaire.

9.1. Quand débiter le traitement antirétroviral

Dans le cadre des programmes de traitement antirétroviral en situation de ressources limitées, l'OMS recommandait en 2003 (17) de débiter la HAART chez l'adolescent et l'adulte, si leur contamination a été confirmée et s'ils entrent dans l'un des cas suivants :

- stade clinique avancé
 - maladie à VIH de stade 4 de l'OMS, quelque soit le nombre de CD4 ;
 - maladie à VIH de stade 3 de l'OMS avec un nombre de cellules de CD4 inférieur à $350/\text{mm}^3$ pour la prise de décision.
- maladie à VIH de stade 1 ou 2 de l'OMS avec un nombre de cellules de CD4 inférieur à $200/\text{mm}^3$.

Très récemment, l'OMS a proposé en juin 2005 de nouvelles recommandations d'initiation de la HAART pour les adultes et les adolescents dans les pays à ressources limitées.

L'initiation de la HAART est recommandée pour :

- les patients dont les CD4 sont inférieurs à $200/\text{mm}^3$ quelque soit le stade clinique OMS ;
- les patients au stade 4 OMS quelque soit le nombre de CD4 ;
- les patients qui ont des lymphocytes totaux inférieurs à $1200 \text{ cellules}/\text{mm}^3$ si les CD4 ne sont pas disponibles ;
- les patients au stade 3 OMS si les CD4 ne sont pas disponibles.

Le traitement peut être considéré chez :

- les patients qui ont des CD4 entre 200 et $350/\text{mm}^3$ (particulièrement chez des patients qui ont des CD4 entre 200 et $250/\text{mm}^3$) ;
- les patients au stade 3 de la maladie (spécialement les patients présentant une tuberculose) en tenant compte des CD4 si disponibles.

9.2. Choix du traitement antirétroviral initial

Plusieurs facteurs doivent être pris en compte dans le choix des traitements antirétroviraux initiaux (première intention) tant au niveau des programmes qu'au niveau de chaque patient :

- la puissance antirétrovirale du traitement (association de trois médicaments)
- la nature, l'intensité et la fréquence des effets indésirables
- les exigences de la surveillance biologique ;

- le maintien des options futures de traitement ;
- les perspectives de procréation ;
- la co-infection avec le virus de l'hépatite c et /ou de l'hépatite B ;
- les traitements (antituberculeux ou autres) susceptibles d'interférer avec les traitements antirétroviraux ;
- le risque de résistance à un ou plusieurs antirétroviraux (y compris à la suite ; d'une exposition aux antirétroviraux donnés en prophylaxie ou en traitement) ;
- la disponibilité et le coût.

Depuis la publication des recommandations de l'OMS d'avril 2002, la majorité des pays à ressources limitées ont opté dans le cadre des programmes de traitement pour un schéma thérapeutique composé d'un INTI analogue à la thymidine (ZDV ou d4T), d'un INTI de la thiacytidine (3TC) et d'un INNTI (NVP ou EFZ). Ainsi quatre combinaisons sont possibles : [ZDV+3TC+NVP], [ZDV+3TC+EFZ], [d4T+3TC+NVP] ou [d4T+3TC+EFZ]. Ces combinaisons sont assez puissantes, relativement simples, disponibles et de faible coût mais demeurent inactifs contre le VIH-2 et le VIH-1 de groupe O.

Les schémas thérapeutiques à composants nucléosidiques triples contenant l'abacavir (ABC) n'ont pratiquement jamais été choisis en raison de leur coût et des problèmes d'hypersensibilité.

Les schémas thérapeutiques contenant les IP sont passés en second choix en raison de leur coût et de la complexité de la logistique (certains médicaments nécessitent une chaîne de froid), le nombre de comprimés et leurs effets secondaires.

L'OMS a également proposé en juin 2005 de récentes recommandations pour le traitement de première intention chez les adultes et les adolescents dans les pays à ressources limitées. Aux molécules déjà présentes, s'ajoutent deux autres : le tenofovir (TFV) et l'emtricitabine. Les différentes combinaisons ARV possibles sont reportées dans la figure 3.

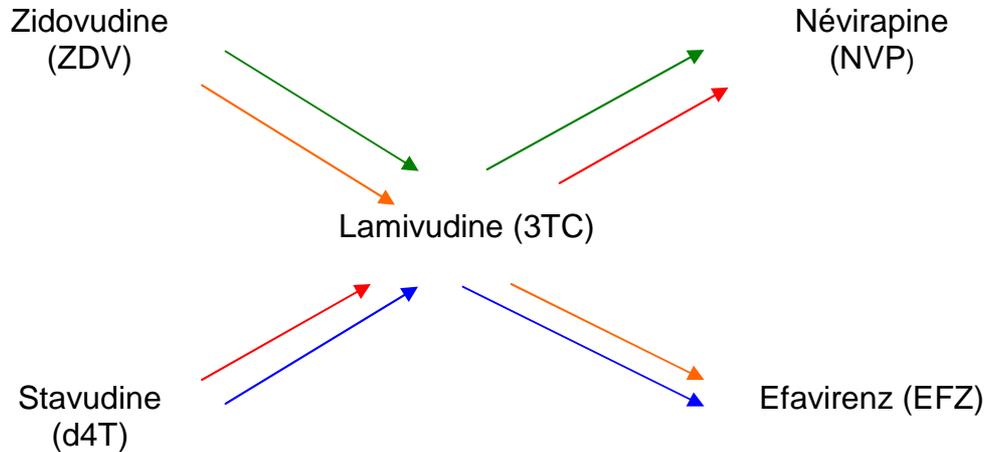


Figure 2 : Combinaisons thérapeutiques possibles de première intention chez l'adulte et l'adolescent dans les pays à ressources limitées selon les recommandations 2002 de l'OMS.

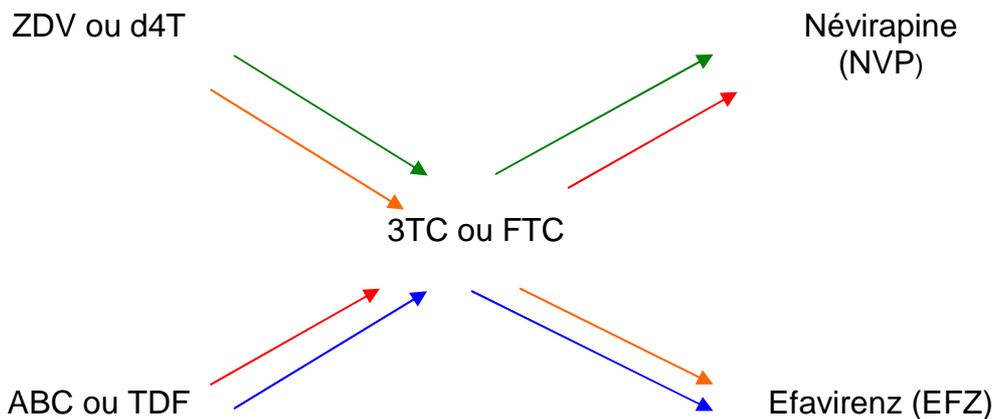


Figure 3 : Combinaisons thérapeutiques possibles de première intention chez l'adulte et l'adolescent dans les pays à ressources limitées selon les recommandations 2005 de l'OMS.

ABC : abacavir ; TDF : tenofovir ; FTC : emtricitabine

II. PATIENTES ET METHODES

1. Cadre d'étude

Notre étude s'est déroulée au sein du programme MTCT-Plus à Abidjan, en Côte d'Ivoire.

Le programme MTCT-Plus est un programme international de prise en charge globale de l'infection à VIH qui a été mis en place en 2002 pour répondre aux besoins de soins de longue durée des femmes identifiées comme porteuses du VIH. C'est un programme financé par des fondations américaines et coordonné par l'école de santé publique de Mailman de l'Université de Columbia à New-York aux USA (www.mtctplus.org).

Il se déroule dans neuf pays et comprend 13 sites pilotes, 12 en Afrique sub-Saharienne (dont un à Abidjan) et un en Thaïlande.

Le programme MTCT-Plus est un programme centré sur la famille avec comme porte d'entrée, la femme infectée par le VIH vue avant l'accouchement (période prepartum) ou après l'accouchement (période post-partum). Ce programme s'est engagé à fournir les soins et le traitement antiretroviral à vie à ces femmes infectées par le VIH, leurs enfants, leurs partenaires et les autres adultes vivant sous le même toit. Le but de ce programme étant de : (i) diminuer la transmission de la mère à l'enfant, (ii) réduire la mortalité des mères, (iii) prévenir la survenue d'enfants orphelins, (iiii) renforcer et maintenir une bonne santé au sein des familles.

A Abidjan, en Côte d'Ivoire, ce programme se déroule sur deux sites situés dans les communes d'Abobo et de Yopougon qui sont les deux communes les plus peuplées en terme de densité de population. Il s'agit :

- à Abobo, de la Formation sanitaire urbaine à base communautaire (FSU com) Henriette Konan Bédié,
- à Yopougon de la FSU com de Niangon-Sud.

Les critères d'éligibilité dans le programme MTCT-Plus sont :

- toute femme enceinte infectée par le VIH-1 ou VIH-1 et 2 ou VIH-2, dépistée dans les deux FSU com des communes d'Abobo et de Yopougon ;
- toute femme enceinte infectée, précédemment suivie dans un autre projet de PTME et rejoignant ces deux FSU com ;

- toute femme ayant donné son consentement verbal ;
- toute femme résidant dans la commune d'Abobo ou de Yopougon et ayant un domicile fixe ;
- toute femme pouvant être suivie pendant au moins trois ans à Abidjan.

2. Schéma d'étude

Il s'agit d'une étude de cohorte prospective observationnelle de femmes infectées par le VIH-1 ou co-infectées par les VIH-1 et 2 sous HAART à Abidjan, Côte d'Ivoire.

3. Population d'étude

3.1. Echantillon étudié

3.1.1. Critères d'inclusion

Les femmes éligibles pour cette étude répondaient aux critères d'inclusion suivants :

- toutes les femmes infectées par le VIH-1 ou co-infectées par le VIH-1 et VIH-2 incluses dans le programme MTCT-Plus et ayant eu au moins une grossesse à l'inclusion ou dans le suivi ;
- toutes les femmes ayant débuté effectivement une HAART contenant un INNTI (NVP ou EFZ) selon les recommandations internationales et nationales.

Les critères de mise sous HAART ont été modifiés au cours du programme par le centre coordonnateur. Ainsi on distingue deux périodes :

Août 2003 à Décembre 2004

- Stade 2 ou 3 OMS et $CD4 < 350 /mm^3$;
- Stade 4 OMS quel que soit le niveau de CD4 ;
- $CD4 < 200/mm^3$ quel que soit le stade clinique.

Après Janvier 2005

- Stade 3 OMS et $CD4 < 350/mm^3$;
- Stade 4 OMS quelque soit les CD4 ;

- CD4 < 200/mm³ quelque soit le stade clinique.

3.1.2. Critères de non inclusion

Les critères de non inclusion étaient :

- toutes les femmes ne remplissant pas de critères d'éligibilité pour une HAART ;
- toutes les femmes éligibles pour une HAART mais n'ayant pas débuté le traitement à la date de l'analyse pour diverses raisons (refus, préparation pour HAART, voyage, décès) ;
- toutes les femmes ayant débuté dans le cadre de ce programme une HAART ne contenant pas un INNTI (NVP ou EFZ) ;
- toutes les femmes n'ayant pas eu au moins une grossesse (nulligeste).

4. Définition du facteur d'exposition

Le facteur d'exposition était la prise de NVPmd seule ou en association au cours d'une grossesse (pour la PTME) survenue avant l'initiation de la HAART incluant un INNTI. Ainsi les patientes exposées étaient les patientes du programme MTCT-Plus ayant débuté une HAART après avoir reçu au cours d'une grossesse antérieure pour la PTME :

- de la NVPmd seulement ou,
- de la NVPmd précédée d'un régime court de ZDV en prepartum ou,
- de la NVPmd précédée d'un régime court de ZDV + 3TC en prepartum.

Ces femmes étaient en majorité issues du projet ANRS 1201/1202 Ditrane Plus. Ce projet s'est déroulé de 2001 à 2003 et a permis d'évaluer l'efficacité et la tolérance de différentes combinaisons d'antirétroviraux pour la PTME (9). Il s'agissait : (i) de la ZDV initiée à partir de la 36^{ème} semaine d'aménorrhée plus de la NVPmd au début du travail (étude Ditrane Plus 1.0); (ii) de la ZDV et de la lamivudine (3TC) initiées à partir de la 32^{ème} semaine d'aménorrhée plus de la NVPmd au début du travail (étude Ditrane Plus 1.1).

5. Calcul du nombre minimum de sujets nécessaire

Sous l'hypothèse d'une prévalence d'exposition à la NVPmd à 50% et d'une proportion de 20% d'échec thérapeutique parmi les femmes non exposées, 182 sujets étaient nécessaires pour mettre en évidence un risque relatif égal à 2 avec un risque de première espèce à 5% (test bilatéral) et une puissance à 80%. C'est sur la base de ces calculs que nous avons décidé de réaliser cette analyse.

6. Recueil des données dans le programme MTCT-Plus

Le recueil des données à l'inclusion et lors du suivi a été fait à partir de formulaires standardisés.

• A l'inclusion dans le programme MTCT-Plus, des fiches d'admission, d'inscription, de contact non clinique et de localisation du patient ont été complétées par une équipe multidisciplinaire (annexe 2). Cette visite à l'inclusion a permis de recueillir les données suivantes :

Les caractéristiques socio-démographiques :

- l'âge en années ;
- le poids (en Kg) et la taille (en cm) ;
- le moment de l'inclusion (prepartum ou post-partum) ;
- la date de l'accouchement ;
- la scolarité ;
- le statut matrimonial ;
- la gestité ;
- l'activité génératrice de revenus (AGR).

Les caractéristiques cliniques :

- les antécédents d'affections opportunistes et les pathologies diagnostiquées au cours de cette visite ;
- les symptômes présentés au cours du dernier mois ;
- le stade clinique OMS ;
- toute combinaison antirétrovirale antérieure ou actuellement reçue ;

- la prise d'autres médicaments.

Le bilan biologique comportait :

- un dosage des CD4 ;
- un hémogramme ;
- et un bilan biochimique composé de la créatinine plasmatique et des transaminases hépatiques (ASAT et ALAT).

• Pour chaque visite de suivi, le médecin remplit un formulaire de suivi de 8 pages (annexe 3) selon un calendrier de visites défini par les investigateurs du programme. Le suivi des patientes incluses a reposé sur :

- une visite médicale systématique une fois par semaine pendant deux mois après l'initiation de la HAART puis tous les mois ;
- un entretien systématique avec un psychologue ou l'assistante sociale pour évaluer l'observance ;
- et des visites médicales aussi souvent que nécessaires à l'hôpital de jour.

Les bilans biologiques au cours du suivi étaient réalisés suivant un calendrier bien défini (annexe 4) et comprenaient :

- une mesure des CD4 tous les six mois à partir de l'initiation de la HAART pour les femmes incluses en prepartum comme en post-partum ;
- un hémogramme ;
- les transaminases (ASAT, ALAT).

Tous les bilans étaient réalisés au CeDReS (Centre de Diagnostic et de Recherche sur le Sida et les maladies opportunistes) au CHU de Treichville qui est un des laboratoires de référence pour le VIH et les maladies opportunistes en Côte d'Ivoire. La validation des évènements cliniques a été effectuée par un comité de validation composé des six médecins cliniciens du programme MTCT-PLus.

Les sujets n'ayant pas honoré leurs visites systématiques ont fait l'objet d'une visite à domicile (VAD) par la conseillère chargée de repérer le domicile des patients. Ces VAD ont pour but de tenir à jour les informations relatives à chaque patient, de mieux comprendre les obstacles à l'observance du traitement et de faire une évaluation sociale.

7. Participation à l'étude

Pour la réalisation de cette étude, j'ai intégré l'équipe du programme MTCT-Plus à Abidjan, Côte d'Ivoire. Le but de ce programme de santé publique étant plus vaste que celui de notre étude, nous avons :

- fait une recherche bibliographique sur la réponse immunologique et virologique des femmes exposées à la NVPmd ;
- fait un plan d'analyse détaillé pour la sélection des variables pertinentes ;
- vérifié et apuré les données collectées dans le cadre de ce programme ;
- crée une base de données access.

Enfin j'ai réalisé l'ensemble de l'analyse statistique de cette étude et rédigé ce rapport avec l'aide de mon directeur de thèse, des responsables des sites, des médecins et de l'ensemble du personnel du programme MTCT-Plus.

8. Mesure de la réponse au traitement

La réponse au traitement a été mesurée six mois après l'initiation de la HAART à partir des données cliniques et immunologiques.

Un échec thérapeutique a été défini par :

- la survenue du décès dans les six premiers mois après la mise sous HAART ou ;
- la survenue d'une maladie opportuniste sous HAART (échec clinique) ou ;
- une progression des CD4 de moins de 50 cellules/mm³ après six mois de HAART par rapport au CD4 de l'état basal (échec immunologique).

9. Analyse statistique

9.1. Description des caractéristiques de base

Les caractéristiques des patientes à l'inclusion définie comme la date de mise sous HAART ont été décrites en fonction de l'exposition à la NVPmd au cours d'une grossesse antérieure.

Les variables quantitatives ont été décrites en terme de moyenne, écart-type, médiane et étendue interquartile (EIQ).

Les variables qualitatives ont été décrites en terme de pourcentage. Les variables à plus de trois catégories qui présentaient un petit effectif dans l'une des classes ont été regroupées en deux classes.

La comparaison univariée des moyennes en fonction de l'exposition à la NVPmd a été faite par le test t de Student et la comparaison des médianes par le test U de Mann-Whitney. La comparaison des fréquences a été faite par le test exact de Fisher ou le test de Chi² de Pearson en fonction de la valeur des effectifs théoriques.

9.2. Description des caractéristiques du suivi et des variables dépendantes du temps

. Durée du suivi

La durée du suivi a été définie comme le délai entre la date effective de début de la HAART et la date de l'analyse pour cette étude (fixée au 31 mars 2005).

La date de fin de l'étude était la date de décès pour les patientes décédées, la date de dernière visite pour les perdues de vue et le 31 mars 2005 pour les patientes en cours de suivi.

. Variable « mise sous cotrimoxazole »

Le nombre et le pourcentage de femmes ayant débuté le cotrimoxazole à l'inclusion ou au cours du suivi ont été décrits en fonction de l'exposition à la NVPmd.

. Variable « changement de traitement »

Le nombre et le pourcentage de femmes ayant changé leur HAART au cours du suivi ont été décrits.

Le délai de survenue du changement de traitement a été défini comme le délai entre la date effective de début de la HAART et la date du premier changement de traitement.

. Variable « arrêt de traitement »

Le nombre et le pourcentage de femmes ayant arrêté leur HAART au cours du suivi ont été décrits en fonction de l'exposition à la NVPmd.

Le délai de survenue de l'arrêt de la HAART a été défini comme le délai entre la date effective de début de la HAART et la date de l'arrêt de la HAART.

. Variable « observance du traitement »

Une bonne ou mauvaise observance de la HAART dans cette étude a été définie par la prise de toutes les pilules ou non au cours des sept derniers jours précédant la consultation mensuelle.

9.3. Description de la réponse au traitement

Le délai de survenue de l'échec thérapeutique (critère combiné) a été défini comme le délai entre la date effective de début de la HAART et la date du premier évènement (décès ou progression clinique ou échec immunologique).

9.4. Analyse de la relation entre la réponse au traitement et les variables recueillies

Une régression logistique univariée puis multivariée a été utilisée pour étudier la relation entre la réponse au traitement et les variables recueillies.

9.4.1. Analyse univariée

. Variable dépendante :

La variable dépendante était une variable dichotomique exprimée en **échec ou succès thérapeutique** six mois après l'initiation de la HAART (M6).

. Variables explicatives :

La variable explicative principale était **l'exposition à la NVPmd** au cours d'une grossesse antérieure prise en deux classes (exposées versus pas exposées) et en trois classes (pas exposées; exposées à la NVPmd seule ou ZDV+NVPmd ; exposées à ZDV+3TC+NVPmd).

Les autres variables explicatives étaient les caractéristiques des femmes à l'inclusion :

- **le moment d'inclusion** pris en deux classes : prépartum versus postpartum ;

- **l'activité génératrice de revenus** pris en deux classes : oui versus non ;

- **le statut matrimonial** : variable qualitative initialement en quatre classes (mariée, vivant seule, vivant en concubinage, veuve) a été transformée en deux classes : mariées ou vivant en concubinage versus celles vivant seules ou veuves ;

- **le stade OMS** : variable qualitative initialement en quatre classes, transformée en variable dichotomique : stades 3 ou 4 versus stades 1 ou 2 ;

- **le nombre de CD4** : variable quantitative transformée en variable dichotomique : supérieur ou égal à 200 cellules/mm³ versus inférieur à 200 cellules/mm³ ;

- **l'âge** : variable quantitative transformée en variable dichotomique : supérieur à 29 ans versus inférieur ou égal à 29 ans ;

- **l'indice de masse corporelle (IMC)** : variable quantitative calculée à partir du poids et de la taille, transformée en variable dichotomique : supérieur ou égal à 18,5 Kg/m² versus inférieur à 18,5 Kg/m² ;

- **la scolarité** : variable initialement quantitative transformée en variable dichotomique : niveau secondaire versus niveau primaire ;

▪ **le taux d'hémoglobine** : variable quantitative transformée en variable dichotomique : supérieur à 10,5 g/dl versus inférieure ou égal à 10,5 g/dl ;

▪ **le taux de leucocytes** : variable quantitative transformée en variable dichotomique : supérieur ou égal à 4000/mm³ versus inférieur à 4000/mm³ ;

▪ **le taux de lymphocytes totaux** : variable quantitative transformée en variable dichotomique : supérieur ou égal à 1500/mm³ versus inférieur à 1500/mm³ ;

▪ **le taux de neutrophiles** : variable quantitative transformée en variable dichotomique : supérieur ou égal à 1500/mm³ versus inférieur à 1500/mm³ ;

▪ **le taux de plaquettes** : variable quantitative transformée en variable dichotomique : supérieur ou égal à 150000/mm³ versus inférieur à 150000/mm³ ;

▪ **le taux d'ASAT** : variable quantitative transformée en variable à deux classes : supérieur à 30 UI/l versus inférieur ou égal à 30 UI/l ;

▪ **le taux d'ALAT** : variable quantitative transformée en variable à deux classes : supérieur à 17 UI/l versus inférieur ou égal à 17 UI/l ;

▪ **le taux de créatinine plasmatique** : variable quantitative transformée en variable à deux classes : supérieur à 7 UI/l versus inférieur ou égal à 7 UI/l.

9.4.2. Analyse multivariée

Les variables statistiquement associées à la survenue d'un échec thérapeutique lors de l'analyse univariée avec un degré de signification $p < 0,20$ ont été introduites dans le modèle initial.

L'exposition à la NVPmd était notre principale variable explicative et a été forcée dans le modèle. Pour simplifier l'interprétation des résultats, cette variable sera prise en dichotomique, si en analyse univariée, on obtenait les mêmes résultats entre cette variable prise en deux classes et en trois classes.

Le taux de CD4 a également été forcé dans le modèle pour son rôle pronostique dans la réponse au traitement antirétroviral (40).

La procédure pas à pas descendante a été utilisée en vérifiant à chaque étape la présence de facteurs de confusion. L'adéquation du modèle a été testé par le « goodness of fit test » de Hosmer et Lemeshow.

Les données ont été traitées à partir du logiciel SAS-System version 8.2.

9.5. Analyse des facteurs associés à la variation des CD4

Une analyse complémentaire a été faite pour étudier la relation entre la variation des CD4 mesurée pour chaque patient et les variables utilisées dans les précédents modèles. Pour cette analyse, une régression linéaire univariée puis multivariée a été utilisée.

9.5.1. Analyse univariée

. Variable dépendante

La variable dépendante était la variation absolue des CD4 entre M6 et M0.

. Variables explicatives

La variable explicative principale était l'exposition à la NVPmd telle que définie et codée précédemment (chapitre 9.4.1).

Les autres variables explicatives étaient les caractéristiques des sujets à l'inclusion telles que définies et recodées précédemment (chapitre 9.4.1), sauf le nombre de CD4 à M0 qui a été conservé en variable quantitative et dont la prise en compte était nécessaire pour comprendre la variation absolue des CD4.

9.5.2. Analyse multivariée

Les variables statistiquement associées à la variable dépendante lors de l'analyse univariée avec un degré de signification $p < 0,20$ ont été introduites dans le modèle initial.

L'exposition à la NVPmd était notre principale variable explicative et a été forcée dans le modèle initial. Pour simplifier également l'interprétation des résultats, cette variable sera prise en dichotomique, si en analyse univariée, on obtenait les mêmes résultats entre cette variable prise en deux classes et en trois classes.

Le nombre de CD4 à l'inclusion a également été forcé dans le modèle pour son rôle pronostique dans la réponse au traitement antirétroviral (40).

La procédure pas à pas descendante a été également utilisée en vérifiant à chaque étape la présence de facteurs de confusion. L'adéquation du modèle a été testée en vérifiant les hypothèses de la régression linéaire à savoir la normalité, l'homoscédasticité et l'indépendance.

III. RESULTATS

1. Description de la cohorte

Entre août 2003 et mars 2005, 659 patients dont 551 femmes (64%) infectés par le VIH-1 ou co-infectés par le VIH-1 et VIH-2 ont été enrôlés dans le programme MTCT-Plus à Abidjan, Côte d'Ivoire. Parmi ces femmes, 244 (44%) avaient été incluses pendant la grossesse (période prepartum) et 306 (56%) après l'accouchement (période post-partum). Une femme qui était nulligeste a été exclue de cette étude.

Parmi les 550 femmes restantes, 240 (44%) avaient une indication de mise sous HAART et 225 (94%) avaient effectivement commencé la HAART avant le 31 mars 2005. Quinze femmes n'avaient pas débuté la HAART pour les raisons suivantes : deux étaient décédées avant le début du traitement, six étaient perdues de vue et sept étaient en attente de mise sous traitement pour diverses raisons. Dans le groupe des patientes sous HAART, cinq femmes avaient débuté ce traitement par un régime ne contenant pas un INNTI et ont été exclues de cette étude (figure 4).

Au total, 220 femmes ont été retenues dans cette étude. Parmi ces femmes, 125 femmes (57%) avaient débuté la HAART pendant la période post-partum et 95 femmes (43%) pendant la période prepartum.

L'âge médian des femmes incluses était de 28 ans (EIQ) : 25-32). La médiane des CD4 était de 188 cellules/mm³ (EIQ : 129-265). La répartition selon la classification OMS était la suivante : 26 femmes (12%) étaient classées au stade 1 avec une médiane de CD4 à 165 cellules/mm³ (EIQ : 142-188), 100 femmes (45%) étaient au stade 2 avec une médiane de CD4 à 229 cellules/mm³ (EIQ : 151,5-303) , 84 femmes (38%) au stade 3 avec une médiane de CD4 à 171,5 (EIQ : 69-287) et 10 femmes (5%) au stade 4 avec une médiane de CD4 à 101 cellules/mm³ (EIQ : 69-287).

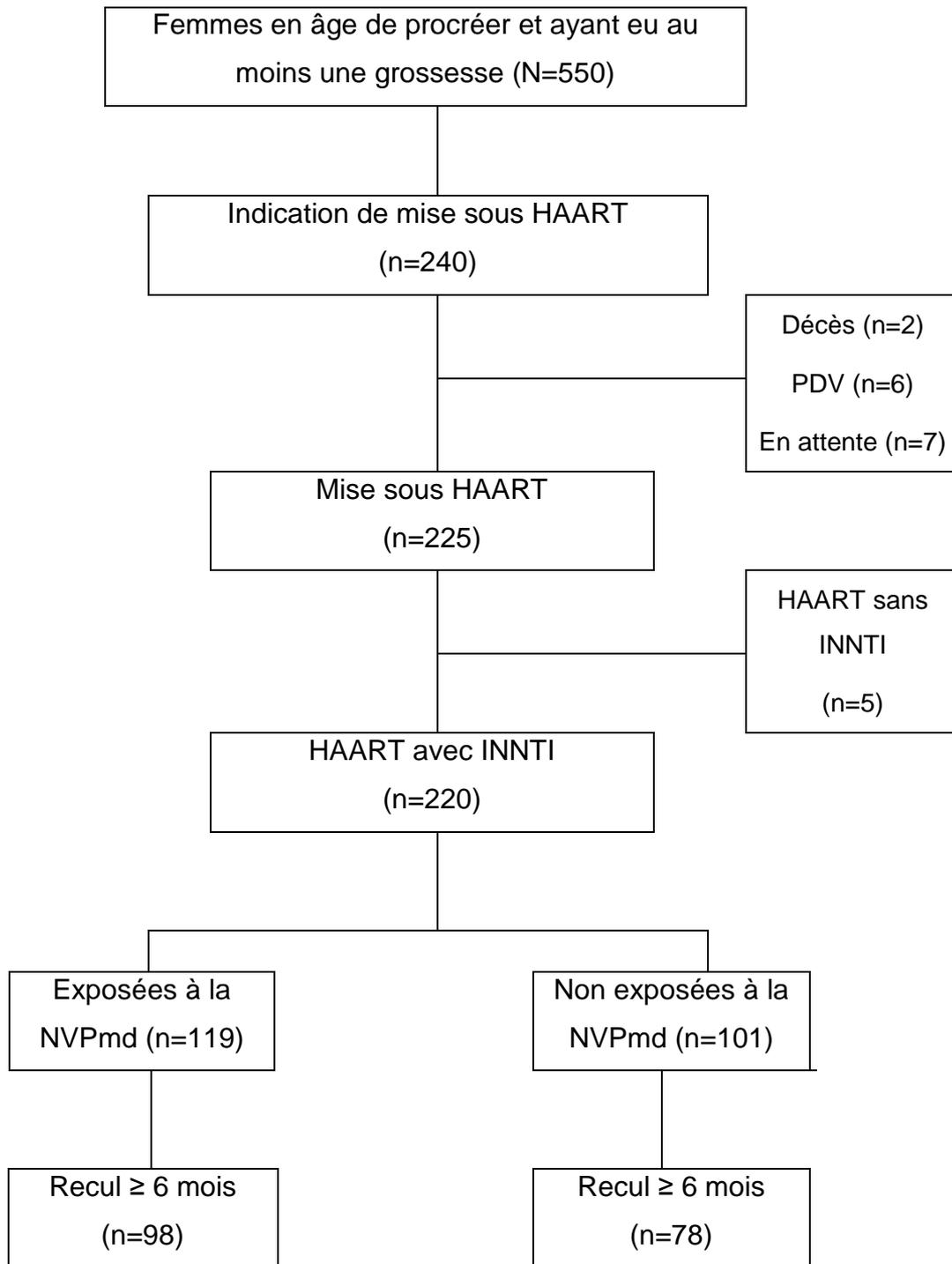


Figure 4. Sélection de la population de femmes sous traitement antirétroviral en fonction de l'exposition à la névirapine monodose dans le programme MTCT-Plus à Abidjan, Côte d'Ivoire. Août 2003-Mars 2005.

HAART : traitements antirétroviraux hautement actifs

INNTI : Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse

NVPmd : Névirapine monodose ; HAART : Traitement antirétroviral hautement actif

Les combinaisons thérapeutiques de première ligne de ces 220 femmes étaient :

- 210 femmes (95%) avaient commencé leur HAART par ZDV+3TC+NVP,
- cinq femmes (2%) par d4T+3TC+NVP,
- quatre femmes (2%) par ZDV+3TC+EFV,
- une femme par d4T+3TC+EFV.

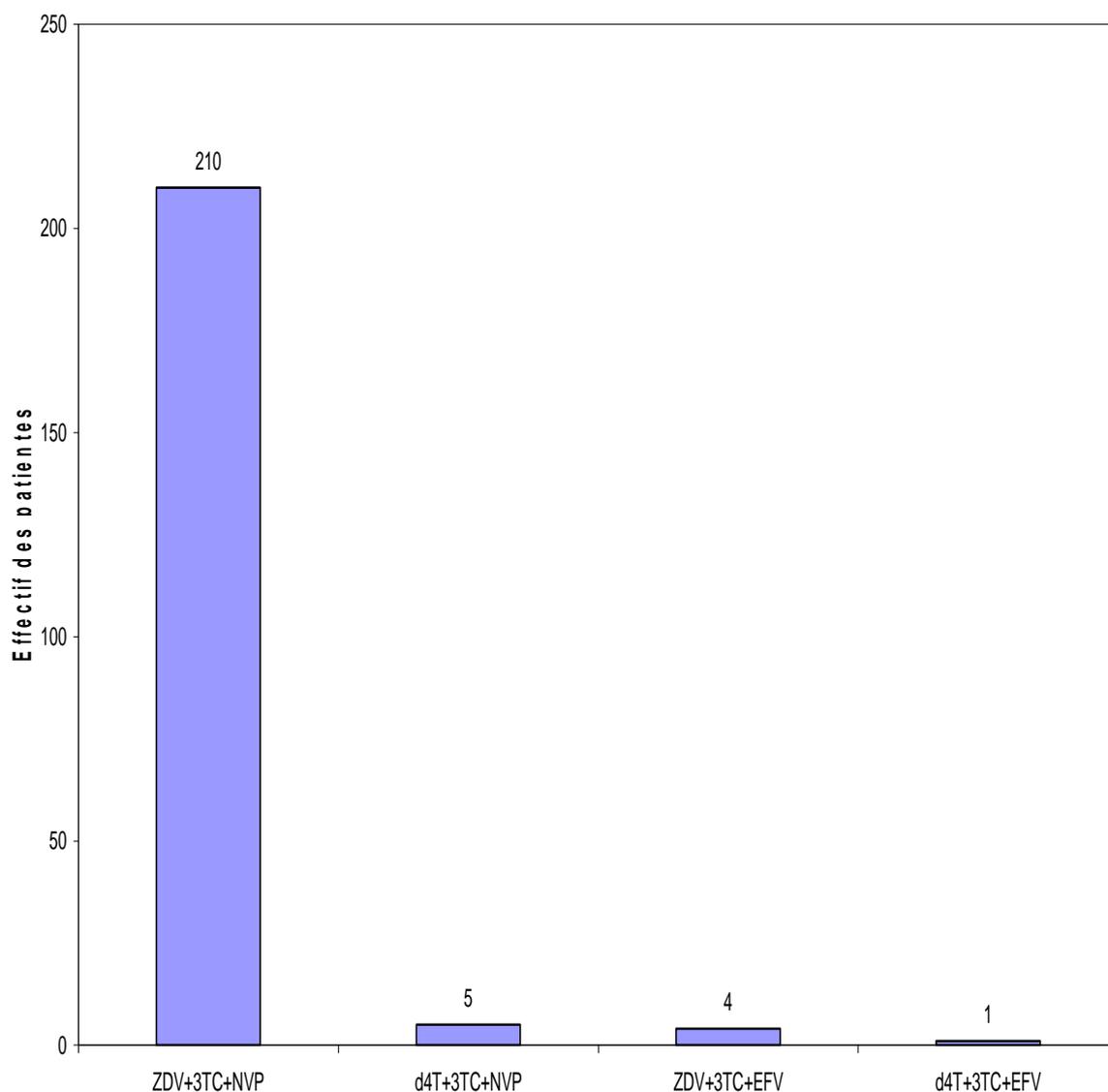


Figure 5. Combinaison thérapeutique de première ligne des femmes incluses dans l'étude. Programme MTCT-Plus, août 2003-mars 2005.

2. Caractéristiques à l'inclusion en fonction de l'exposition à la névirapine monodose

Parmi les 220 femmes incluses dans notre étude, 119 femmes (54%) avaient été exposées à la NVPmd et 101 femmes (46%) n'avaient pas été exposées à la NVPmd (figure 4).

Chez les femmes exposées :

- 71 femmes (60%) avaient reçu pour la PTME, un régime anténatal court de ZDV et de 3TC associé à la NVPmd avec une couverture postnatale par la ZDV+3TC de trois jours (figure 6) ;
- 46 femmes (39%) avaient reçu pour la PTME, un régime court de ZDV associé à la NVPmd (figure 6).

Le délai médian entre l'exposition à la NVPmd et le début de la HAART était de 19 mois (EIQ : 11-26).

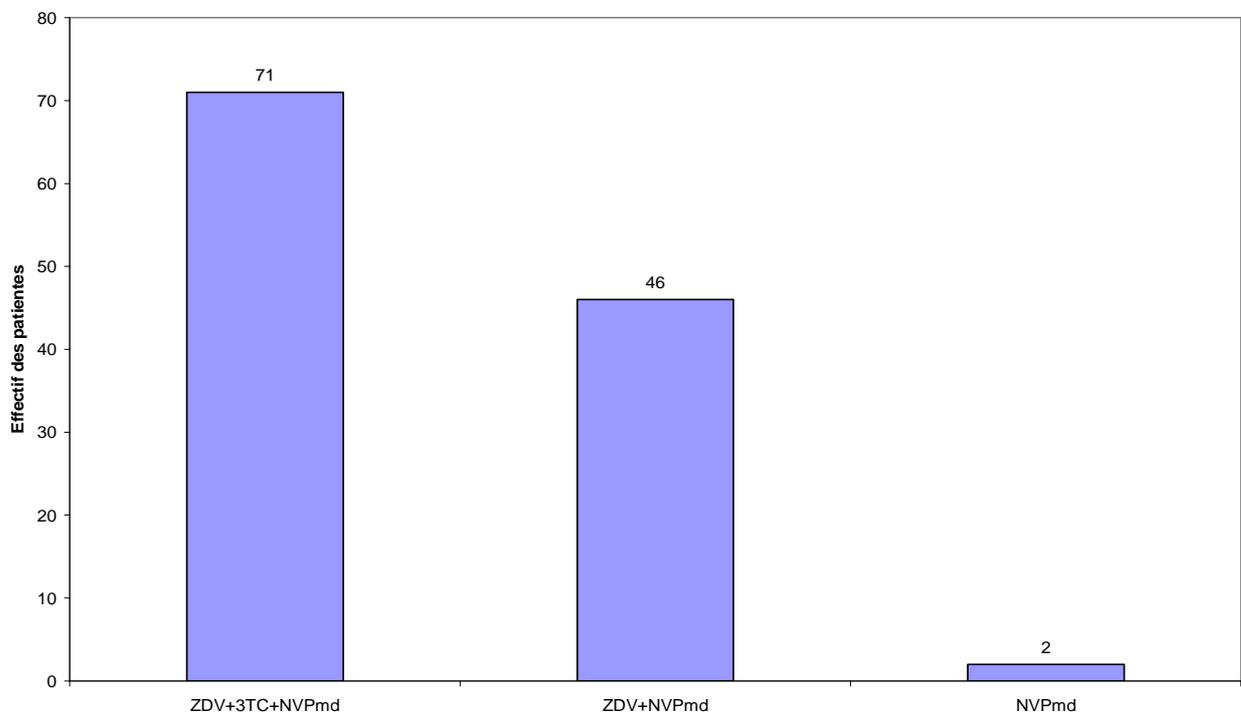


Figure 6. Répartition des femmes en fonction des combinaisons thérapeutiques reçues pour la prévention de la transmission du VIH de la mère à l'enfant. Programme MTCT-Plus, août 2003-mars 2005.

La comparaison des caractéristiques socio-démographiques et cliniques recueillies à l'inclusion entre les femmes exposées à la NVPmd et celles non exposées montrait une différence statistiquement significative pour les variables suivantes : le moment d'inclusion dans l'étude et le stade clinique OMS (tableau III).

Ainsi, on notait plus de femmes exposées parmi :

- les femmes incluses en post-partum,
- les femmes incluses au stade 3 ou 4 de l'OMS.

Tableau III. Caractéristiques socio-démographiques et stade clinique OMS des femmes à l'inclusion en fonction de l'exposition à la névirapine. Programme MTCT-Plus, août 2003-mars 2005.

	Exposée à la NVPmd	Non exposée à la NVPmd	p
	(n = 119)	(n = 101)	
	n (%)	n (%)	
Age (ans)			
> 29	58 (49)	38 (38)	0,10
≤ 29	61 (51)	63 (62)	
AGR			
Oui	37 (31)	33 (33)	0,76
Non	82 (69)	67 (67)	
Statut matrimonial			
vivant seule ou veuve	34 (29)	25 (25)	0,54
mariée ou concubinage	83 (71)	75 (75)	
Gestité			
≥ 4	68 (57)	50 (50)	0,26
< 4	51 (43)	51 (50)	
Scolarité			
secondaire	30 (25)	35 (35)	0,13
Primaire	89 (75)	66 (65)	
IMC (Kg/m²)			
≥ 18,5	102 (86)	90 (89)	0,55
< 18,5	16 (14)	11 (11)	
Moment inclusion			
Prepartum	11 (10)	84 (83)	0,0001
post-partum	108 (90)	17 (17)	
Stade OMS			
3 ou 4	59 (50)	35 (35)	0,03
1 ou 2	60 (50)	66 (65)	

NVPmd : névirapine monodose ; IMC : Indice de masse corporelle
AGR : activité génératrice de revenus

Tableau IV. Caractéristiques biologiques des femmes à l'inclusion en fonction de l'exposition à la névirapine. Programme MTCT-Plus, août 2003–mars 2005.

	Exposée à la NVPmd	Non exposée à la NVPmd	p
	(n = 119)	(n = 101)	
	n (%)	n (%)	
Nombre de CD4/mm³			0,95
≥ 200	56 (47)	48 (48)	
< 200	63 (53)	53 (52)	
Taux d'hémoglobine (g/dl)			0,0001
> 10,5	58 (49)	24 (24)	
≤ 10,5	61 (51)	77 (76)	
Taux de leucocytes/mm³			0,001
≥ 4000	80 (67)	87 (86)	
< 4000	39 (33)	14 (14)	
Taux de neutrophiles/mm³			0,004
≥ 1500	100 (84)	97 (96)	
< 1500	19 (16)	4 (4)	
Taux de lymphocytes/mm³			0,05
≥ 1500	54 (45)	33 (33)	
< 1500	65 (55)	69 (67)	
Taux de plaquettes x 10³/mm³			0,05
≥ 150	115 (97)	91 (90)	
< 150	4 (3)	10 (10)	
Taux de créatinine (mg/l)			< 0,0001
> 7	65 (60)	19 (20)	
≤ 7	43 (40)	75 (80)	
Taux d'ASAT (UI/l)			0,003
> 30	44 (37)	18 (18)	
≤ 30	75 (63)	80 (82)	
Taux d'ALAT (UI/l)			< 0,0001
> 17	71 (60)	30 (31)	
≤ 17	47 (40)	68 (69)	
Test de résistance à la NVP*			0,0001
Négatif	21 (18)	0 (0)	
Positif	5 (4)	0 (0)	
non fait	93 (78)	101 (100)	

NVPmd : névirapine monodose ;

* recherche des mutations de résistance à la NVP effectuée à la 4^{ème} semaine post-partum

La comparaison des caractéristiques biologiques des femmes recueillies à l'inclusion entre les femmes exposées à la NVPmd et celles non exposées à la NVPmd montrait une différence statistiquement significative pour toutes les variables sauf le nombre de CD4 (tableau IV).

3. Description des caractéristiques du suivi

Le suivi cumulé de l'ensemble des femmes était de 2121 personnes-mois. La durée médiane de suivi sous HAART était de 9,1 mois (EIQ : 6,3-13,3) dans la population totale. Elle n'était pas statistiquement différente entre les femmes exposées et les femmes non exposées (tableau V).

Tableau V. Caractéristiques des femmes au cours du suivi (N=220 femmes). Programme MTCT-Plus, août 2003–mars 2005.

	Exposée à la NVPmd	Non exposée à la NVPmd	p
	(n = 119)	(n = 101)	
	n (%)	n (%)	
Durée de suivi			
suivi cumulé (PM)	1093,6	1027,7	
suivi moyen en mois (ET)	9,2 (4,0)	10,2 (5,1)	
suivi médian en mois (EIQ)	9 (6,4-12,4)	10 (6,1-14,0)	0,34
Cotrimoxazole			0,01
Oui	112 (94)	101 (100)	
Non	7 (6)	0 (0)	
Changement de traitement			
Oui	11 (9)	20 (20)	0,02
Non	108 (91)	81 (80)	
délai moyen en mois (ET)	2,6 (3,7)	4,5 (4,0)	
délai médian en mois (EIQ)	1 (1-3)	3 (1-7)	0,09
Arrêt de traitement			
Oui	4 (3)	3 (3)	0,87
Non	115 (97)	98 (97)	
délai moyen en mois (ET)	1,5 (0,6)	1,8 (1,5)	
délai médian en mois (EIQ)	1,5 (1-2)	1,8 (1-2,5)	0,49

PM : personne-mois ; ET : écart-type ; EIQ : étendue interquartile

Dans cette population, 213 femmes (97%) ont été mises sous cotrimoxazole à l'inclusion ou au cours du suivi. Les femmes qui n'avaient pas reçu de cotrimoxazole (n=7 femmes) avaient été toutes exposées à la NVPmd (tableau V).

Au cours de ce suivi, 31 femmes (14%) dont 11 femmes exposées (9%) et 20 femmes non exposées (20%) ont changé de régime antirétroviral pour une toxicité médicamenteuse ou une interaction médicamenteuse :

- 14 (45%) ont changé de traitement pour une toxicité médicamenteuse à la NVP,

- 11 (35%) pour une toxicité à la ZDV,
- 3 (10%) pour une toxicité à la ZDV et à la NVP,
- 3 (10%) pour une interaction médicamenteuse due à l'initiation d'un traitement antituberculeux avec la rifampicine.

Le délai médian de survenue du changement du traitement chez ces 31 femmes était de deux mois (EIQ : 1-5) dans la population totale et n'était pas différent entre les femmes exposées et les femmes non exposées (tableau V).

Sept femmes (3%) ont arrêté la HAART au cours du suivi pour des raisons personnelles. Quatre d'entre elles avaient été exposées à la NVPmd et trois femmes n'avaient pas été exposées. Le délai médian entre le début de la HAART et l'arrêt du traitement était d'un mois (EIQ : 1-2) et n'était pas statistiquement différent entre les exposées et les non exposées ($p = 0,49$) (tableau V).

La résistance à la NVP a été testée dans le cadre d'une sous étude conçue pour un autre objectif à quatre semaines post-partum chez 26 femmes, toutes exposées à la NVPmd prise pour la PTME. Des mutations de résistance à la NVP étaient retrouvées chez cinq femmes. Ces femmes avaient les mutations suivantes : K103N ($n=4$), K103N+V106A ($n=1$). Aucune mutation de résistance n'avait été retrouvée chez les 21 autres femmes et 194 femmes n'avaient pas été testées.

L'observance globale de la prise du traitement antirétroviral, définie comme la prise de toutes les pilules les sept derniers jours précédents la consultation mensuelle était comprise entre 88% et 97%. Le pourcentage était de 97% au 1er mois et de 88% au 5^{ème} mois (figure 7).

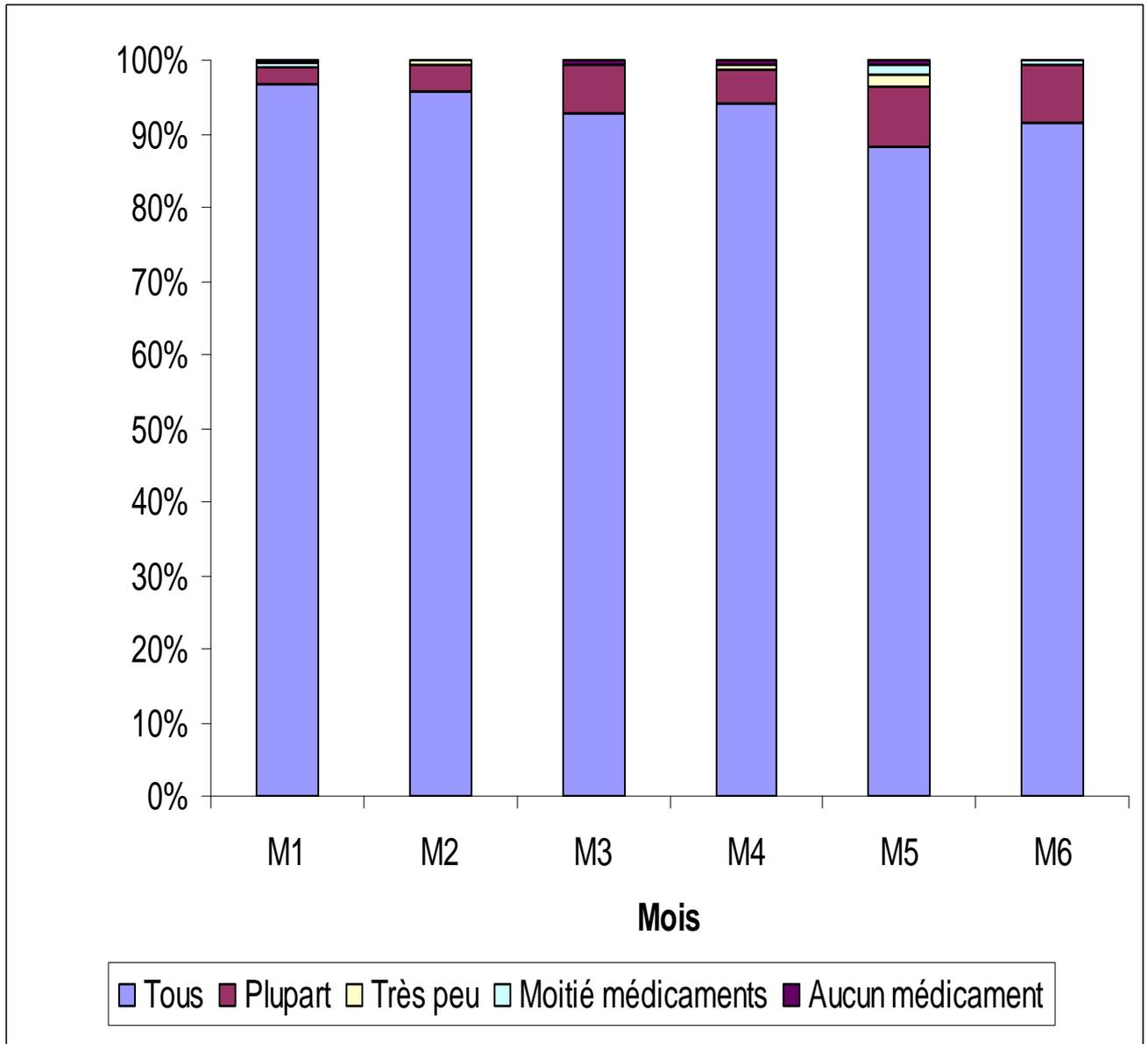


Figure 7. Description de l'observance des femmes au cours du suivi. Programme MTCT-Plus, août 2003-mars 2005.

Tous : prise de tous les pilules ; plupart : prise de la plupart des pilules ; très peu : prise de très peu de pilules ; moitié médicaments : prise de la moitié des pilules ; aucun médicament : prise d'aucune pilule

4. Description de la réponse au traitement antirétroviral

L'évaluation de la réponse au traitement antirétroviral a été faite en médiane six mois après la date de début effective du traitement. Seules les femmes qui avaient un recul minimum de six mois ont été prises en compte dans cette analyse. Toutes les femmes qui avaient un recul inférieur à 6 mois (n=44 femmes) n'ont pas été retenues dans cette analyse. Parmi ces 44 femmes, 21 femmes avaient été exposées à la NVPmd et 23 femmes n'avaient pas été exposées à la NVPmd.

Au total 176 femmes (80%) dont 98 femmes (56%) exposées à la NVPmd et 78 femmes (44%) non exposées à la NVPmd ont donc été retenues pour cette analyse (tableau VI). Parmi ces femmes, 23 femmes (13%) étaient en échec thérapeutique au bout de six mois de traitement. La répartition était la suivante : deux femmes étaient décédées, six femmes étaient en échec clinique, 13 femmes étaient en échec immunologique et deux femmes étaient en échec clinique et immunologique.

Tableau VI. Description de la réponse au traitement chez les femmes ayant un recul supérieur ou égal à six mois. Programme MTCT-Plus, août 2003–mars 2005.

	Total	Exposée à la NVPmd	Non exposée à la NVPmd	p
		(n = 98)	(n = 78)	
		n (%)	n (%)	
DECES	2	0 (0)	2 (3)	0,40
ECHEC CLINIQUE	6	2 (2)	4 (5)	
délai (mois) entre la date du début du traitement et la date de l'échec				
min-max*		1-4	1-4	
médiane (EIQ)		2,5 (1-4)	1 (1-2,5)	0,58
moyenne (ET)		2,5 (2,12)	1,8 (1,5)	0,63
ECHEC IMMUNOLOGIQUE	13	9 (9)	4 (5)	
délai (mois) entre la date du début du traitement et la date de l'échec				
min-max*		5-9	5-6	
médiane (EIQ)		6 (6-6)	5,5 (5-6)	0,29
moyenne (ET)		6,1 (1,2)	5,5 (0,6)	0,35
CRITERE COMBINE	23	11 (11)	12 (15)	0,42

*délai minimum et délai maximum; ET : écart-type ; EIQ : étendue interquartile

NVPmd : névirapine monodose ; Min : minimum ; max : maximum

Chez les femmes exposées à la NVPmd (n = 98 femmes), la réponse au traitement antirétroviral n'était pas significativement différente en fonction des combinaisons thérapeutiques reçues pour la PTME (p=1,00). Le délai médian entre la date de l'exposition à la NVPmd et la date de début du traitement antirétroviral était de 19 mois (EIQ : 9-25) chez les femmes en échec thérapeutique et de 17 mois (EIQ : 9-24) chez les femmes qui n'étaient pas en échec thérapeutique (p=0,75).

Les caractéristiques socio-démographiques et biologiques entre les femmes incluses dans cette analyse (n=176) et les femmes non incluses dans l'analyse (n=44) étaient similaires chez les exposées et chez les non exposées, excepté le taux moyen d'hémoglobine (tableaux VII, VIII, IX et X). Les femmes non incluses dans cette analyse avaient un taux d'hémoglobine plus bas que les autres femmes (p=0,04 chez les exposées, p=0,002 chez les non exposées).

Tableau VII. Comparaison des variables socio-démographiques avant la mise sous traitement antirétroviral chez les femmes exposées ayant un recul supérieur ou égal à six mois et les femmes ayant un recul de moins de six mois.

	Recul inférieur à six mois (n = 21)	Recul supérieur à six mois (n = 98)	p
	n (%)	n (%)	
Age (ans)			
> 29	9 (43)	49 (50)	0,55
≤ 29	12 (57)	49 (50)	
AGR			
Oui	7 (33)	30 (31)	0,81
non	14 (67)	68 (69)	
Matrimonial			
vivant seule ou veuve	6 (29)	28 (29)	0,96
mariée ou concubinage	15 (71)	68 (71)	
Gestité			
≥ 4	12 (57)	56 (57)	1,00
< 4	9 (43)	42 (43)	
IMC (Kg/m²)			
≥ 18,5	18 (90)	84 (86)	0,61
< 18,5	2 (10)	14 (14)	
Scolarité			
Secondaire	7 (33)	23 (33)	0,34
Primaire	14 (67)	75 (77)	
Moment inclusion			
Prépartum	0 (0)	11 (11)	0,11
post-partum	21 (100)	87 (89)	
Stade OMS			
3 ou 4	9 (43)	50 (51)	0,50
1 ou 2	12 (57)	48 (49)	

IMC : indice de masse corporelle

AGR : activité génératrice de revenus

Tableau VIII. Comparaison des variables biologiques avant la mise sous traitement antirétroviral chez les femmes exposées ayant un recul supérieur ou égal à six mois et les femmes ayant un recul de moins de six mois.

	Recul inférieur à six mois	Recul supérieur à six mois	p
	(n = 21) n (%)	(n = 98) n (%)	
Nombre de CD4/mm³			0,67
≥ 200	9 (43)	47 (48)	
< 200	12 (57)	51 (52)	
Taux d'hémoglobine (g/dl)			0,04
> 10,5	6 (29)	52 (53)	
≤ 10,5	15 (71)	46 (47)	
Taux de neutrophiles /mm³			0,28
≥ 1500	16 (76)	84 (86)	
< 1500	5 (24)	14 (14)	
Taux de lymphocytes /mm³			0,80
≥ 1500	9 (43)	45 (46)	
< 1500	12 (57)	53 (54)	
Taux de plaquettes x 10³/mm³			0,69
≥ 150	20 (95)	95 (97)	
< 150	1 (5)	3 (3)	
Taux de créatinine (mg/l)			0,42
> 7	13 (68)	52 (58)	
≤ 7	6 (32)	37 (42)	
Taux d'ASAT (UI/l)			0,91
> 30	8 (38)	36 (37)	
≤ 30	13 (62)	62 (63)	
Taux d'ALAT (UI/l)			0,75
> 17	12 (57,14)	59 (61)	
≤ 17	9 (43)	38 (39)	
Test de résistance à la NVP*			0,26
Négatif	6 (28)	15 (15)	
Positif	1 (5)	4 (4)	
non fait	14 (67)	79 (81)	

* recherche des mutations de résistance à la NVP effectuée à la 4^{ème} semaine post-partum

Tableau IX. Comparaison des variables socio-démographiques avant la mise sous traitement antirétroviral chez les femmes non exposées ayant un recul supérieur ou égal à six mois et les femmes ayant un recul de moins de six mois

	Recul inférieur à six mois	Recul supérieur à six mois	p
	(n = 23) n (%)	(n = 78) n (%)	
Age (ans)			0,75
> 29	8 (35)	30 (38)	
≤ 29	15 (65)	48 (62)	
AGR			0,83
Oui	8 (35)	25 (32)	
non	15 (65)	52 (68)	
Matrimonial			0,78
vivant seule ou veuve	16 (73)	59 (76)	
mariée ou concubinage	6 (27)	19 (24)	
Gestité			0,77
≥ 4	12 (52)	38 (49)	
< 4	11 (48)	40 (51)	
IMC (Kg/m²)			0,71
≥ 18,5	20 (87)	70 (90)	
< 18,5	3 (13)	8 (10)	
Scolarité			0,31
secondaire	10 (43)	25 (32)	
Primaire	13 (57)	53 (68)	
Moment inclusion			0,58
Prépartum	20 (87)	64 (82)	
post-partum	3 (13)	14 (18)	
Stade OMS			0,33
3 ou 4	6 (26)	29 (37)	
1 ou 2	17 (74)	49 (63)	

IMC : indice de masse corporelle

AGR : activité génératrice de revenus

Tableau X. Comparaison des variables biologiques avant la mise sous traitement antirétroviral chez les femmes non exposées ayant un recul supérieur ou égal à six mois et les femmes ayant un recul de moins de six mois.

	Recul inférieur à six mois	Recul supérieur à six mois	p
	(n = 23) n (%)	(n = 78) n (%)	
Nombre de CD4/mm³			0,61
≥ 200	12 (52)	36 (46)	
< 200	11 (48)	42 (54)	
Taux d'hémoglobine (g/dl)			0,002
> 10,5	0 (0)	24 (31)	
≤ 10,5	23 (100)	54 (69)	
Taux de neutrophiles /mm³			0,91
≥ 1500	22 (96)	75 (96)	
< 1500	1 (4)	3 (4)	
Taux de lymphocytes /mm³			0,20
≥ 1500	5 (22)	28(36)	
< 1500	18 (78)	50 (64)	
Taux de plaquettes x 10³ /mm³			0,83
≥ 150	21 (91)	70 (90)	
< 150	2 (9)	8 (10)	
Taux de créatinine (mg/l)			0,44
> 7	3 (14)	16 (22)	
≤ 7	18 (86)	57 (78)	
Taux d'ASAT (UI/l)			0,98
> 30	4 (18)	14 (18)	
≤ 30	18 (82)	62 (82)	
Taux d'ALAT (UI/l)			0,15
> 17	4 (18)	26 (34)	
≤ 17	18 (82)	50 (66)	
Test de la résistance à la NVP*			
Négatif	0 (0)	0 (0)	
Positif	0 (0)	0 (0)	
non fait	23 (100)	78 (100)	

* recherche des mutations de résistance à la NVP effectuée à la 4^{ème} semaine post-partum

4.1. Echec clinique et décès

Les différentes causes d'échec clinique des six femmes étaient les suivantes :

- toxoplasmose cérébrale (n=1),
- tuberculose pulmonaire (n=1),
- candidose buccale (n=1),
- manifestations cutané-muqueuses mineures (n=3).

Deux de ces femmes avaient été exposées à la NVPmd et six femmes ne l'avaient pas été. Le délai médian de survenue de l'échec clinique n'était pas statistiquement différent entre les femmes exposées et les femmes non exposées à la NVPmd (tableau VI).

La cause des deux décès était l'anémie sévère pour l'une et pour l'autre, la cause était indéterminée. Ces deux décès étaient survenus à deux mois et à six mois respectivement après le début effectif du traitement antirétroviral. Ces deux femmes décédées n'avaient pas été exposées à la NVPmd.

4.2. Echec clinique et immunologique

Deux femmes étaient à la fois en échec clinique et immunologique. L'échec clinique était survenu respectivement à un mois et à deux mois après le début du traitement antirétroviral. Les causes de l'échec clinique étaient la survenue respectivement de condylome vulvo-vaginal à répétition chez la première et d'isospore chez la seconde femme. Elles avaient été ni l'une ni l'autre exposées à la NVPmd.

4.3. Evolution des CD4

Six mois après l'initiation du traitement antirétroviral, 13 femmes étaient en échec immunologique défini par une progression de moins de 50 cellules de CD4/mm³.

On notait après six mois de traitement, une augmentation médiane des CD4 de 218 cellules/mm³ par rapport au nombre médian de CD4 initial.

Les femmes qui avaient un taux de CD4 supérieur ou égal 200 cellules/mm³ avant la mise sous HAART avaient un gain médian de CD4 plus élevé que les femmes qui avaient un taux de CD4 inférieur à 200 cellules/mm³. Cette différence n'était pas statistiquement significative (tableau XI).

Tableau XI. Description de l'évolution des CD4 (différence absolue des CD4 entre M6 et M0) en fonction de certaines caractéristiques des femmes.

	Différence moyenne	Différence médiane	p*
Exposition à la NVPmd			0,02
Oui	216,57 (156,39)	177,50 (98-286)	
Non	242,17 (162,50)	237 (153-294)	
Age (ans)			0,24
> 29	201,79 (146,40)	188,50 (87-274)	
≤ 29	249,3 (166,62)	221 (87-274)	
Moment d'inclusion			0,02
Prepartum	252,36 (156,81)	237 (158-294)	
post-partum	209,36 (159,25)	177,50 (94-282)	
AGR			0,74
Oui	244,54 (168,65)	200 (155,50-286)	
Non	221 (155,54)	206 (111-293,50)	
Stade OMS			0,05
stade 3 ou 4	221,75 (170-171)	182 (125-286)	
stade 1 ou 2	233,11 (149,58)	221 (121,50-293,50)	
Nombre de CD4/mm³			0,25
≥ 200	242,54 (179,25)	223 (133-294)	
< 200	214,49 (137,82)	188 (118,50-276,50)	
Taux d'hémoglobine (g/dl)			0,40
> 10,5	250,25 (179,59)	212 (114-315)	
≤ 10,5	210,97 (140,30)	196 (129-275)	
Taux de neutrophiles/mm³			0,06
> 1500	236,17 (162,40)	210 (135-306)	
≤ 1500	143,40 (85,87)	159 (83-233)	
Taux de lymphocytes/mm³			0,05
≥ 1500	196,13 (160,23)	176 (88-262)	
< 1500	249,88 (155,45)	221 (155,50-355)	
Taux de plaquettes x10³/mm³			0,74
> 150	225,94 (160,49)	201 (114-286)	
≤ 150	256,55 (142,41)	249 (148-333)	

NVPmd : névirapine monodose ; Différence : différence absolue de CD4 entre le sixième mois et la valeur initiale à l'inclusion ; * comparaison des médianes

AGR : activité génératrice de revenus

Le gain médian absolu de CD4 était plus élevé chez les femmes non exposées à la NVPmd que chez les femmes exposées (237 cellules/mm³ versus 178 cellules/mm³, p=0,02) (tableau XI, figure 8), mais cette différence n'était plus significative lorsque ce gain absolu était rapporté au nombre de CD4/ mm³ initial (p=0,40) (tableau XII).

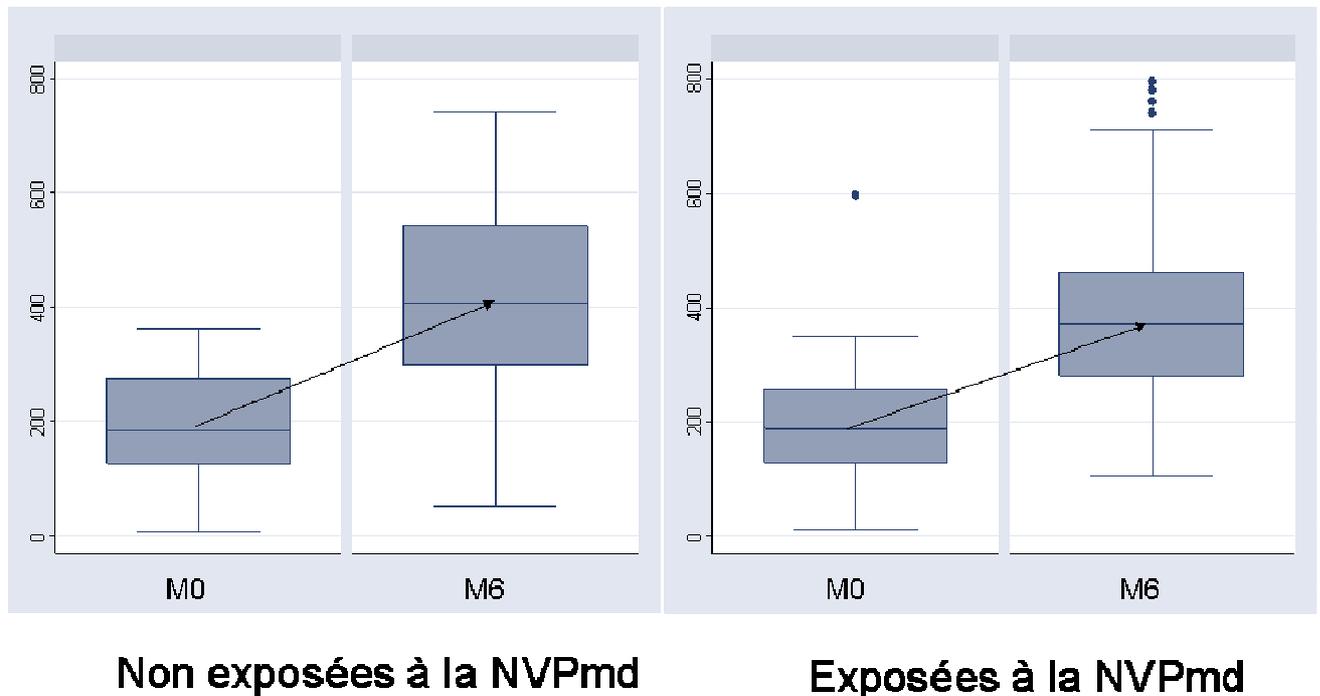


Figure 8 : Evolution chez les femmes exposées et les femmes non exposées à la NVPmd du nombre médian absolu de CD4 six mois après l'initiation du traitement antirétroviral

M0 : nombre médian de CD4 avant l'initiation du traitement antirétroviral

M6 : nombre médian de CD4 six mois après l'initiation du traitement antirétroviral

Le gain médian absolu des CD4 était statistiquement plus élevée chez les femmes incluses en période prepartum que chez les femmes incluses en post-partum (237 cellules/mm³ versus 178 cellules/mm³, p = 0,02) (tableau XI). Cette différence n'était plus significative lorsque le gain absolu était rapporté au nombre de CD4/mm³ initial (p=0,14) (tableau XII).

Tableau XII. Description de l'évolution des CD4 (différence relative des CD4 entre M6 et M0) en fonction de certaines caractéristiques des femmes.

	Différence relative moyenne	Différence relative médiane	p*
Exposition à la NVPmd			0,40
Oui	1,58 (1,77)	1,09 (0,52-1,90)	
Non	2 (2,38)	1,18 (0,72-2,26)	
Age (ans)			0,01
> 29	1,59 (2,06)	0,97 (0,44-1,76)	
≤ 29	1,91 (2,07)	1,29 (0,72-2,11)	
Moment d'inclusion			0,14
Prepartum	1,99 (2,07)	1,28 (0,85-2,35)	
post-partum	1,59 (2,05)	1,06 (0,43-1,83)	
AGR			0,74
Oui	1,70 (1,77)	1,23 (0,61-1,92)	
Non	1,72 (2,04)	1,14 (0,54-1,95)	
Stade OMS			0,25
stade 3 ou 4	2,08 (2,47)	1,22 (0,67-2,47)	
stade 1 ou 2	1,49 (1,61)	1,06 (0,59-1,82)	
Taux d'hémoglobine (g/dl)			0,82
> 10,5	1,58 (1,60)	1,17 (0,58-1,93)	
≤ 10,5	1,90 (2,36)	1,14 (0,66-2,04)	
Taux de neutrophiles/mm³			0,06
> 1500	1,84 (2,13)	1,19 (0,64-2,03)	
≤ 1500	0,95 (0,87)	0,69 (0,52-1,55)	
Taux de lymphocytes/mm³			< 0,001
≥ 1500	0,99 (1,13)	0,72 (0,41-1,16)	
< 1500	2,30 (2,38)	1,62 (0,97-2,60)	
Taux de plaquettes x 10³/mm³			0,77
> 150	1,76 (2,06)	1,17 (0,60-1,98)	
≤ 150	1,78 (2,31)	0,99 (0,56-1,40)	

NVPmd : névirapine monodose ; Différence : différence relative de CD4 entre le sixième mois et la valeur initiale à l'inclusion ; * comparaison des médianes

AGR : activité génératrice de revenus

Le gain absolu de CD4 ainsi que le gain relatif de CD4 étaient plus élevés chez les femmes qui avaient un taux de lymphocytes inférieur à 1500/mm³ que chez celles qui avaient un taux de lymphocytes supérieur ou égal à 1500/mm³ (tableaux XI et XII).

Les femmes qui avaient été incluses au stade 1 ou 2 de l'OMS avaient un gain médian de CD4 plus élevée que les femmes incluses au stade 3 ou 4 de l'OMS, mais cette différence n'était plus significative lorsque le gain absolu était rapporté au nombre de CD4/mm³ initial (tableaux XI et XII).

5. Facteurs associés à l'échec thérapeutique

5.1. Analyse univariée

L'analyse a porté sur les 176 femmes qui avaient un recul minimum de six mois et 23 (13%) étaient en échec thérapeutique six mois après le début de la HAART.

L'âge, l'IMC et l'AGR étaient significativement associés à l'échec thérapeutique (tableaux XIII et XIV). Le risque de survenue de l'échec était plus élevé chez :

- les femmes âgées de plus de 29 ans ($p = 0,01$) ;
- les femmes qui avaient un IMC inférieur à $18,5 \text{ Kg/m}^2$ ($p = 0,04$) ;
- les femmes sans AGR ($p = 0,03$).

Tableau XIII. Association entre la survenue d'un échec thérapeutique et les caractéristiques socio-démographiques et cliniques des femmes, analyse univariée. Programme MTCT-Plus, août 2003–mars 2005.

	RC	IC 95%	P
Age en classes			
> 29 versus ≤ 29	3,27	1,27-8,40	0,01
AGR			
oui versus non	0,29	0,08-1,02	0,03
Statut matrimonial			
mariée ou concubinage versus vivant seule ou veuve	0,77	0,29-2,01	0,59
Gestité			
≥ 4 versus < 4	1,42	0,58-3,48	0,44
IMC (Kg/m²)			
≥ 18,5 versus < 18,5	0,33	0,11-0,96	0,04
Moment d'inclusion			
prepartum versus post-partum	0,55	0,21-1,41	0,20
Scolarité			
secondaire versus primaire	1,51	0,60-3,82	0,40
Exposition à la NVPmd			
oui versus non	0,70	0,29-1,67	0,42
Cotrimoxazole			
oui versus non	0,74	0,08-6,66	0,80
Stade OMS			
3 ou 4 versus 1 ou 2	0,94	0,39-2,27	0,88
Combinaison de PTME			0,69
ZDV+3TC+NVPmd	0,76	0,28-2,05	0,42
ZDV+NVPmd ou NVPmd seule versus pas de traitement pour PTME	0,61	0,18-2,03	0,58

IC : intervalle de confiance ; RC : rapport de côtes ; * 2 données manquantes

AGR : activité génératrice de revenus

Les variables suivantes n'étaient pas significativement associées à la survenue d'un échec thérapeutique six mois après le début de la HAART : l'exposition à la NVPmd, le moment d'inclusion, la mise sous cotrimoxazole, le statut matrimonial, le stade clinique OMS, la gestité, la scolarité, le nombre de CD4, le taux d'hémoglobine, le

taux de leucocytes, le taux de neutrophiles, le taux de lymphocytes, le taux de plaquettes, le taux de créatinine, les taux d'ALAT et d'ASAT.

Tableau XIV. Association entre la survenue d'un échec thérapeutique et les caractéristiques biologiques des femmes, analyse univariée. Programme MTCT-Plus, août 2003–mars 2005.

	RC	IC 95%	p
Nombre de CD4/mm³			
≥ 200 versus < 200	0,84	0,35-2,04	0,70
Taux d'hémoglobine			
> 10,5 versus ≤ 10,5	0,42	0,16-1,12	0,07
Taux de leucocytes /mm³			
≥ 4000 versus < 4000	1,46	0,47-4,57	0,50
Taux de neutrophiles /mm³			
≥ 1500 versus < 1500	0,67	0,18-2,54	0,57
Taux de lymphocytes/mm³			
≥ 1500 versus < 1500	1,65	0,68-3,97	0,27
Taux de plaquettes x 10³/mm³			
≥ 150 versus < 150	1,54	0,19-12,61	0,69
Taux de créatinine (mg/l)*			
> 7 versus ≤ 7	1,46	0,59-3,59	0,41
Taux d' ASAT (UI/l) **			
> 30 UI/l versus ≤ 30	1,18	0,45-3,10	0,73
Taux d'ALAT (UI/l) ***			
> 17 versus ≤ 17	1,44	0,57-3,62	0,43

NVPmd : névirapine monodose ; IC : intervalle de confiance, RC : rapport de côtes

* 14 données manquantes ; ** 2 données manquantes ; *** 3 données manquantes

5.2. Analyse multivariée

Toutes les variables associées à la survenue d'un échec thérapeutique avec un degré de signification $p < 0,20$ ont été retenues pour l'analyse multivariée. Les variables suivantes ont été prises en compte dans cette analyse : l'âge, l'AGR, l'IMC et le taux d'hémoglobine. L'exposition à la NVPmd prise en dichotomique et le nombre de CD4 ont également été inclus dans le modèle (variables forcées).

La procédure pas à pas descendante a été utilisée (annexe 5). Ainsi, ont été successivement retirées du modèle initial les variables suivantes : le taux d'hémoglobine et l'IMC. Toutes les interactions suspectées ont été testées et n'étaient pas statistiquement significatives.

Dans le modèle final retenu, les variables significativement associées à l'échec thérapeutique six mois après le début du traitement étaient l'âge et l'AGR.

Après ajustement sur le nombre de CD4 et l'exposition à la NVPmd, les femmes âgées de plus de 29 ans avaient en moyenne quatre fois plus de risque d'être en échec thérapeutique que celles âgées de moins de 29 ans (tableau XV).

Le risque d'être en échec thérapeutique était également quatre fois plus élevé chez les femmes sans AGR que chez celles qui avaient une AGR (tableau XV).

L'exposition à la NVPmd n'était pas un facteur associé significativement à la survenue d'un échec thérapeutique.

L'adéquation du modèle testée par le test de Hosmer et Lemeshow a montré que le modèle final était adéquat ($p=0,87$).

Tableau XV. Association entre la survenue d'un échec thérapeutique et les caractéristiques des femmes, analyse multivariée, Programme MTCT-Plus, août 2003-mars 2005.

	Modèle univarié			Modèle initial			modèle final		
	RC	IC 95%	p	RC	IC 95%	p*	RC**	IC 95%	p**
Exposition à la NVPmd									
oui versus non	0,70	0,29-1,67	0,42	0,60	0,23-1,56	0,29	0,58	0,23-1,46	0,25
AGR									
oui versus non	0,29	0,08-1,02	0,03	0,27	0,07-0,99	0,05	0,24	0,07-0,87	0,03
Nombre de CD4/mm³									
≥ 200 versus < 200	0,84	0,35-2,04	0,70	1,03	0,39-2,67	0,96	0,89	0,35-2,25	0,81
Age (ans)									
> 29 versus ≤ 29	3,27	1,27-8,40	0,01	3,77	1,40-10,14	0,01	3,92	1,48-10,38	0,01
IMC (Kg/m²)									
≥ 18,5 versus < 18,5	0,33	0,11-0,96	0,04	0,38	0,12-1,23	0,11	-	-	-
Taux d'hémoglobine g/dl									
> 10,5 versus ≤ 10,5	0,42	0,16-1,12	0,07	0,43	0,15-1,21	0,11	-	-	-

NVPmd : névirapine monodose ; IC : intervalle de confiance ; RC : rapport de côtes ; AGR : activité génératrice de revenus

IMC : indice de masse corporelle

*ajusté sur toutes les variables

** ajusté sur le nombre de CD4 en classe, l'âge, l'AGR, et l'exposition à la NVPmd

6. Facteurs associés à la variation des CD4

6.1. Analyse univariée

L'analyse a porté sur les 169 femmes qui avaient un bilan de CD4 disponible à M6. Avant de faire l'analyse univariée, nous avons construit le nuage de points décrivant la relation entre les CD4 à l'inclusion (M0) et les CD4 à M6 (figure 8). Le coefficient de corrélation de Pearson était de 0,51 ($p < 0,0001$), indiquant une relative bonne corrélation entre ces deux valeurs.

Au cours de l'analyse univariée, aucune variable introduite ne permettait de prédire la variation des CD4 après six mois de HAART, excepté le taux de neutrophiles positivement corrélé, l'âge et le taux de lymphocytes inversement corrélés à la variation des CD4 (tableaux XVI et XVII).

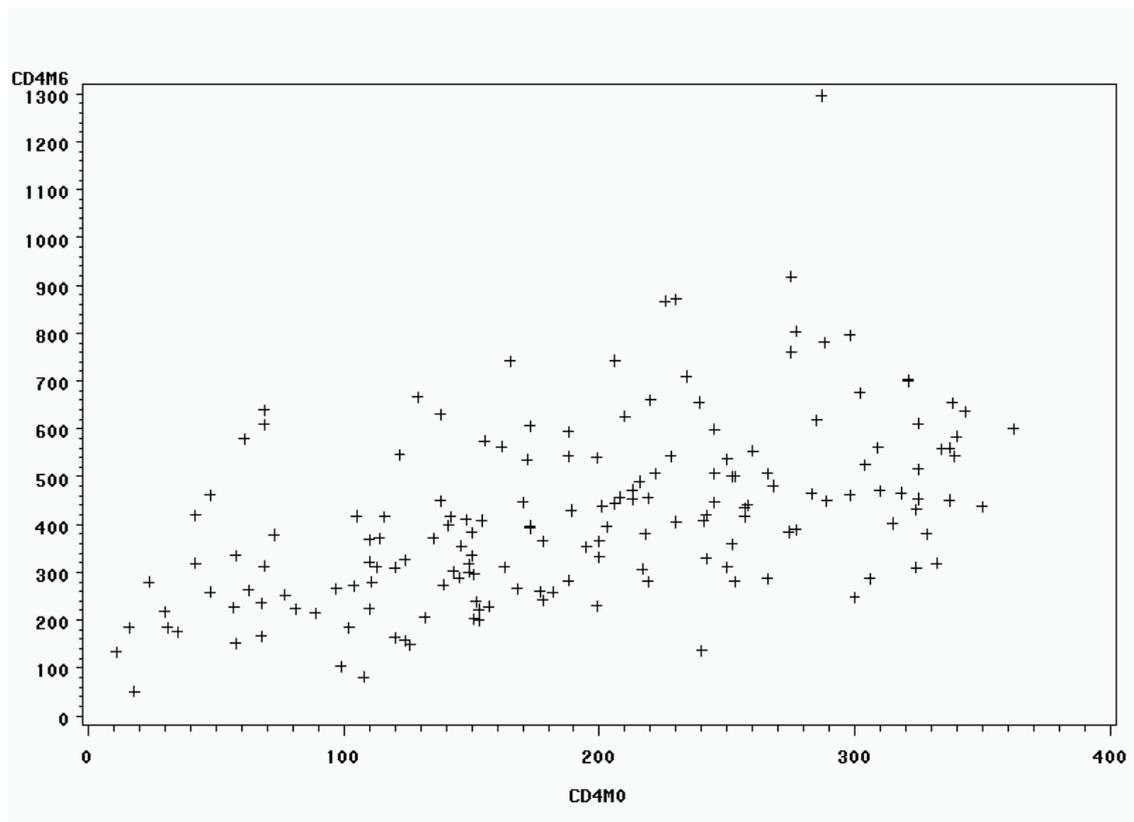


Figure 8 : Relation entre les CD4 à M0 et les CD4 à M6

Tableau XVI. Association entre la variation des CD4 et les caractéristiques socio-démographiques et cliniques des femmes, analyse univariée. Programme MTCT-Plus, août 2003–mars 2005.

	bêta	p
Age (ans)		
> 29 versus ≤ 29	-47,51	0,05
AGR		
oui versus non	23,54	0,38
Statut matrimonial		
mariée ou concubinage vivant seule ou veuve	-4,25	0,88
Gestité		
≥ 4 versus < 4	-3,78	
IMC (Kg/m²)		0,88
> 18,5 versus ≤ 18,5	21,59	0,57
Moment d'inclusion		
prepartum versus post-partum	42,99	0,08
Scolarité		
> 6 versus ≤ 6	-6,89	0,80
Exposition à la NVPmd		
oui versus non	-25,60	0,30
Combinaison de PTME		0,55
ZDV+NVPmd ou NVPmd seule	-32	0,31
ZDV+3TC+NVPmd	-21	0,46
pas exposée	-11,36	0,65
Cotrimoxazole		
oui versus non	-17,11	0,80
Stade OMS		
3 ou 4 versus 1 ou 2	-11,36	0,65

Bêta : pente ; p : test de la pente

AGR : activité génératrice de revenus ; IMC : indice de masse corporelle

NVPmd : névirapine monodose

PTME : prévention de la transmission du VIH de la mère à l'enfant

Tableau XVII. Association entre la variation des CD4 et les caractéristiques biologiques et cliniques des femmes, analyse univariée. Programme MTCT-Plus, août 2003–mars 2005.

	bêta	p
Nombre de CD4/mm³	0,06	0,65
Taux d'hémoglobine (g/dl)		
> 10,5 versus ≤ 10,5	39,28	0,11
Taux de leucocytes (g/dl)		
≥ 4000 versus < 4000	-33,25	0,25
Taux de neutrophiles/mm³		
> 1500 versus ≤ 1500	92,77	0,03
Taux de lymphocytes/mm³		
≥ 1500 < 1500	-53,75	0,03
Taux de plaquettes x10³/mm³		
> 150 versus ≤ 150	-30,60	0,54
Taux de créatinine/mm³*		
> 7 versus ≤ 7	-16,17	0,54
Taux d'ASAT (UI/l) **		
> 30 versus ≤ 30	-25,83	0,34
Taux d'ALAT (UI/l) ***		
> 17 versus ≤ 17	-44,90	0,07

Bêta : pente ; p : test de la pente

* 14 données manquantes, ** 2 données manquantes ; *** 3 données manquantes

6.2. Analyse multivariée

Toutes les variables associées à la variation des CD4 avec un degré de signification $p < 0,20$ ont été retenues pour l'analyse multivariée. Les variables suivantes ont été ainsi prises en compte dans cette analyse : l'âge, le moment d'inclusion, le taux d'hémoglobine, le taux de neutrophiles, le taux d'ALAT et le taux de lymphocytes.

L'exposition à la NVPmd prise en dichotomique et le nombre de CD4 ont également été inclus dans le modèle (variables forcées).

La procédure pas à pas descendante a été utilisée. Ainsi, ont été successivement retirées du modèle initial les variables suivantes : le moment d'inclusion, le taux d'ALAT, l'âge et le taux de neutrophiles. Toutes les interactions suspectées ont été testées et n'étaient pas statistiquement significatives.

Dans le modèle final retenu, les variables significativement associées à la variation des CD4 six mois après le début de la HAART étaient le taux de lymphocytes à l'inclusion qui étaient inversement corrélé à la variation des CD4 et le taux d'hémoglobine qui était positivement corrélé à la variation des CD4 (tableau XVIII). L'exposition à la NVPmd n'était pas associée à la variation des CD4.

L'adéquation du modèle final a été testée et a montré que le modèle était adéquat.

Tableau XVIII. Association entre la variation des CD4 et les caractéristiques des femmes, analyse multivariée. Programme MTCT-Plus, août 2003-mars 2005.

	Modèle initial		Modèle final	
	Bêta	p	Bêta	p
Intercept	147,58	0,14	219,47	< 0,001
Nombre de CD4/mm³	0,13	0,39	0,17	0,25
Exposition				
oui versus non	-6,42	0,86	-32,61	0,39
Age (ans)				
> 29 versus ≤ 29	-36,66	0,14	-	-
Moment d'inclusion				
prepartum versus post-partum	19,32	0,64	-	-
Taux d'hémoglobine (g/dl)				
> 10,50 versus ≤ 10,5	55,97	0,03	56,57	0,03
Taux de neutrophiles/mm³				
≥ 1500 versus < 1500	63,8	0,16	-	-
Taux d'ALAT (UI/l)*				
> 17 versus ≤ 17	-23,96	0,40	-	-
Taux de lymphocytes/mm³				
≥ 1500 versus < 1500	-52,56	0,07	-73,54	0,01

Bêta : pente ; p : test de la pente, IC : intervalle de confiance,

NVPmd : névirapine monodose

* 3 données manquantes

IV. DISCUSSION

1. Synthèse des principaux résultats

L'objectif de notre étude était d'évaluer six mois après la mise sous HAART contenant un INNTI, la réponse clinique et immunologique des femmes infectées par le VIH en fonction d'une exposition antérieure ou non à la NVPmd et de rechercher les facteurs associés à un échec thérapeutique.

Pour atteindre cet objectif, nous avons mené une étude prospective observationnelle au sein du programme MTCT-Plus chez des femmes infectées par le VIH-1 ou co-infectées par le VIH-1 et VIH-2 suivies depuis août 2003.

Cette étude n'a pas mis en évidence de différence statistiquement significative de la réponse clinique et immunologique entre les femmes qui avaient été exposées à la NVPmd et les femmes qui ne l'avaient pas été. Les facteurs associés à la survenue d'échec clinique et immunologique étaient l'âge et l'AGR.

1.1. Concernant l'exposition à la NVPmd

Nos résultats sont concordants avec ceux de l'étude menée en Thaïlande en ce qui concerne la réponse immunologique (18). L'équipe de Jourdain a également montré en Thaïlande, une moins bonne réponse virologique chez les femmes exposées à la NVPmd par rapport aux femmes non exposées en utilisant d'ailleurs des seuils très bas de détection de la charge virale (18). Nous n'avons pas pu étudier la réponse virologique en l'absence de données disponibles. La charge virale n'étant pas un bilan de routine dans les pays à ressources limitées selon les recommandations de l'OMS.

1.2. Concernant les facteurs associés à l'échec thérapeutique

Après six mois de HAART contenant un INNTI, les seuls facteurs associés à l'échec clinique et immunologique dans notre étude étaient l'âge et la l'AGR.

Les femmes âgées de plus de 29 ans ont en moyenne quatre fois plus de risque d'être en échec thérapeutique que les femmes âgées de moins de 29 ans. Dans l'étude réalisée en Thaïlande, l'âge n'est pas un facteur de risque. Le rôle

pronostique de l'âge sur la réponse viro-immunologique a été démontré dans différentes études menées en Europe (41-43). Ainsi, en France, Grabar et al. (43) comme Bonnet et al. (41) ont montré qu'un âge avancé est un facteur associé à l'échec au traitement ARV. Les personnes âgées auraient une moins bonne fonction thymique et par conséquent une mauvaise restauration immunitaire par rapport aux personnes plus jeunes (44). En Espagne, Gordillo et al (42) ont à l'inverse montré que le jeune âge est associé à l'échec thérapeutique par le biais d'une mauvaise observance du traitement.

Dans notre étude, les femmes étaient relativement jeunes et avaient donc probablement toutes, une bonne fonction thymique. Le risque élevé observé chez les femmes âgées de plus de 29 ans par rapport aux femmes de moins de 29 ans pourrait être dû à un problème d'observance, même si elle pouvait être jugée bonne (supérieure à 88%) dans notre échantillon en conformité avec les standards publiés (45, 46). En effet, les femmes âgées de plus de 29 ans avaient tendance à présenter une moins bonne observance que les femmes âgées au plus de 29 ans, mais cette différence n'était pas statistiquement significatives ($p=0,07$ pour l'âge).

En ce qui concerne l'AGR, les femmes sans AGR ont en moyenne quatre fois plus de risque d'être en échec thérapeutique par rapport aux femmes qui ont une AGR. Dans l'étude menée en Thaïlande, l'AGR n'a pas été étudiée. Gordillo et al (42) ont aussi montré que le statut socio-économique précaire est un facteur associé à l'échec thérapeutique, également par le biais d'une mauvaise observance. Dans notre étude, les femmes sans AGR avaient tendance à présenter une moins bonne observance que celles qui avaient une AGR, mais cette différence n'était pas statistiquement significative ($p=0,23$). Les autres facteurs de risque retrouvés par cette même étude (42) étaient la toxicomanie active, la dépression et les troubles de la personnalité.

En résumé, le risque observé chez les femmes de plus de 29 ans et chez celles sans AGR pourrait être du à un problème d'observance chez ces femmes même si on ne mettait pas en évidence de différence statistiquement significative entre ces femmes et les autres. La tendance à une mauvaise observance observée chez les femmes de plus de 29 ans et chez celles sans AGR pourrait être due à un facteur environnemental.

2. Validité des résultats

Pour cette étude, nous avons pris en compte les données immunologiques mais également les données cliniques. Les événements cliniques ont été validés par un comité de validation constitué des six médecins cliniciens du programme MTCT-Plus. Rappelons qu'une tuberculose pulmonaire était survenue un mois après le début de la HAART chez une patiente qui était au stade 2 de l'OMS à l'inclusion. Cette femme a été considérée en échec thérapeutique, mais il pourrait s'agir en fait d'un syndrome de reconstitution immunitaire. Si tel était le cas, ce cas isolé n'aurait probablement pas affecté les résultats de notre étude.

Tous les dosages des CD4 ont été réalisés dans le même laboratoire, au Centre de Diagnostic et de Recherche sur le Sida (CeDRoS) qui est un laboratoire de référence pour le VIH et les maladies opportunistes en Côte d'Ivoire permettant ainsi de limiter la variabilité des mesures de CD4 inter-laboratoire et de garantir la qualité des résultats.

Les données sur l'observance recueillies à partir d'un questionnaire au cours de la consultation mensuelle et qui montraient que l'observance du traitement antirétroviral était globalement bonne nous a permis d'étudier l'effet des antirétroviraux sur la réponse au traitement antirétroviral six mois après l'initiation du traitement antirétroviral, sans avoir à effectuer une analyse sous traitement.

La majorité des femmes (97%) de notre étude était sous cotrimoxazole pour prévenir la survenue d'affections opportunistes conformément aux recommandations internationales (50). Cela a probablement diminué la fréquence des événements cliniques car seulement 5% des femmes étaient en échec clinique. Cependant, la mise sous cotrimoxazole n'a pas sous-estimé la fréquence d'échec thérapeutique dans notre étude parce que notre critère de jugement était à la fois clinique et immunologique.

Dans cette étude, nous n'avons pas été en mesure d'étudier la réponse virologique en l'absence de données disponibles, pas plus que la réponse clinique seule sur une durée d'observation aussi brève et sur un effectif aussi limité. Dans les pays industrialisés, la charge virale est l'examen biologique de référence permettant de classer les patients en succès ou en échec. Notre étude a été réalisée au sein d'un programme pilote et nous n'avions pas les moyens de pouvoir réaliser la mesure de la charge virale maternelle à six mois chez toutes les femmes sous HAART. De plus, la mesure de la charge virale plasmatique à six mois n'est pas un bilan de routine dans les pays à ressources limitées selon les recommandations de l'OMS et du programme national de lutte contre le Sida. Presque toutes les études menées en Afrique avec des données de charge virale ont été menées dans le cadre d'essais thérapeutiques.

Notre population de femmes exposées à la NVPmd est hétérogène. Elle est constituée de femmes qui ont reçu soit de la NVPmd seule ou en association avec de la ZDV ou encore en association avec la ZDV et le 3TC. Il a été démontré que la fréquence des mutations de résistance est statistiquement différente selon les combinaisons thérapeutiques reçues. Ainsi les femmes qui ont reçu une combinaison de ZDV+3TC+NVPmd avec trois jours de couverture postnatale par le combivir (ZDV+3TC) présentent moins de mutations de résistance à la NVP (1%) (51) que les femmes qui ont reçu de la NVPmd ou de la ZDV+NVPmd avec une fréquence de mutations comprise entre 33% et 50% (15, 16). Une autre étude réalisée en Afrique du Sud a également montré une plus faible fréquence de mutation de résistance (10 à 12%) chez les femmes qui ont reçu une combinaison de ZDV+3TC+NVPmd avec quatre à sept jours de couverture postnatale par rapport à celles qui ont reçu de la ZDV+NVPmd (60%) (52). Dans notre étude, 60% des femmes avaient reçu la combinaison ZDV+3TC+NVPmd avec trois jours de couverture postnatale et 40% avaient reçu la combinaison ZDV+NVPmd. Il est ainsi probable que la proportion de femmes présentant une fréquence de mutations soit plus faible qu'en Thaïlande, ce qui pourrait expliquer l'absence de différence au niveau de la réponse thérapeutique entre les femmes exposées et les femmes non exposées. De plus, le délai de 17 mois entre les dates d'exposition à la NVPmd et de début effectif de la HAART a certainement favorisé la réplication des souches sauvages au détriment des souches

mutantes. Cependant, les femmes exposées à la NVPmd n'ont pas eu systématiquement de test génotypique pour mettre en évidence une mutation de résistance à la NVP permettant de confirmer ou d'infirmer cette hypothèse.

La puissance relativement faible de notre étude ne nous permet pas de conclure de façon définitive à l'absence de différence. En effet, selon nos hypothèses faites a priori, il fallait 182 femmes pour mettre en évidence une différence statistiquement significative de la réponse thérapeutique entre les exposées et les non exposées avec un risque relatif de 2. Le calcul de la puissance a posteriori avec les données de notre étude (taille de notre population d'étude de 176 femmes, fréquence d'exposition à la NVPmd de 44%, une fréquence d'échec chez les non exposées de 15%) donne une puissance de 60%. Compte tenu également de la fréquence relativement basse des évènements dans les six mois d'observation (13% étaient considérés en échec thérapeutique), nous n'avons donc pas pu étudier indépendamment les facteurs associés à l'échec clinique et à l'échec immunologique afin de confronter les résultats entre ces deux définitions de l'échec.

3. Comparaison des caractéristiques de base

Dans notre étude, la comparaison des caractéristiques recueillies à l'inclusion entre les femmes exposées à la NVPmd et les femmes non exposées à la NVPmd mettait en évidence une différence au niveau du stade clinique OMS et au niveau de certains paramètres biologiques.

Au niveau du stade clinique OMS, on notait plus de femmes exposées incluses au stade 3 ou 4 de l'OMS. Cette différence pourrait s'expliquer par le fait que les femmes exposées étaient en majorité des femmes issues du projet ANRS 1201/1202 Ditrane-Plus qui a permis d'évaluer de 2001 à 2003, l'efficacité et la tolérance de différentes combinaisons d'antirétroviraux pour la PTME (9). Ces femmes n'ont bénéficié de HAART pour leur propre besoin que 17 mois (en médiane) plus tard et auraient donc progressé sur le plan clinique, faute de traitement précoce. Ce biais potentiel aurait pu entraîner ou exagérer une différence de réponse entre les deux groupes dans la mesure où les femmes exposées qui étaient à un stade clinique OMS plus avancé auraient dû moins bien répondre. L'absence de différence dans

notre étude de la réponse clinique et immunologique entre les deux groupes laisse supposer que cela n'a pas été le cas.

La différence également notée au niveau des paramètres biologiques (taux d'hémoglobine, taux de leucocytes, taux de neutrophiles, taux de lymphocytes, taux de créatinine, taux d'ASAT, taux d'ALAT) pourrait s'expliquer par le fait que 91% des femmes exposées avaient été incluses en post-partum et 83% des femmes non exposées l'avaient été pendant la grossesse, ce qui pourrait avoir influencé les paramètres biologiques. En effet des modifications physiologiques sont observées au cours de la grossesse (49, 53, 54) et sont à l'origine d'une hémodilution responsable d'anémie, d'une diminution des lymphocytes totaux et d'une diminution de margination responsable d'hyperleucocytose avec prédominance de polynucléaires neutrophiles. Ces modifications sont également à l'origine d'une diminution des transaminases hépatiques, d'une diminution du taux de créatinine et d'urée plasmatique par augmentation du débit rénal.

Ces modifications pourraient également expliquer le fait que le gain absolu de lymphocytes soit plus élevé chez les femmes qui avaient un taux de lymphocytes totaux inférieur à $1500/\text{mm}^3$ par rapport à celles qui avaient un taux de lymphocytes totaux supérieur ou égal à $1500/\text{mm}^3$. En effet, on notait plus de femmes non exposées, donc en majorité enceintes, parmi celles qui avaient un taux de lymphocytes totaux inférieur à $1500/\text{mm}^3$ par rapport aux femmes exposées (67% versus 55%, $p=0,05$).

4. Réponse immunologique

Cette étude a permis de noter une bonne réponse immunologique chez l'ensemble des femmes avec une augmentation médiane des CD4 estimée à $218/\text{mm}^3$ après six mois de HAART chez des patientes naïves. Cette augmentation médiane de CD4 est plus élevée que celle décrite, dans une étude menée en Côte d'Ivoire par Seyler et al, chez des adultes infectés avec $115 \text{ cellules}/\text{mm}^3$ de gain médian de CD4 après six mois de HAART (47). Le gain médian était de $100 \text{ cellules}/\text{mm}^3$ après un an de HAART dans une autre étude réalisée en Côte d'Ivoire dans le cadre des initiatives d'accès aux traitements antirétroviraux (48).

L'augmentation des CD4 est plus importante dans notre étude par rapport aux autres études. Cela pourrait être due au fait que 43% des femmes de notre étude étaient des femmes enceintes chez lesquelles on note en plus de l'effet du traitement, une remontée physiologique d'au moins 150 cellules de CD4 après l'accouchement à cause de l'hémodilution de la grossesse (36, 49).

CONCLUSION

La NVPmd dans le cadre de la PTME, fait partie des stratégies les plus utilisées dans les pays à ressources limitées à cause de son accessibilité, son efficacité et de son coût. On sait que l'utilisation de la NVPmd induit des mutations de résistance virale et par conséquent pourrait induire un échec ultérieur d'un traitement antirétroviral hautement actif contenant un INNTI chez les femmes et les enfants.

Les résultats de cette étude réalisée à Abidjan montrent que six mois après l'initiation d'un traitement antirétroviral hautement actif contenant un INNTI, la réponse clinique et immunologique n'était pas statistiquement différente entre les femmes exposées à la NVPmd au cours d'une grossesse antérieure et les femmes jamais exposées à la NVPmd.

Ces résultats doivent être interprétés prudemment à cause des régimes reçus par les femmes pour la PTME comme la ZDV+3TC+NVPmd avec une couverture post-natale qui induit très peu des mutations de résistance (1%). Nos résultats ne peuvent donc pas être extrapolés aux femmes exposées uniquement à la NVPmd.

Cette étude étant la seule pour l'instant menée en Afrique sub-Saharienne sur ce sujet avec une puissance relativement limitée, d'autres études devront être menées en Afrique ou dans les autres pays à ressources limitées avec une bonne puissance et un recul suffisamment long afin de connaître l'impact de l'utilisation de la NVPmd sur le traitement ultérieur par un régime contenant de la NVP ou un autre INNTI.

Il est probable que d'autres études observationnelles de ce type puissent conforter ou infirmer nos résultats. Mais c'est éventuellement par la conduite de telles études au sein d'essais randomisés où les femmes auraient reçu de la NVPmd après tirage au sort que les données les plus pertinentes pourraient être collectées et analysées (30).

RECOMMANDATIONS

Au terme de cette étude, nous souhaitons faire les recommandations et suggestions suivantes :

Aux patients

- Adhérer à leur prise en charge thérapeutique (motivation, acceptation). Ceci permettra une bonne observance, élément clé du succès thérapeutique ;
- Contacter leur médecin traitant en cas de la survenue d'effets secondaires.

Aux médecins et aux autres professionnels de la santé

- Assurer une bonne préparation du patient avant l'initiation de la HAART ;
- Adapter la HAART au patient et non l'inverse ;
- Assurer une surveillance rigoureuse de la survenue des évènements indésirables dus au traitement antirétroviral et la déclaration de ces évènements indésirables car il existe en Côte d'Ivoire très peu de données disponibles sur la survenue des effets indésirables ;
- Evaluer l'observance au traitement antirétroviral à chaque visite afin de détecter les facteurs pouvant entraver cette observance.

Aux autorités

- Sensibiliser la population et surtout les femmes en âge de procréer au dépistage ;
- Promouvoir la prévention de la transmission du VIH de la mère à l'enfant ;
- Promouvoir les associations thérapeutiques, car la NVPmd en monothérapie ne peut plus être considérée comme le traitement de référence ;
- Promouvoir également la couverture postnatale afin de diminuer la fréquence des mutations de résistance induites par la NVPmd.

Nous proposons, comme régime de PTME pour la Côte d'Ivoire, l'utilisation du régime de ZDV+NVPmd avec une couverture par le combivir (AZT+3TC) en post-partum pendant sept jours.

Compte tenu de l'efficacité des prophylaxies antirétrovirales pour la PTME et de la forte proportion des femmes en âge de procréer parmi les PVVIH en Afrique sub-Saharienne, une question mérite d'être posée : faudrait-il rendre obligatoire le dépistage chez les femmes enceintes?

A la recherche

- Aider à promouvoir l'utilisation de la charge virale (avec des seuils de détection bas) comme examen biologique de routine.

REFERENCES

1. UNAIDS. Report on the global AIDS epidemic 2004. Available at: <http://www.unaids.org/bangkok2004/report.html>. [cited 01 October 2005]
2. Dabis F, Ekpini ER. HIV-1/AIDS and maternal and child health in Africa. *Lancet* 2002;359(9323):2097-104.
3. De Cock KM, Fowler MG, Mercier E, de Vincenzi I, Saba J, Hoff E, et al. Prevention of mother-to-child HIV transmission in resource-poor countries: translating research into policy and practice. *Jama* 2000;283(9):1175-82.
4. Wiktor SZ, Ekpini E, Karon JM, Nkengasong J, Maurice C, Severin ST, et al. Short-course oral zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Abidjan, Cote d'Ivoire: a randomised trial. *Lancet* 1999;353(9155):781-5.
5. Guay LA, Musoke P, Fleming T, Bagenda D, Allen M, Nakabiito C, et al. Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: HIVNET 012 randomised trial. *Lancet* 1999;354(9181):795-802.
6. Dabis F, Msellati P, Meda N, Welfens-Ekra C, You B, Manigart O, et al. 6-month efficacy, tolerance, and acceptability of a short regimen of oral zidovudine to reduce vertical transmission of HIV in breastfed children in Cote d'Ivoire and Burkina Faso: a double-blind placebo-controlled multicentre trial. DITRAME Study Group. Diminution de la Transmission Mere-Enfant. *Lancet* 1999;353(9155):786-92.
7. Petra study team. Efficacy of three short-course regimens of zidovudine and lamivudine in preventing early and late transmission of HIV-1 from mother to child in Tanzania, South Africa, and Uganda (Petra study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;359(9313):1178-86.

8. Moodley D, Moodley J, Coovadia H, Gray G, McIntyre J, Hofmyer J, et al. A multicenter randomized controlled trial of nevirapine versus a combination of zidovudine and lamivudine to reduce intrapartum and early postpartum mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis* 2003;187(5):725-735.
9. Dabis F, Bequet L, Ekouevi D, Viho I, Sakarovitch C, Becquet R, et al. Field efficacy of zidovudine, lamivudine and single-dose nevirapine to prevent peripartum HIV transmission. *AIDS*. 2005 Feb 18; 2005;19(3):309-318.
10. Leroy V, Karon JM, Alioum A, Ekpini ER, Meda N, Greenberg AE, et al. Twenty-four month efficacy of a maternal short-course zidovudine regimen to prevent mother-to-child transmission of HIV-1 in West Africa. *AIDS* 2002;16(4):631-41.
11. WHO. Care, treatment, and support for women living with HIV/AIDS and their children in resource-constrained settings. Antiretroviral drugs for treatment in pregnant women and for prevention of HIV infection in infants and young children. 2004 Revision. <http://www.who.int/hiv/pub/mtct/guidelines/en/>[cited 01 October 2005]
12. Lallemand M, Jourdain G, Le Coeur S, Mary JY, Ngo-Giang-Huong N, Koetsawang S, et al. Single-dose perinatal nevirapine plus standard zidovudine to prevent mother-to-child transmission of HIV-1 in Thailand. *N Engl J Med* 2004;351(3):217-28.
13. Eshleman SH, Becker-Pergola G, Deseyve M, Guay LA, Mracna M, Fleming T, et al. Impact of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) subtype on women receiving single-dose nevirapine prophylaxis to prevent HIV-1 vertical transmission (HIV network for prevention trials 012 study). *J Infect Dis* 2001;184(7):914-7.

14. Arrive E, Newell ML, Chaix ML, Rouzioux C, Leroy V, Ekouevi DK, et al. Frequency of nevirapine resistance in women after single dose nevirapine use to prevent HIV-1 vertical transmission: a meta-analysis (abstract TuPe5.2P15). In: 3rd IAS Conference on HIV pathogenesis and treatment; 2005 24-27 July 2005; Rio de Janeiro, Brazil; 2005.
15. Chaix M, Ekouevi D, Peytavin G, Rouet F, Bequet L, Montcho C, et al. Persistence of nevirapine-resistant virus and pharmacokinetic analysis in women who received intrapartum nevirapine associated to a short course of zidovudine to prevent perinatal HIV-1 transmission: the Ditrane Plus ANRS 1201/02 Study, Abidjan, Côte d'Ivoire. *Antivir Ther* 2004;9(S176).
16. Martinson N, Morris L, Gray G, Moodley D, Lupondwana P, Chezzi C, et al. HIV Resistance and Transmission following Single-dose Nevirapine in a PMTCT Cohort. Paper Number 38. In: 11 th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infection; 2004 February 8-11; San Francisco, USA; 2004.
17. WHO. Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings. Treatment guidelines for a public health approach. 2003 Revision. Available at: http://www.who.int/3by5/publications/documents/arv_guidelines/en/ [cited 01 October 2005]
18. Jourdain G, Ngo-Giang-Huong N, Le Coeur S, Bowonwatanuwong C, Kantipong P, Leechanachai P, et al. Intrapartum exposure to nevirapine and subsequent maternal responses to nevirapine-based antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2004;351(3):229-40.
19. WHO. WHO reconfirms the support for the use of nevirapine to prevent mother-to-child transmission of HIV. 2003 [cited 01 October 2005]; Available at: **URL:** <http://www.who.int/reproductive-health/rtis/nevirapine.htm>
20. WHO. WHO and UNAIDS continue to support use of nevirapine for prevention of mother-to-child HIV transmission. 2002; Available at: <http://www.who.int/inf/en/WHO-UNAIDstate2002.html> [cited 01 October 2005]

21. Adje-Toure C, Bile CE, Borget MY, Hertog K, Maurice C, Nolan ML, et al. Polymorphism in protease and reverse transcriptase and phenotypic drug resistance of HIV-1 recombinant CRF02_AG isolates from patients with no prior use of antiretroviral drugs in Abidjan, Cote d'Ivoire. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;34(1):111-3.
22. Asamoah-Odei E, Garcia Calleja JM, Boerma JT. HIV prevalence and trends in sub-Saharan Africa: no decline and large subregional differences. *Lancet* 2004;364(9428):35-40.
23. Ekouevi DK, Leroy V, Viho A, Bequet L, Horo A, Rouet F, et al. Acceptability and uptake of a package to prevent mother-to-child transmission using rapid HIV testing in Abidjan, Cote d'Ivoire. *Aids* 2004;18(4):697-700.
24. Rouet F, Ekouevi DK, Inwoley A, Chaix ML, Burgard M, Bequet L, et al. Field evaluation of a rapid human immunodeficiency virus (HIV) serial serologic testing algorithm for diagnosis and differentiation of HIV type 1 (HIV-1), HIV-2, and dual HIV-1-HIV-2 infections in West African pregnant women. *J Clin Microbiol* 2004;42(9):4147-53.
25. Anglaret X, Chene G, Attia A, Toure S, Lafont S, Combe P, et al. Early chemoprophylaxis with trimethoprim-sulphamethoxazole for HIV-1-infected adults in Abidjan, Cote d'Ivoire: a randomised trial. Cotrimo-CI Study Group. *Lancet* 1999;353(9163):1463-8.
26. Wiktor SZ, Sassan-Morokro M, Grant AD, Abouya L, Karon JM, Maurice C, et al. Efficacy of trimethoprim-sulphamethoxazole prophylaxis to decrease morbidity and mortality in HIV-1-infected patients with tuberculosis in Abidjan, Cote d'Ivoire: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999;353(9163):1469-75.
27. Update. serologic testing for HIV-1 antibodies United States, 1988 and 1989. *MMWR Morb Mortal Wkly rep* 1990;39(22):380-383.
28. Center for Disease Control. Update: serologic testing for HIV-1 antibody United States, 1988 and 1989. *JAMA* 1990;264(2):171-173.

29. Weber B, Hess G, Enzensberger R, Harms F, Evans C, Hamann A, et al. Multicenter evaluation of the novel ABN Western Blot (immunoblot) system in comparison with an enzyme-linked immunosorbent assay and a different western blot. *J Clin Microbiol* 1992;30(3):691-697.
30. WHO/UNAIDS. The importance of simple/rapid assays in HIV testing. WHO/UNAIDS recommendation. *Weekly Epidemiological Record* 1998;73:321-326.
31. Mortimer PP. The fallibility of HIV western blot. *Lancet* 1991;337(8736):286-7.
32. Steketee RW, Abrams EJ, Thea DM, Brown TM, Lambert G, Orloff S, et al. Early detection of perinatal human immunodeficiency virus (HIV) type 1 infection using HIV RNA amplification and detection. New York City Perinatal HIV Transmission Collaborative Study. *J Infect Dis* 1997;175(3):707-11.
33. Taha TE, Kumwenda NI, Gibbons A, Broadhead RL, Fiscus S, Lema V, et al. Short postexposure prophylaxis in newborn babies to reduce mother-to-child transmission of HIV-1: NVAZ randomised clinical trial. *The Lancet* 2003;362(9391):1171-1177.
34. Taha TE, Kumwenda NI, Hoover DR, Fiscus SA, Kafulafula G, Nkhoma C, et al. Nevirapine and zidovudine at birth to reduce perinatal transmission of HIV in an African setting: a randomized controlled trial. *Jama* 2004;292(2):202-9.
35. Eastman PS, Shapiro DE, Coombs RW, Frenkel LM, McSherry GD, Britto P, et al. Maternal viral genotypic zidovudine resistance and infrequent failure of zidovudine therapy to prevent perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 in pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076. *J Infect Dis* 1998;177(3):557-64.
36. Ekpini RA, Nkengasong JN, Sibailly T, Maurice C, Adje C, Monga BB, et al. Changes in plasma HIV-1-RNA viral load and CD4 cell counts, and lack of zidovudine resistance among pregnant women receiving short-course zidovudine. *Aids* 2002;16(4):625-30.

37. Mandelbrot L, Landreau-Mascaro A, Rekacewicz C, Berrebi A, Benifla JL, Burgard M, et al. Lamivudine-zidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV-1. *Jama* 2001;285(16):2083-93.
38. Eshleman SH, Mracna M, Guay LA, Deseyve M, Cunningham S, Mirochnick M, et al. Selection and fading of resistance mutations in women and infants receiving nevirapine to prevent HIV-1 vertical transmission (HIVNET 012). *Aids* 2001;15(15):1951-7.
39. Cunningham CK, Chaix ML, Rekacewicz C, Britto P, Rouzioux C, Gelber RD, et al. Development of resistance mutations in women receiving standard antiretroviral therapy who received intrapartum nevirapine to prevent perinatal human immunodeficiency virus type 1 transmission: a substudy of pediatric AIDS clinical trials group protocol 316. *J Infect Dis* 2002;186(2):181-8.
40. Egger M, May M, Chene G, Phillips AN, Ledergerber B, Dabis F, et al. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet* 2002;360(9327):119-29.
41. Bonnet F, Thiebaut R, Chene G, Neau D, Pellegrin JL, Mercie P, et al. Determinants of clinical progression in antiretroviral-naive HIV-infected patients starting highly active antiretroviral therapy. Aquitaine Cohort, France, 1996-2002. *HIV Med* 2005;6(3):198-205.
42. Gordillo V, del Amo J, Soriano V, Gonzalez-Lahoz J. Sociodemographic and psychological variables influencing adherence to antiretroviral therapy. *Aids* 1999;13(13):1763-9.
43. Grabar S, Pradier C, Le Corfec E, Lancar R, Allavena C, Bentata M, et al. Factors associated with clinical and virological failure in patients receiving a triple therapy including a protease inhibitor. *Aids* 2000;14(2):141-9.
44. Cohen Stuart J, Hamann D, Borleffs J, Roos M, Miedema F, Boucher C, et al. Reconstitution of naive T cells during antiretroviral treatment of HIV-infected adults is dependent on age. *Aids* 2002;16(17):2263-6.

45. Bangsberg DR, Perry S, Charlebois ED, Clark RA, Roberston M, Zolopa AR, et al. Non-adherence to highly active antiretroviral therapy predicts progression to AIDS. *Aids* 2001;15(9):1181-3.
46. Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C, et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 2000;133(1):21-30.
47. Seyler C, Anglaret X, Dakoury-Dogbo N, Messou E, Toure S, Danel C, et al. Medium-term survival, morbidity and immunovirological evolution in HIV-infected adults receiving antiretroviral therapy, Abidjan, Cote d'Ivoire. *Antivir Ther* 2003;8(5):385-93.
48. Djomand G, Roels T, Ellerbrock T, Hanson D, Diomande F, Monga B, et al. Virologic and immunologic outcomes and programmatic challenges of an antiretroviral treatment pilot project in Abidjan, Cote d'Ivoire. *Aids* 2003;17 Suppl 3:S5-15.
49. Miotti PG, Liomba G, Dallabetta GA, Hoover DR, Chipangwi JD, Saah AJ. T lymphocyte subsets during and after pregnancy: analysis in human immunodeficiency virus type 1-infected and -uninfected Malawian mothers. *J Infect Dis* 1992;165(6):1116-9.
50. WHO/UNAIDS. Provisionnal WHO/UNAIDS recommendations on the use of cotrimoxazole prophylaxis in adults and children living with HIV/AIDS in Africa. *Afr Health Sci* 2001;1(1):30-1.
51. Chaix M, Dabis F, Ekouevi D, Rouet F, Tonwe-Gold B, Viho I, et al. Addition of 3 days of ZDV+3TC post-partum to a short course of ZDV+3TC and single dose nevirapine provides low rate of nevirapine resistance mutations and high efficacy in preventing peri-partum HIV-1 transmission: ANRS DITRAME Plus, Abidjan, Côte d'Ivoire (abstrat 72LB). In: 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infection; 2005 February 22-25; Boston, USA; 2005.

52. McIntyre J, Martinson N, Boltz V. single dose Nevirapine combined with a short course Combivir for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 can significantly decrease the subsequent development of maternal and infant resistant virus (abstract TuFo2004). In: 3rd IAS conference; 2005 July 24-27, 2005; Rio de Janeiro; Brazil; 2005.

53. Belanger C, Hermine O, Maisonneuve P, Varet B. Les modifications hématologiques liées à la grossesse. Le Concours Médical 1987 ;109 (32):2937-41.

54. Saidi A, Delaporte V, Lechevallier E. Problèmes urologiques rencontrés au cours de la grossesse. Progrès-en-urologie-Paris 2005 ;15(1) :1-5.

ANNEXES

Annexe 1 : Antirétroviraux utilisés pour la prévention de la transmission mère-enfant du VIH (recommandations de Juin 2005)

Annexe 2: Fiches d'admission, d'inscription, de contact non clinique et de localisation du patient du programme MTCT-Plus

Annexe 3 : Formulaire de suivi du programme MTCT-Plus

Annexe 4 : Calendrier des prélèvements biologiques des patients adultes et femmes enceintes du programme MTCT-Plus.

Annexe 5 : Association entre la survenue d'un échec thérapeutique et les caractéristiques des femmes, analyse multivariée, procédure pas à pas descendante.

Annexe 1 : Antirétroviraux utilisés pour la prévention de la transmission mère-enfant du VIH (recommandations de Juin 2005)

Table 1 – Antiretrovirals for Prevention of Mother to Child Transmission (PMTCT) of HIV

	HAART available		HAART not available	
	Maternal HAART indicated A	Maternal HAART considered ^a B	Maternal HAART not yet indicated C	Capacity to deliver full range of ARVs for PMTCT exists Capacity to only deliver minimal range of ARVs for PMTCT exists (e.g. AZT not available) D
Mother				
Antepartum	HAART	HAART	AZT starting at 28 weeks or as soon as feasible thereafter	-
Intrapartum	HAART	HAART	AZT + single dose NVP ^b Consider ^c : 3TC	Single dose NVP
Postpartum	HAART	HAART	AZT + 3TC for 7 days	-
Infant	AZT for 7 days ^d	AZT for 7 days ^d	Single dose NVP + AZT for 7 days ^d	Single dose NVP

PMTCT = Prevention of Mother-to-Child Transmission of HIV HAART = Highly Active Antiretroviral Therapy ARV = Antiretroviral
AZT = Zidovudine or Zidovudine 3TC = Lamivudine NVP = Nevirapine

^a **Maternal HAART considered:** the revised WHO adult guidelines recommend HAART be considered for patients with clinical stage I and II with CD4 cell count below 350 10⁶ cells/L, particularly if closer to 200-250 10⁶ cells/L. Toxicity to the initiation of long-term NVP-containing HAART may be a concern in pregnant women with CD4 count between 250 and 350 10⁶ cells/L. However recent data from resource-limited countries among pregnant and post partum women in Africa and Thailand suggest a low toxicity associated with the use of NVP in this context. The expert consultation concluded that NVP-containing HAART can be considered in this subgroup, or alternatively a triple-NRTI regimen.

^b If the woman receives at least 4 weeks of AZT during pregnancy, omission of maternal NVP dose may be considered.

^c If the woman is symptomatic and conditions to deliver the following interventions exist, a seven-day tail of AZT + 3TC given to the mother after delivery can be considered to reduce the emergence of NVP resistance, and is advised if HAART is foreseeable expected to be started soon after delivery..

^d If the mother receives less than 4 weeks of AZT or HAART during pregnancy, infant AZT dosing should be extended to 4 weeks.

Table 2 - Women presenting around delivery and having received no antiretroviral for Prevention of Mother to Child Transmission (PMTCT)

	Woman in labour, known to be HIV positive with no prior antiretroviral		Capacity to deliver only minimal range of ARVs for PMTCT exists (e.g. AZT not available)	No maternal ARV PMTCT prophylaxis
	Option 1	Option 2		
Mother				
Intrapartum	Single dose NVP + AZT	AZT + 3TC	Single dose NVP	-
Postpartum	-	AZT + 3TC for 7 days	-	-
Infant	Single dose NVP + AZT for 4 weeks	AZT + 3TC for 7 days	Single dose NVP	Single dose NVP + AZT for 4 weeks

PMTCT = Prevention of Mother-to-Child Transmission of HIV ARV = Antiretroviral
AZT = Azidothymidine or Zidovudine 3TC = Lamivudine NVP = Nevirapine

In all cases, mothers need to be assessed postpartum for need for therapy.

Annexe 2: Fiches d'admission, d'inscription, de contact non clinique et de localisation du patient du programme MTCT-Plus

Formulaire d'admission adulte MTCT-Plus

Nom du patient : _____

Numéro d'identité
du patient :

Code
du site :

Code de
l'établissement :

Code famille :

facultatif

Date de l'admission :

 / /

jour

mois

année

1. Date de
naissance :

 / /

jour

mois

année

Mettez 99 dans la case du jour, du mois ou de l'année si le chiffre est inconnu

2. Âge au dernier anniversaire :

ans

3. Sexe : Féminin Masculin

4. Type de patient admis :

Remarque : une seule catégorie - A, B ou C - est autorisée

A. Femme recevant, ou ayant reçu, des soins prénataux dans un site affilié de pMTCT

Cochez l'un des cercles ci-dessous et inscrivez les dates appropriées

Ante partum →

La date prévue de
l'accouchement est :

 / /

jour

mois

année

Post partum →

La date de l'accouchement
était :

 / /

jour

mois

année

B. Membre du ménage de la femme déjà admise au MTCT-Plus

Cochez l'un des cercles ci-dessous, identité de la femme proposante et lien de parenté

Partenaire de la femme admise atteinte du VIH

Autre adulte atteint du VIH faisant partie du ménage de la femme admise

Identité de la patiente
proposante :

Lien de parenté avec la femme proposante : _____

C. Travailleur de la santé ou membre de la famille d'un
travailleur de la santé



Remarque : Pour les travailleurs de la santé, veuillez ne transmettre que les informations ci-dessus au Centre de gestion des données. L'utilisation du reste de ce formulaire est facultative.

Posez les questions 5-14 directement au patient

5. Combien de temps avez-vous mis pour venir à la clinique aujourd'hui ?

Lisez cette liste au patient

Moins de 30 minutes

Plus d'une heure mais moins de 2 heures

Entre 30 et 60 minutes

Plus de 2 heures

6. Êtes-vous allé à l'école ? Oui Non

6.a. Si oui, pendant combien d'années ?

Années

7. Avez-vous un emploi ? Oui Non

8. Avez-vous l'électricité chez vous ? Oui Non

9. Avez-vous l'eau courante (du robinet) chez vous ? Oui Non

9836



10. De combien de personnes est composé votre ménage ou combien de personnes vivent actuellement avec vous ? -----

--	--

Parmi ces personnes, combien sont :

10a. Des enfants de moins de 5 ans ? -----

--	--

10b. Des enfants entre 5 ans et 14 ans ? -----

--	--

10c. Des personnes de 15 ans ou plus ? -----

--	--

11. Avez-vous parlé de votre virus VIH à quelqu'un ? Oui Non

11a. Si oui, en avez-vous parlé aux personnes suivantes ?

Lisez cette liste au patient, cochez les 'o' correspondants

Partenaire

Ami(e)

Autre membre de la famille

Fournisseur de soins

Autre membre du ménage

Autre (précisez) : _____

12. Êtes-vous marié(e) ou vivez-vous en concubinage ?

Oui, marié(e) légalement

Non, pas marié(e)/vivant seul(e)

Oui, en concubinage (pas marié(e))

Veuf/ve (pas marié)

Posez les questions 13 et 14 aux femmes uniquement

13. Combien de fois avez-vous été enceinte ? -----

--	--

14. Combien d'enfants avez-vous mis au monde ? -----

--	--

Signaler toutes les naissances vivantes

14a. Combien de vos enfants vivent avec vous à l'heure actuelle ? -----

--	--

14b. Parmi vos enfants, vivant chez vous, combien ont moins de 5 ans ? -----

--	--

Observations (signaler le soutien social et autres besoins) :

Initiales du
fournisseur de
soins :

--	--	--

Formulaire complété par : _____

9836



Formulaire d'inscription adulte MTCT-Plus

Nom du patient : _____

Numéro d'identité du patient :

Code du site :

Code de l'établissement :

Code famille :

facultatif

Date de l'inscription

 / /

jour

mois

année

1. Le patient a-t-il des antécédents, ou présente-t-il les pathologies suivantes ? Oui Non

Si oui, veuillez cocher le 'o' correspondant à chaque pathologie

Pathologies diagnostiquées en cours/passées		Si oui, diagnostic, observations et date du diagnostic le plus récent (si connu)
Maladie tuberculose	<input type="radio"/> Histoire actuelle <input type="radio"/> Antécédents	
Maladie hépatique	<input type="radio"/> Oui	
Maladie rénale	<input type="radio"/> Oui	
Anémie	<input type="radio"/> Oui	
Maladie mentale	<input type="radio"/> Oui	
Autre 1 (précisez)	<input type="radio"/> Oui	
Autre 2 (précisez)	<input type="radio"/> Oui	
Autre 3 (précisez)	<input type="radio"/> Oui	

Observations _____

2. Le patient a-t-il déjà bénéficié d'une prophylaxie par isoniazide (INH) ? Oui Non

3. Au cours de l'année précédente, le patient a-t-il été hospitalisé en connexion avec l'infection au VIH? Oui Non

3a. Si oui, combien de fois le patient a-t-il été hospitalisé l'année dernière ?

Décrivez brièvement la ou les raisons de l'hospitalisation(s) :

4. Le patient prend-il actuellement, ou le patient a-t-il déjà pris l'un des médicaments antirétroviraux suivants ? Oui Non

Si oui, veuillez cocher le 'o' correspondant à chaque médicament en indiquant le type d'utilisation

Médicament	Utilisation préalable	Utilisation actuelle	Raison de l'utilisation d'ARV :		Observations
			Prophylaxie pMTCT	Traitement ARV	
Zidovudine (AZT)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Lamivudine (3TC)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Stavudine (d4T)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Didanosine (ddl)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Abacavir (ABC)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Névirapine (NVP)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Efavirenz (EFV)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Nelfinavir (NFV)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Kaletra (LOP/R)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Tenofovir (TDF)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Autre (précisez) :	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

19351



5. Le patient prend-il actuellement l'un des médicaments suivants ? Oui Non

Si oui, veuillez cocher les 'o' correspondants aux médicaments en question

Médicament	Utilisation actuelle	Si tel est le cas, veuillez nous fournir la raison et les informations complémentaires nécessaires
Cotrimoxazole	<input type="radio"/>	
Dapsone	<input type="radio"/>	
Fluconazole	<input type="radio"/>	
Isoniazid (INH)	<input type="radio"/>	
Pyrazinamide	<input type="radio"/>	
Rifampin	<input type="radio"/>	
Ethambutol	<input type="radio"/>	
Streptomycine	<input type="radio"/>	
Médicaments antipaludéens	<input type="radio"/>	
Médicaments à base de plantes ou traditionnels	<input type="radio"/>	
Compléments minéraux/fer	<input type="radio"/>	
Compléments multivitaminés	<input type="radio"/>	
Autre 1 (précisez) :	<input type="radio"/>	
Autre 2 (précisez) :	<input type="radio"/>	

6. La patiente est-elle enceinte ? Oui Non Non applicable - Sexe masculin

→ Si oui, passez à la question 8

7. Le patient ou son partenaire a-t-il actuellement recours à un mode de contraception ? Oui Non

Si oui, veuillez cocher les 'o' correspondants au(x) mode(s) en question

- Préservatifs Contraception naturelle/Rythme
 Contraceptif oral Diaphragme/Cape cervicale
 Stérilet Hormones injectables (ex. Depo-provera)/Implants (ex. Norplant)
 Stérilisation/Hystérectomie Autre : _____

8. Au cours de ce dernier mois, le patient a-t-il présenté l'un des signes ou symptômes suivants ? Oui Non

Si oui, veuillez cocher le 'o' correspondant au(x) signe(s) ou symptôme(s) en question

Signe ou symptôme	Oui	Signe ou symptôme	Oui
Toux	<input type="radio"/>	Douleurs - Abdominales	<input type="radio"/>
Dépression	<input type="radio"/>	Douleurs - Muscles	<input type="radio"/>
Diarrhée	<input type="radio"/>	Douleurs - Jambes/Pieds	<input type="radio"/>
Difficulté respiratoire	<input type="radio"/>	Perte de l'appétit	<input type="radio"/>
Fatigue	<input type="radio"/>	Érythèmes	<input type="radio"/>
Fièvre	<input type="radio"/>	Muguet	<input type="radio"/>
Maux de tête	<input type="radio"/>	Faiblesse	<input type="radio"/>
Troubles de la mémoire	<input type="radio"/>	Prise de poids	<input type="radio"/>
Nausées et/ou vomissements	<input type="radio"/>	Perte de poids	<input type="radio"/>
Nouveaux troubles oculaires	<input type="radio"/>	Autre 1 (précisez)	<input type="radio"/>
Sueurs nocturnes	<input type="radio"/>	Autre 2 (précisez) :	<input type="radio"/>
Engourdissement ou fourmillements des jambes et/ou des pieds	<input type="radio"/>	Autre 3 (précisez) :	<input type="radio"/>



9. Examen physique

Température . °C Taille cm Poids kg Score de Karnofsky* %

Examens	Normal	Anormal	Non effectué	Observations/Descriptions
Oreilles, Nez & Gorge	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Tête & Cou	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Cardiovasculaire	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Poumons	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Abdomen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Ganglions lymphatiques	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Peau	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Urogénital	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Musculo-squelettique	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Neurologique	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Autre 1 (précisez) :	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Autre 2 (précisez) :	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

*Score de Karnofsky

Santé normale 100%	Handicapé 50%
Symptômes mineurs 90%	Requiert une assistance importante, soins médicaux 40%
Activité normale avec effort 80%	Gravement handicapé, à l'hôpital 30%
Incapable de poursuivre une activité normale, capable de se prendre en charge 70%	Très malade, soutien actif nécessaire 20%
Requiert de l'aide avec des besoins personnels 60%	Moribond (proche du décès) 10%

Observations : _____

10. Le patient présente-t-il ou a-t-il présenté l'une des pathologies suivantes ?

Veuillez cocher le 'o' correspondant à chaque pathologie correspondante

OMS Stade 1		OMS Stade 4	
Infection VIH asymptomatique	<input type="radio"/>	Candidose (oesophagique, bronches, trachée ou poumons)	<input type="radio"/>
Lymphadénopathie persistante généralisée (PGL)	<input type="radio"/>	Cryptococcose, Extra-pulmonaire	<input type="radio"/>
OMS Stade 2		Cryptosporidiose avec diarrhée (durée > 1 mois)	<input type="radio"/>
Herpès Zoster (ces 5 dernières années)	<input type="radio"/>	Maladie à cytomégalovirus (autre que du foie, de la rate, des ganglions lymphatiques)	<input type="radio"/>
Manifestations muco-cutanées mineures	<input type="radio"/>	Herpès Simplex (muco-cutané > 1 mois, ou viscéral de toute durée)	<input type="radio"/>
Infections des voies respiratoires supérieures	<input type="radio"/>		
Perte de poids < 10% du poids corporel	<input type="radio"/>		
OMS Stade 3		Encéphalopathie VIH	<input type="radio"/>
Infections bactériennes graves (c.-à-d. pneumonie, pyomyosite)	<input type="radio"/>	Syndrome de dépérissement VIH	<input type="radio"/>
Candidose orale (Muguet)	<input type="radio"/>	Sarcome de Kaposi (KS)	<input type="radio"/>
Diarrhée chronique inexpliquée (> 1 mois)	<input type="radio"/>	Lymphome	<input type="radio"/>
Fièvre prolongée inexpliquée (intermittente ou constante, > 1 mois)	<input type="radio"/>	Mycobactériose atypique, disséminée	<input type="radio"/>
Leukoplasie orale chevelue	<input type="radio"/>	Mycose, endémie diffuse (c.-à-d. histoplasmosse, coccidiomycose)	<input type="radio"/>
		Tuberculose, extra-pulmonaire	<input type="radio"/>
Tuberculose, Pulmonaire (cette année)	<input type="radio"/>	Pneumopathie à pneumocystis carinii (PCP)	<input type="radio"/>
		Leucoencéphalopathie multifocale progressive (PML)	<input type="radio"/>
Perte de poids > 10% du poids corporel	<input type="radio"/>	Septicémie à salmonelle, non typhoïde	<input type="radio"/>
		Toxoplasmose, CNS	<input type="radio"/>

10a. Selon le tableau ci-dessus, quelle est la pathologie la plus élevée sur l'échelle d'évaluation de l'OMS que le patient ait présenté depuis la dernière consultation ?

OMS Stade 1 OMS Stade 2 OMS Stade 3 OMS Stade 4

19351



11. Quel est l'état antirétroviral actuel du patient ? (limitez-vous à une seule réponse)

- Sous traitement ARV → Si actuellement sous traitement ARV, passez à la question 11c
- Pas sous traitement ARV
- Sous prophylactique pMTCT

11a. Si le patient n'est pas actuellement sous traitement ARV, indiquez son éligibilité traitement ARV à la date de cette visite :

- Inéligible
 - Nouvellement éligible pour l'ARV par numération des CD4 → Numération des CD4 :
 - Date spécimen CD4 : / /
 - jour mois année*
- Éligible →
 - Nouvellement éligible pour ARV de par le Stade OMS → Préciser le numéro du Stade OMS :
 - Précédemment éligible pour l'ARV (précisez) : _____

- Pas encore déterminé/en attente d'autres informations → Passez à la question 12

11b. Si éligible, les ARV seront-ils prescrits lors de cette consultation ? Oui Non

Si non, pourquoi ? _____

11c. Donnez des détails sur les médicaments ARV prescrits aujourd'hui et sur tout changement dans la médication ARV :

Cochez le 'o' si un ARV sera démarré ou arrêté, ou si un traitement ARV actuel continue

Médicament	Recommandations			Raisons de l'arrêt*		Dose & Observations
	Démarrer	Arrêter	Continuer			
Zidovudine (AZT)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
Lamivudine (3TC)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
Stavudine (d4T)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
Didanosine (ddl)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
Abacavir (ABC)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
Nevirapine (NVP)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
Efavirenz (EFV)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
Nelfinavir (NFV)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
Kaletra (LOP/R)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
Tenofovir (TDF)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
Autre 1 (précisez) :	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
Autre 2 (précisez) :	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	

* Raisons primaires et secondaires de l'arrêt des antirétroviraux :

1 = Effets secondaires/Toxicité	4 = Échec du traitement	7 = Refus du patient
2 = Interruption de l'approvisionnement des médicaments/Rupture de stock	5 = Prophylaxie pMTCT	8 = Inconnue
3 = Non observance du patient	6 = Interaction médicamenteuse	9 = Autre, précisez : _____



12. Quel est le statut actuel de prophylaxie d'infection opportuniste du patient (ex. TB, PCP, etc) ?

- Sous prophylaxie OI → Si actuellement sous prophylaxie OI, passez à la question 12 c
- Pas sous prophylaxie OI

12a. Si sans prophylaxie OI, indiquez l'éligibilité prophylactique du patient à la date de cette consultation :

Inéligible

↳ Si inéligible, passez à la question 13

Éligible →

- Nouvellement éligible pour la prophylaxie de par numération CD4 → Numération CD4 :
- Nouvellement éligible pour la prophylaxie de par le Stade OMS → Précisez le numéro de Stade OMS
- Nouvellement éligible pour la prophylaxie pour une autre raison (précisez) : _____
- Précédemment éligible pour la prophylaxie (précisez) : _____

Date spécimen CD4 : / /

jour mois année

- Pas encore déterminé/en attente d'autres informations → Passez à la question 13

12b. Si éligible, la prophylaxie OI sera-t-elle prescrite lors de cette consultation ?

- Oui Non → Si non, pourquoi ? _____

12c. Donnez des détails sur les médicaments de prophylaxie OI prescrits aujourd'hui et sur tout changement dans la médication de prophylaxie OI ?

Cochez le 'o' si une prophylaxie OI sera démarrée ou arrêtée, ou si une médication OI actuelle continue

Médicament	Recommandations			Raisons de l'arrêt *		Dose & Observations
	Démarrer	Arrêter	Continuer			
Cotrimoxazole	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>			
Dapsone	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>			
Fluconazole	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>			
Isoniazid (INH)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>			
Autre (précisez) :	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>			

* Raisons primaires et secondaires pour l'arrêt de l'OI :
 1 = Prophylaxie terminée 4 = Effets secondaires
 2 = Médicament non disponible/Rupture de stock 5 = Inconnue
 3 = Augmentation de la fonction immunitaire/Plus indiqué 6 = Autre, précisez : _____

Observations : _____



13. Plan du patient : _____

14. Quels examens seront commandés pour le patient ?

Cochez le 'o' correspondant

- | | |
|---|---|
| <input type="radio"/> Aucun | <input type="radio"/> Electrolytes |
| <input type="radio"/> Hémogramme complet | <input type="radio"/> Réaction de Mantoux (intradermo à la tuberculine PPD) |
| <input type="radio"/> Examen numération CD4 | <input type="radio"/> Crachat (AFB) |
| <input type="radio"/> ALAT (Alanine Aminotransférase) | <input type="radio"/> Test de grossesse |
| <input type="radio"/> ASAT (Aspartate Aminotransférase) | <input type="radio"/> Examen radiologique (précisez) : _____ |
| <input type="radio"/> Créatinine | <input type="radio"/> Autre (précisez) : _____ |

15. Quelles orientations seront données au patient ?

Cochez le 'o' correspondant

- | | |
|--|---|
| <input type="radio"/> Aucun | <input type="radio"/> Traitement TB/Programme DOT |
| <input type="radio"/> Services de planning familial | <input type="radio"/> Conseil d'observance |
| <input type="radio"/> Soutien nutritionnel | <input type="radio"/> Services de santé mentale |
| <input type="radio"/> Soins internes/Hospitalisation | <input type="radio"/> Conseil psychosocial |
| <input type="radio"/> Services de soutien social | <input type="radio"/> Autre orientation : _____ |

16. Quand est la prochaine consultation du patient ?

Cochez le 'o' correspondant

- | | | |
|---------------------------------|--|-----|
| <input type="radio"/> 1 semaine | <input type="radio"/> 6 mois | } → |
| <input type="radio"/> 1 mois | <input type="radio"/> Autre (précisez) : _____ | |
| <input type="radio"/> 3 mois | | |

Date de la consultation :

		/			/				
<i>jour</i>			<i>mois</i>			<i>année</i>			

Formulaire complété par : _____

Initiales du fournisseur de soins :

--	--	--



Formulaire de contact non clinique ou de contact clinique provisoire du patient MTCT-Plus

Nom du patient : _____

Numéro d'identité du patient :

Code du site :

Code de l'établissement

Code famille :

facultatif

Numéro d'identité de la femme proposante :

Si nécessaire

Date de contact :

 / /
jour mois année

1. Objectif du contact du patient :

Cochez les 'o' correspondants

Soutien d'observance/Conseil

Services sociaux

Groupe de soutien

Nutrition

Conseil psychosocial

Recommandation

Visite à domicile

Autres (spécifiez) : _____

Questions cliniques (en cas de problèmes cliniques importants, veuillez remplir le formulaire MTCT-Plus de suivi, visite non programmée/intérimaire)

2. Notes sur la rencontre :

3. Actions planifiées suite à la rencontre :

Formulaire complété par : _____

Initiales du fournisseur :

9483



Formulaire de localisation du patient *MTCT-Plus*

NE RETOURNEZ PAS CE FORMULAIRE AU CENTRE DE GESTION DES DONNÉES

Numéro d'identité du patient :

Nom du patient : _____

Numéro d'identité de la femme proposante :

Code du site :

Code de l'établissement :

Code famille :

facultatif

Date de la complétion du formulaire :

 / /

jour

mois

année

1. Coordonnées du patient :

2. Autre contacts pour le patient :

Contact 1 : _____

Contact 2 : _____

Contact 3 : _____

Voir le verso de ce formulaire pour les directions et le plan d'accès au lieu de résidence du patient



Annexe 3 : Formulaire de suivi du programme MTCT-Plus

Formulaire de suivi adulte MTCT-Plus

Nom du patient : _____

Numéro
d'identité du
patient :

Code
du site :

Code de
l'établissement :

Code
famille :

facultatif

Date de la consultation :

//

jour

mois

année

Type de consultation :

Consultation programmée MTCT-Plus

Visite non programmée/intérimaire

1. Depuis la dernière consultation, le patient a-t-il présenté l'une des pathologies suivantes ? Oui Non

Si oui, veuillez cocher le 'o' correspondant à la pathologie en question

Pathologie		Si oui, diagnostic, observations et date du diagnostic le plus récent (si connu)
Maladie tuberculose	<input type="radio"/> Histoire actuelle <input type="radio"/> Antécédents	
Maladie hépatique	<input type="radio"/> Oui	
Maladie rénale	<input type="radio"/> Oui	
Anémie	<input type="radio"/> Oui	
Maladie mentale	<input type="radio"/> Oui	
Autre 1 (précisez) :	<input type="radio"/> Oui	
Autre 2 (précisez) :	<input type="radio"/> Oui	
Autre 3 (précisez) :	<input type="radio"/> Oui	

Observations : _____

2. Depuis la dernière consultation, le patient a-t-il pris l'un des médicaments antirétroviraux suivants ? Oui Non

Si oui, veuillez cocher le 'o' indiquant si, depuis la dernière consultation, un ARV a été démarré pour la première fois, si le régime courant a été poursuivi ou si un ARV a été arrêté

Si non, passez à la question 4

Médicament	ARV démarré pour la première fois	Poursuite des ARV	Arrêt de l'ARV		Observations	
			Raisons de l'arrêt de l'ARV*			
Zidovudine (AZT)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Lamivudine (3TC)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Stavudine (d4T)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Didanosine (ddI)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Abacavir (ABC)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Nevirapine (NVP)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Efavirenz (EFV)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Nelfinavir (NFV)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Kaletra (LOP/R)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Tenofovir (TDF)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Autre 1 (précisez) :	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

* Raisons primaires et secondaires de l'arrêt des antirétroviraux :

1 = Effets secondaires/Toxicité

2 = Interruption de l'approvisionnement des médicaments/Rupture de stock

3 = Non observance du patient

4 = Échec du traitement

5 = Prophylaxie pMTCT

6 = Interaction médicamenteuse

7 = Refus du patient

8 = Inconnue

9 = Autre, précisez : _____

10240



2a. Si un traitement ARV a été démarré pour la première fois depuis la dernière consultation, donnez la date de début :

		/			/				
jour			mois			année			

Observations : _____

3. Ces sept derniers jours, combien le/la patient(e) a-t-il pris de pilules ?

Lisez la liste au patient, ne cochez qu'un seul 'o'

- | | | | |
|--|--|--|--|
| <input type="radio"/> Aucun de ses médicaments | <input type="radio"/> Environ la moitié de ses pilules | <input type="radio"/> Tous ses pilules, tous les jours | → Si tous les pilules ont été pris, passez à la question 4 |
| <input type="radio"/> Très peu de ses pilules | <input type="radio"/> La plupart de ses pilules | | |

3a. Si le patient a oublié certains de ses pilules au cours de ces sept derniers jours, quelles raisons vous a-t-il/elle données ? *Lisez la liste au patient et cochez les 'o' correspondants*

- | | | |
|---|---|--|
| <input type="radio"/> Oubli | <input type="radio"/> La clinique était en rupture de stock | <input type="radio"/> Le patient était en rupture de stock |
| <input type="radio"/> Se sentait trop mal | <input type="radio"/> A perdu ses médicaments | <input type="radio"/> Autre raison : _____ |
| <input type="radio"/> Effets secondaires | <input type="radio"/> Problèmes de divulgation | |

4. Le patient prend-il actuellement l'un des médicaments suivants ? Oui Non

Si oui, cochez les 'o' correspondants

Médicament	Utilisation actuelle	Si il/elle prend des médicaments, fournissez les raisons et les informations supplémentaires nécessaires
Cotrimoxazole	<input type="radio"/>	
Dapsone	<input type="radio"/>	
Fluconazole	<input type="radio"/>	
Isoniazid (INH)	<input type="radio"/>	
Pyrazinamide	<input type="radio"/>	
Rifampin	<input type="radio"/>	
Ethambutol	<input type="radio"/>	
Streptomycine	<input type="radio"/>	
Médicaments antipaludéens	<input type="radio"/>	
Médicaments à base de plantes ou traditionnels	<input type="radio"/>	
Compléments minéraux/fer	<input type="radio"/>	
Compléments multivitaminés	<input type="radio"/>	
Autre 1 (précisez) :	<input type="radio"/>	
Autre 2 (précisez) :	<input type="radio"/>	

Observations : _____



11. Examen physique

Température . °C

Poids kg

Score de Karnofsky* %

Examens	Normal	Anormal	Non effectué	Observations/Descriptions
Oreilles, Nez & Gorge	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Tête & Cou	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Cardiovasculaire	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Poumons	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Abdomen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Ganglions lymphatiques	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Peau	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Urogénital	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Musculo-squelettique	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Neurologique	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Autre 1 (précisez) :	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Autre 2 (précisez) :	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

*Score de Karnofsky

Santé normale 100%

Symptômes mineurs 90%

Activité normale avec effort 80%

Incapable de poursuivre une activité normale, capable de se prendre en charge 70%

Requiert de l'aide avec des besoins personnels 60%

Handicapé 50%

Requiert une assistance importante, soins médicaux 40%

Gravement handicapé, à l'hôpital 30%

Très malade, soutien actif nécessaire 20%

Moribond (proche du décès) 10%

Observations : _____

12. Depuis la dernière consultation, le patient a-t-il présenté l'une des pathologies suivantes ? Si oui, cochez le 'o' correspondant à chaque pathologie correspondante. Veuillez inclure les pathologies actives et récemment diagnostiquées.

OMS Stade 1		OMS Stade 4	
Infection VIH asymptomatique	<input type="radio"/>	Candidose (oesophagique, bronches, trachée ou poumons)	<input type="radio"/>
Lymphadénopathie persistante généralisée (PGL)	<input type="radio"/>	Cryptococcose, Extra-pulmonaire	<input type="radio"/>
OMS Stade 2		Cryptosporidiose avec diarrhée (durée > 1 mois)	<input type="radio"/>
Herpès Zoster (ces 5 dernières années)	<input type="radio"/>	Maladie à cytomégalovirus (autre que du foie, de la rate, des ganglions lymphatiques)	<input type="radio"/>
Manifestations muco-cutanées mineures	<input type="radio"/>	Herpès Simplex (muco-cutané > 1 mois, ou viscéral de toute durée)	<input type="radio"/>
Infections des voies respiratoires supérieures	<input type="radio"/>	Encéphalopathie VIH	<input type="radio"/>
Perte de poids < 10% du poids corporel	<input type="radio"/>	Syndrome de dépérissement VIH	<input type="radio"/>
OMS Stade 3		Sarcome de Kaposi (KS)	<input type="radio"/>
Infections bactériennes graves (c.-à-d. pneumonie, pyomyosite)	<input type="radio"/>	Lymphome	<input type="radio"/>
Candidose orale (Muguet)	<input type="radio"/>	Mycobactériose atypique, disséminée	<input type="radio"/>
Diarrhée chronique inexplicée (> 1 mois)	<input type="radio"/>	Mycose, endémie diffuse (c.-à-d. histoplasmosse, coccidiomycose)	<input type="radio"/>
Fièvre prolongée inexplicée (intermittente ou constante, > 1 mois)	<input type="radio"/>	Tuberculose, extra-pulmonaire	<input type="radio"/>
Leukoplasie orale chevelue	<input type="radio"/>	Pneumopathie à pneumocystis carinii (PCP)	<input type="radio"/>
Tuberculose, Pulmonaire (cette année)	<input type="radio"/>	Leucoencéphalopathie multifocale progressive (PML)	<input type="radio"/>
Perte de poids > 10% du poids corporel	<input type="radio"/>	Septicémie à salmonelle, non typhoïde	<input type="radio"/>
		Toxoplasmose, CNS	<input type="radio"/>

12a. Selon le tableau ci-dessus, quelle est la pathologie la plus élevée sur l'échelle d'évaluation de l'OMS que le patient ait présenté depuis la dernière consultation ?

OMS Stade 1 OMS Stade 2 OMS Stade 3 OMS Stade 4

Observations : _____

10240



13. Quel est l'état antirétroviral du patient depuis la dernière consultation ? (limitez-vous à une seule réponse)

- Sous traitement ARV
- Pas sous traitement ARV
- Sous prophylactique pMTCT

Si actuellement sous traitement ARV, passez à la question 13c

13a. Si pas sous traitement ARV, indiquez l'éligibilité du patient pour un traitement ARV à partir de cette consultation :

- Inéligible

Si inéligible, passez à la question 14

- Nouvellement éligible pour l'ARV par numération des CD4 → Numération des CD4 :
- Date spécimen CD4 : / /
- jour mois année
- Éligible → Nouvellement éligible pour ARV de par le Stade OMS → Précisez le numéro du Stade OMS :
- Précédemment éligible pour l'ARV (précisez) : _____

Pas encore déterminé/en attente d'autres informations → Passez à la question 14

13b. Si éligible, les ARV seront-ils prescrits lors de cette consultation ?

- Oui Non → Si non, pourquoi ? _____

13c. Donnez des détails sur les médicaments ARV prescrits aujourd'hui et sur tout changement dans la médication ARV: Cochez le 'o' si un ARV sera démarré ou arrêté, ou si un traitement ARV actuel continue

Médicament	Recommandations			Raisons de l'arrêt*		Dose & Observations
	Démarrer	Arrêter	Continuer			
Zidovudine (AZT)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/>	
Lamivudine (3TC)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/>	
Stavudine (d4T)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/>	
Didanosine (ddI)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/>	
Abacavir (ABC)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/>	
Nevirapine (NVP)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/>	
Efavirenz (EFV)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/>	
Nelfinavir (NFV)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/>	
Kaletra (LOP/R)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/>	
Tenofovir (TDF)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/>	
Autre 1 (précisez) :	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/>	
Autre 2 (précisez) :	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/>	

* Raisons primaires et secondaires de l'arrêt des antirétroviraux :

1 = Effets secondaires/Toxicité	4 = Échec du traitement	7 = Refus du patient
2 = Interruption de l'approvisionnement des médicaments/Rupture de stock	5 = Prophylaxie pMTCT	8 = Inconnue
3 = Non observance du patient	6 = Interaction médicamenteuse	9 = Autre, précisez : _____

Observations : _____



14. Quel est le statut de prophylaxie d'infection opportuniste du patient (ex. TB, PCP, etc) depuis la dernière consultation ?

- Sous prophylaxie OI → Si actuellement sous prophylaxie OI, passez à la question 14c
 Pas sous prophylaxie OI

14a. Si sans prophylaxie OI, indiquez l'éligibilité du patient à recevoir une prophylaxie OI :

Inéligible

↳ Si inéligible, passez à la question 15

Nouvellement éligible pour la prophylaxie par numération CD4 →

Numération CD4 :

Date spécimen CD4 : / /
jour mois année

Éligible →

Nouvellement éligible pour la prophylaxie de par Stade OMS →

Précisez le numéro du Stade OMS :

Nouvellement éligible pour la prophylaxie pour une autre raison (précisez) : _____

Précédemment éligible pour la prophylaxie (précisez) : _____

Pas encore déterminé/en attente d'autres informations → Passez à la question 15

14b. Si éligible, la prophylaxie OI sera-t-elle prescrite lors de cette visite ?

Oui Non → Si non, pourquoi ? _____

14c. Donnez des détails sur les médicaments de prophylaxie OI prescrits aujourd'hui et sur tout changement dans la médication de prophylaxie OI.

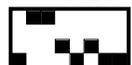
Cochez le 'o' si une prophylaxie OI sera démarrée ou arrêtée, ou si une médication OI actuelle continue

Médicament	Recommandations			Raisons de l'arrêt*		Dose & Observations
	Démarrer	Arrêter	Continuer			
Cotrimoxazole	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
Dapsone	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
Fluconazole	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
Isoniazid (INH)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
Autre (précisez) :	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	

* Raisons primaires et secondaires pour l'arrêt de l'OI :

- 1 = Prophylaxie terminée
 2 = Médicament non disponible/Rupture de stock
 3 = Augmentation de la fonction immunitaire/Plus indiqué
 4 = Effets secondaires
 5 = Inconnue
 6 = Autre, précisez : _____

Observations : _____



Annexe 4 : Calendrier des prélèvements biologiques des patients adultes et femmes enceintes du programme MTCT-Plus.

Calendrier des prélèvements biologiques – Patient adulte et femme enceinte

Programme MTCT Plus, Abidjan, Côte d'Ivoire

Pré-inclusion	NFS / CD4 Stockage
---------------	-----------------------

PATIENT SUIVI		PATIENT SOUS HAART		FEMME ENCEINTE	
Adulte		Adulte / Enfant		HAART	PTME
Inclusion		Inclusion	Créatinine ASAT / ALAT Hémoglobine <i>(si délai entre Pl et Incl > 1 mois)</i>	Inclusion	Créatinine ASAT / ALAT Hémoglobine <i>(si délai entre Pl et Incl > 1 mois)</i>
		1 mois post HAART	Hémoglobine ASAT / ALAT <i>Stockage</i>	2 sem post TTT	ASAT / ALAT
		3 mois post HAART	Hémoglobine ASAT / ALAT <i>Stockage</i>	1 mois post TTT	ASAT / ALAT Hémoglobine
				Ts les mois jusqu'à accouchement	ASAT / ALAT Hémoglobine
ACCOUCHEMENT					
		6 mois post HAART	NFS / CD4 <i>Stockage</i>		
		Tous les 6 mois (post-HAART)	NFS / CD4 <i>Stockage</i>		
Tous les 6 mois	NFS / CD4 <i>Stockage</i>			Tous les 6 mois (post-inclusion)	NFS / CD4 <i>Stockage</i>

Annexe 5 : Association entre la survenue d'un échec thérapeutique et les caractéristiques des femmes, analyse multivariée, procédure pas à pas descendante

Tableau XIX. Association entre la survenue d'un échec thérapeutique et les caractéristiques des femmes, analyse multivariée, modèle initial. Programme MTCT-Plus, août 2003-mars 2005.

	RC*	IC 95%	p*
Exposition à la NVPmd			
oui versus non	0,60	0,23-1,56	0,29
Profession			
oui versus non	0,27	0,07-0,99	0,05
Nombre de CD4/mm³			0,96
≥ 200 versus < 200	1,03	0,39-2,67	
Age (ans)			
> 29 versus ≤ 29	3,77	1,40-10,14	0,01
IMC (Kg/m²)			
≥ 18,5 versus < 18,5	0,38	0,12-1,23	0,11
Taux d'hémoglobine g/dl			
> 10,5 versus ≤ 10,5	0,43	0,15-1,21	0,11

NVPmd : névirapine monodose ; IC : intervalle de confiance ; RC : rapport de côtes
 IMC : indice de masse corporelle
 *ajusté sur toutes les variables

Tableau XX. Association entre la survenue d'un échec thérapeutique et les caractéristiques des femmes, analyse multivariée, modèle 2. Programme MTCT-Plus, août 2003-mars 2005.

	RC	IC 95%	p
Exposition à la NVPmd			
oui versus non	0,54	0,21-1,39	0,20
Profession			
oui versus non	0,28	0,08-1,02	0,05
Nombre de CD4/mm³			1,00
≥ 200 versus < 200	1,00	0,39-2,58	
Age (ans)			
> 29 versus ≤ 29	3,76	1,41-10,03	0,01
IMC (Kg/m²)			
≥ 18,5 versus < 18,5	0,39	0,12-1,25	0,11

NVPmd : névirapine monodose ; IC : intervalle de confiance ; RC : rapport de côtes
 IMC : indice de masse corporelle
 *ajusté sur toutes les variables

Tableau XXI. Association entre la survenue d'un échec thérapeutique et les caractéristiques des femmes, analyse multivariée, modèle final. Programme MTCT-Plus, août 2003-mars 2005.

	RC*	IC 95%	p*
Exposition à la NVPmd			
oui versus non	0,58	0,23-1,46	0,25
Profession			
oui versus non	0,24	0,07-0,87	0,03
Nombre de CD4/mm³			
≥ 200 versus < 200	0,89	0,35-2,25	0,81
Age (ans)			
> 29 versus ≤ 29	3,91	1,48-10,38	0,01

NVPmd : névirapine monodose ; IC : intervalle de confiance ; RC : rapport de côtes
*ajusté sur toutes les variables