



HAL
open science

Étude comparative de la restitution immunitaire sous traitement antirétroviral de première ligne entre un pays du Nord et un pays du Sud

Maud Clément

► **To cite this version:**

Maud Clément. Étude comparative de la restitution immunitaire sous traitement antirétroviral de première ligne entre un pays du Nord et un pays du Sud. Médecine humaine et pathologie. 2010. dumas-00626667

HAL Id: dumas-00626667

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00626667>

Submitted on 17 May 2012

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ JOSEPH FOURNIER
FACULTÉ DE MEDECINE GRENOBLE

Année 2010

**Etude comparative de la restitution
immunitaire sous traitement antirétroviral de
première ligne entre un pays du Nord et un
pays du Sud**

Thèse
présentée pour l'obtention du doctorat en médecine
Diplôme d'Etat

par
Maud CLEMENT
née le 7 août 1980 à Clermont-Ferrand

Thèse soutenue publiquement à la faculté de médecine de Grenoble, le 1^{er}
juillet 2010, devant le jury composé de :

Président du Jury :

Monsieur le Professeur Jean-Paul STAHL

Membres du Jury :

Madame le Docteur Christine JACOMET

Monsieur le Professeur Gérard ESTURILLO

Monsieur le Professeur Patrice MORAND

Monsieur le Docteur Olivier ROGEAUX, Directeur de thèse

PU-PH 01/09/2009 Faculté de Grenoble

NOM	PRENOM	ADRESSE
ALBALADEJO	Pierre	CLINIQUE D'ANESTHESIE PÔLE 2 ANESTHESIE - REANIMATIONS
ARVIEUX-BARTHELEMY	Catherine	CLINIQUE DE CHIRURGIE ET DE L'URGENCE POLE 6 DIGIDUNE
BACONNIER	Pierre	BIOSTATISTIQUES ET INFORMATIQUE MEDICALE PAVILLON D POLE 17 SANTE PUBLIQUE
BAGUET	Jean-Philippe	CLINIQUE DE CARDIOLOGIE / HYPERTENSION ARTERIELLE POLE 4 CARDIO VASC. & THORACIQUE
BALOSSO	Jacques	RADIOTHERAPIE PÔLE 5 CANCEROLOGIE
BARRET	Luc	CLINIQUE MEDECINE LEGALE POLE 8 PLURIDISCIPLINAIRE DE MEDECINE
BAUDAIN	Philippe	CLINIQUE RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE POLE 13 IMAGERIE
BEANI	Jean-Claude	CLINIQUE DERMATOLOGIE- VENEREOLOGIE- PHOTOBIOLOGIE ET ALLERGOLOGIE POLE 8 PLURIDISCIPLINAIRE DE MEDECINE
BENHAMOU	Pierre Yves	CLINIQUE ENDOCRINO DIABETO NUTRITION EDUCATION THERAPEUTIQUE/ DIABETOLOGIE - POLE 6 DIGIDUNE
BERGER	François	ONCOLOGIE MEDICALE POLE 5 CANCEROLOGIE
BLIN	Dominique	CLINIQUE CHIRURGIE CARDIAQUE POLE 4 CARDIO VASC. & THORACIQUE
BOLLA	Michel	CENTRE COORD. CANCEROLOGIE POLE 5 CANCEROLOGIE
BONAZ	Bruno	CLINIQUE HEPATO-GASTRO- ENTEROLOGIE POLE 6 DIGIDUNE
BOSSON	Jean-Luc	DPT DE METHODOLOGIE DE L'INFORMATION DE SANTE POLE 17 SANTE PUBLIQUE
BOUGEROL	Thierry	PSYCHIATRIE D'ADULTES - PAVILLON D. VILLARS POLE 10 PSYCHIATRIE & NEUROLOGIE

BRAMBILLA	Elisabeth	DPT ANATOMIE & CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES POLE 14 BIOLOGIE
BRAMBILLA	Christian	CLINIQUE DE PNEUMOLOGIE POLE 7 MEDECINE AIGÛE & COMMUNAUTAIRE
BRICHON	Pierre-Yves	CLINIQUE DE CHIRURGIE VASCULAIRE ET THORACIQUE POLE 4 CARDIO VASC. & THORACIQUE
BRIX	Muriel	CLINIQUE CHIR. MAXILLO-FACIALE POLE 3 TETE & COU & CHIR. REPARATRICE
CAHN	Jean-Yves	CANCEROLOGIE POLE 5 CANCEROLOGIE
CARPENTIER	Patrick	CLINIQUE MEDECINE VASCULAIRE POLE 8 PLURIDISCIPLINAIRE DE MEDECINE
CARPENTIER	Françoise	CLINIQUE URGENCE POLE 1 SAMU SMUR
CESBRON	Jean-Yves	IMMUNOLOGIE - BATIMENT J. ROGET FAC MEDECINE POLE 14 BIOLOGIE
CHABARDES	Stephan	Clinique de Neurochirurgie
CHABRE	Olivier	CLINIQUE ENDOCRINO DIABETO NUTRITION EDUCATION THERAPEUTIQUE / ENDOCRINOLOGIE POLE 6 DIGIDUNE
CHAFFANJON	Philippe	CLINIQUE CHIRURGIE THORACIQUE, VASCULAIRE ET ENDOCRINIENNE
CHAVANON	Olivier	CLINIQUE DE CHIRURGIE CARDIAQUE POLE 4 CARDIO VASC. & THORACIQUE
CHIQUET	Christophe	CLINIQUE OPHTALMOLOGIQUE POLE 3 TETE & COU & CHIR. REPARATRICE
CHIROSEL	Jean-Paul	ANATOMIE - FACULTE DE MEDECINE POLE 3 TETE & COU & CHIR. REPARATRICE
CINQUIN	Philippe	DPT D'INNOVATIONS TECHNOLOGIQUES- POLE 17 SANTE PUBLIQUE
COHEN	Olivier	DELEGATION - HC FORUM (création entreprise) - rémunération universitaire conservée
COUTURIER	Pascal	CLINIQUE MEDECINE GERIATRIQUE POLE 8 PLURIDISCIPLINAIRE DE MEDECINE

CRACOWSKI	Jean-Luc	Laboratoire de Pharmacologie
DE GAUDEMARIS	Régis	DPT MEDECINE & SANTE DU TRAVAIL POLE 17 SANTE PUBLIQUE
DEBILLON	Thierry	CLINIQUE REA. & MEDECINE NEONATALE POLE 9 COUPLE/ENFANT
DEMONGEOT	Jacques	BIostatistiques et Informatique Médicale POLE 17 SANTE PUBLIQUE
DESCOTES	Jean-Luc	CLINIQUE UROLOGIE POLE 6 DIGIDUNE
DYON	J. François	
ESTEVE	François	Dir. Equipe 6 U836 - ID17 /ESRF Grenoble Institut des Neurosciences
FAGRET	Daniel	CLINIQUE DE MEDECINE NUCLEAIRE POLE 13 IMAGERIE
FAUCHERON	Jean-Luc	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE ET DE L'URGENCE POLE 6 DIGIDUNE
FAVROT	Marie Christine	DPT DE BIOLOGIE INTEGREE / CANCEROLOGIE POLE 14 BIOLOGIE
FERRETTI	Gilbert	CLINIQUE RADIOLOGIE & IMAGERIE MÉDICALE POLE 13 IMAGERIE
FEUERSTEIN	Claude	GIN
FONTAINE	Eric	CLINIQUE NUTRITION ARTIFICIELLE POLE 7 MED. AIGÛE & COMMUNAUTAIRE
FRANCO	Alain	CLINIQUE VIEILLISSEMENT ET HANDICAP POLE 7 MED. AIGUE & COMMUNAUTAIRE
FRANCOIS	Patrice	DPT DE VEILLE SANITAIRE POLE 17 SANTE PUBLIQUE
GARNIER	Philippe	
GAUDIN	Philippe	CLINIQUE DE RHUMATOLOGIE POLE 11 APPAREIL LOCOMOTEUR GERIATRIE CHISSE

GAY	Emmanuel	CLINIQUE NEUROCHIRURGIE POLE 3 TETE & COU & CHIR. REPARATRICE
GIRARDET	Pierre	
GUIDICELLI	Henri	
HALIMI	Serge	CLINIQUE ENDOCRINO-DIABETO- NUTRITION POLE 6 DIGIDUNE
HOMMEL	Marc	CLINIQUE DE NEUROLOGIE POLE 10 PSYCHIATRIE & NEUROLOGIE
JOUK	Pierre-Simon	DEPARTEMENT GENETIQUE ET PROCREATION POLE 9 COUPLE/ENFANT
JUVIN	Robert	CLINIQUE DE RHUMATOLOGIE - HOPITAL SUD POLE 11 APPAREIL LOCOMOTEUR & GERIATRIE CHISSE
KAHANE	Philippe	CLINIQUE DE NEUROLOGIE POLE 10 PSYCHIATRIE & NEUROLOGIE
KRACK	Paul	CLINIQUE DE NEUROLOGIE POLE 10 PSYCHIATRIE & NEUROLOGIE
KRAINIK	Alexandre	CLINIQUE NEURORADIOLOGIE & IRM POLE 13 IMAGERIE
LANTUEJOUL	Sylvie	DEPARTEMENT D'ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES PÔLE 14 BIOLOGIE
LE BAS	Jean-François	CLINIQUE NEURORADIOLOGIE & IRM POLE 13 IMAGERIE
LEBEAU	Jacques	CLINIQUE CHIR. MAXILLO-FACIALE POLE 3 TETE & COU & CHIR. REPARATRICE
LECCIA	Marie-Thérèse	CLINIQUE DERMATOLOGIE- VENEREOLOGIE- PHOTOBIOLOGIE ET ALLERGOLOGIE POLE 8 PLURIDISCIPLINAIRE DE MEDECINE
LEROUX	Dominique	DEPARTEMENT BIOLOGIE ET PATHOLOGIE DE LA CELLULE POLE 14 BIOLOGIE
LEROY	Vincent	CLINIQUE D'HEPATO GASTRO ENTEROLOGIE POLE 6 DIGIDUNE
LETOUBLON	Christian	CLINIQUE CHIRURGIE DIGESTIVE & URGENCE POLE 6 DIGIDUNE

LEVERVE	Xavier	LABORATOIRE THERAPEUTIQUE UFR BIOLOGIE BAT 72 UJF BP 53X
LEVY	Patrick	PHYSIOLOGIE POLE 12 REEDUCATION & PHYSIOLOGIE
LUNARDI	Joël	BIOCHIMIE ADN- POLE 9 COUPLE/ENFANT
MACHECOURT	Jacques	CLINIQUE DE CARDIOLOGIE POLE 4 CARDIO VASC. & THORACIQUE
MAGNE	Jean-Luc	CLINIQUE CHIRURGIE VASCULAIRE & THORACIQUE POLE 4 CARDIO VASC. & THORACIQUE
MAITRE	Anne	Médecine du travail EPSP/DPT DE BIOLOGIE INTEGREE - POLE 14 BIOLOGIE - J.ROGET 4e ETAGE
MALLION	J. Michel	
MASSOT	Christian	CLINIQUE MEDECINE INTERNE POLE 8 PLURIDISCIPLINAIRE DE MEDECINE
MAURIN	Max	DEPARTEMENT DES AGENTS INFECTIEUX / BACTERIOLOGIE POLE 14 BIOLOGIE
MERLOZ	Philippe	CLINIQUE CHIR. ORTHOPEDIE TRAUMATOLOGIE POLE 3 TETE & COU & CHIR. REPARATRICE
MORAND	Patrice	DPT DES AGENTS INFECTIEUX / VIROLOGIE POLE 14 BIOLOGIE
MOREL	Françoise	
MORO-SIBILOT	Denis	
MOUSSEAU	Mireille	ONCOLOGIE MEDICALE POLE 5 CANCEROLOGIE
MOUTET	François	CHIR. PLASTIQUE ET RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE
PASQUIER	Basile	
PASSAGIA	Jean-Guy	ANATOMIE POLE 3 TETE & COU & CHIR. REPARATRICE

PAYEN DE LA GARANDERIE	Jean-François	CLINIQUE REANIMATION POLE 2 ANESTHESIE-REANIMATION
PELLOUX	Hervé	DEPARTEMENT DES AGENTS INFECTIEUX PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE POLE 14 BIOLOGIE
PEPIN	Jean-Louis	CLINIQUE PHYSIOLOGIE SOMMEIL & EXERCICE - POLE 12 REEDUCATION & PHYSIOLOGIE
PERENNOU	Dominique	SERVICE DE REEDUCATION POLE 12 REEDUCATION & PHYSIOLOGIE
PERNOD	Gilles	CLINIQUE DE MEDECINE VASCULAIRE- POLE PLURIDISCIPLINAIRE DE MEDECINE - POLE 8
PIOLAT	Christian	Clinique de chirurgie infantile
PISON	Christophe	CLINIQUE PNEUMOLOGIE POLE 7 MEDECINE AIGÛE & COMMUNAUTAIRE
PLANTAZ	Dominique	CLINIQUE MEDICALE PEDIATRIQUE POLE 9 COUPLE/ENFANT
POLACK	Benoît	DEPARTEMENT DE BIOLOGIE ET PATHOLOGIE DE LA CELLULE POLE 14 BIOLOGIE
POLLAK	Pierre	NEUROLOGIE POLE 10 PSYCHIATRIE & NEUROLOGIE
PONS	Jean-Claude	CLINIQUE UNIVERSITAIRE GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE POLE 9 COUPLE/ENFANT
RAMBEAUD	J Jacques	CLINIQUE UROLOGIE POLE 6 DIGIDUNE
REYT	Emile	CLINIQUE O.R.L. POLE 3 TETE & COU & CHIR. REPARATRICE
ROMANET	J. Paul	CLINIQUE OPHTALMOLOGIQUE POLE 3 TETE & COU & CHIR. REPARATRICE
SARAGAGLIA	Dominique	CLINIQUE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIE POLE 11 APPAREIL LOCOMOTEUR & GERIATRIE CHISSE HOPITAL SUD
SCHAAL	Jean-Patrick	CLINIQUE UNIVERSITAIRE GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE POLE 9 COUPLE/ENFANT
SCHMERBER	Sébastien	CLINIQUE O.R.L. POLE 3 TETE & COU & CHIR. REPARATRICE

SEIGNEURIN	Daniel	DPT ANATOMIE & CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES POLE 14 BIOLOGIE
SEIGNEURIN	Jean- Marie	DPT AGENTS INFECTIEUX POLE 14 BIOLOGIE
SELE	Bernard	DPT GENETIQUE & PROCREATION POLE 9 COUPLE/ENFANT
SESSA	Carmine	CHIRURGIE THORACIQUE VASCULAIRE POLE 4 CARDIO VASC. & THORACIQUE
SOTTO	Jean-Jacques	
STAHL	Jean-Paul	CLINIQUE INFECTIOLOGIE POLE 7 MEDECINE AIGÛE & COMMUNAUTAIRE
TIMSIT	Jean-François	CLINIQUE REANIMATION MEDICALE POLE 7 MED. AIGUE & COMMUNAUTAIRE
TONETTI	Jérôme	CLINIQUE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIE POLE 11 APPAREIL LOCOMOTEUR & GERIATRIE CHISSE
TOUSSAINT	Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE POLE 14 BIOLOGIE
VANZETTO	Gérald	CLINIQUE DE CARDIOLOGIE POLE 4 CARDIO VASC. & THORACIQUE
VUILLEZ	Jean-Philippe	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
ZAOUI	Philippe	CLINIQUE NEPHROLOGIE POLE 6 DIGIDUNE
ZARSKI	Jean-Pierre	CLINIQUE HEPATO-GASTRO- ENTEROLOGIE POLE 6 DIGIDUNE

BOLLA	Michel	Du 13/06/09 au 31/08/2012
DYON	J. François	(surnombre)
GARNIER	Philippe	(surnombre)
GIRARDET	Pierre	(surnombre)
GUIDICELLI	Henri	(surnombre)
MALLION	J. Michel	(surnombre)

MOREL	Françoise	Surnombre depuis le 08/08/2008 --> 31/08/2011
PASQUIER	Basile	(surnombre)
SEIGNEURIN	Jean-Marie	Du 11/02/09 au 31/12/2012
SOTTO	Jean-Jacques	(surnombre)

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Jean Paul Stahl

D'avoir accepté de présider ce jury,
Veuillez croire en ma reconnaissance et mon respect.

A Monsieur le Professeur Patrice Morand

D'avoir accepté de faire partie de ce jury,
Je vous prie d'agréer toute ma gratitude.

A Monsieur le Professeur Gérard Esturillo

D'avoir accepté de faire partie de ce jury,
Pour vos enseignements, votre bienveillance à mon égard et votre soutien pour mon projet dans un pays du Sud.

A Madame le Docteur Christine Jacomet

Pour ton engagement, ta disponibilité, ta curiosité à l'autre,
Tes enseignements m'ont enrichie, tant dans le domaine du VIH, que dans la vie.
Merci pour les moments partagés au Burkina, aux congrès, à renouveler....

A Monsieur le Docteur Olivier Rogeaux

D'avoir accepté de m'entourer et me guider dans ce travail, en t'adaptant à mon rythme !
Ta présence discrète mais efficace m'a été d'une grande aide.
Reçois toute mon admiration pour tes qualités professionnelles, humaines et ta capacité à les transmettre en toute simplicité.

A Monsieur le Professeur Joseph Y Drabo

De m'avoir ouvert les portes de votre service pour cette étude,
Pour l'accueil que vous m'avez réservé et la liberté que vous m'avez laissée durant les six mois passés à Yalgado,
Pour vos enseignements, les visites du mercredi resteront !
A vos collègues médecins.

A toute l'équipe du service de médecine interne de Yalgado Ouédraogo

Inoussa, tu sais à quel point merci !
Abdoulaye Sawadogo, ils ne savent pas ce qu'ils perdent...
Mme Zagré, Mme Sanou, Koné, Koutou, Bazié... Foncez !
Les Tanties, Martin, Marc, Elios et tout l'hôpital de jour
Les garçons et les filles de salle.

A tous les amis du Burkina

Inoussa, Seydou, Moumini pour le coin et le reste !
Ida, Flaké, Ousseni et les autres. Le quartier me manque.
Antou, Michelle,
Le grand Madou, Baya, Sidiki, Boukson, sans vous la vie serait plus triste...
Louba.... Prends soin de toi le danseur,
Abidine, parce que des rencontres comme ça, on n'en fait pas tous les jours !

A vous, les parents

Parce que quelques fois il faut aussi le dire : Merci.
Pour le chemin que vous m'avez ouvert, pour votre envie de transmettre, votre sens
du partage, votre protection,
Pour votre amour tout simplement....

A Emmanuelle, Camille et Diane

Parce que sans vous la vie ne vaudrait pas la peine d'être vécue...

A ma famille

Papy, Mayonne, Grand-père, Grand-mère, pour votre exemple
A tous, pour votre amour
A toi qui viens, à bientôt pour une chanson... ..

A vous...

A Flo, « Qui vivra, verra ! N'est-ce pas ? »

A Franck, ça y est !
Une chose est sûre, la trentaine sera joyeuse ou ne sera pas !

Aux vieux de la vieille : Adeline, Aurel, Rémi, Thomas, Piefous, Cédric, Francis,
Mickey, Florence et les autres, vous pouvez y croire cette fois-ci, j'ai fini mes
études !

A Marianne, Marie, Quentin, Samia, Boris, à notre amitié.
A Aurélie, reviens quand tu veux !
A Fouzia, Audrey et les vôtres, à Marie-France, merci pour les goûters !

A Casablanca...

A mes collègues...

A Violaine, Eric, Serge, Boubou, parce que mon quotidien, c'est vous !
A Pierre Basset, Claire, Jean-Baptiste, Cécile au plaisir de vous croiser dans un
couloir...
A l'équipe du A8 pour le bout de chemin passé ensemble, à toutes les équipes.
A Anne, merci pour ce que tu es et ce que tu m'apportes !
A Philippe, Marie Cécile, Pascal, c'est par vous que tout a commencé...
A Sylvie Gros, pour votre disponibilité et votre patience.

A tous ceux qui de près ou de loin ont donné un peu d'eux-mêmes pour que j'arrive à être ce que je suis aujourd'hui. A tous ceux à venir....

A tous ceux qui, couchés au fond d'un lit, acceptent de me faire confiance pour les aider à se relever.

SOMMAIRE

Introduction	page 16
Méthodes	page 19
Résultats	page 23
Discussion	page 34
Conclusions	page 40
Bibliographie	page 43
Annexes	page 48

INTRODUCTION

« Je suis ici grâce au traitement antirétroviral. [...] Je suis toujours en vie alors que des personnes meurent et n'ont pas mon privilège. J'achète ma vie 400 dollars par mois ! Une injustice morale d'une telle proportion que personne ne devrait le supporter. »

James Cameron, sud-africain, conférence de Durban, juillet 2000

L'extension de l'usage des thérapies antirétrovirales depuis 1996 a considérablement modifié le pronostic des personnes vivant avec le VIH (PvVIH) dans les pays industrialisés.¹ En 2003, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et ses partenaires, en parallèle du lancement des antirétroviraux génériques, proposaient le plan « 3 by 5 », c'est-à-dire le traitement de trois millions de personnes dans les pays à ressources intermédiaires ou limitées, en Afrique, Asie et Amérique du Sud, d'ici 2005.² Six ans plus tard, le nombre de personnes qui bénéficient du traitement antirétroviral (TAR) dans ces pays a été multiplié par dix pour atteindre près de 4 millions de personnes. Malgré ces réussites considérables, il faudra des progrès encore plus massifs pour avancer sur la voie de l'accès universel au traitement du VIH. Le nombre des nouvelles infections reste d'année en année supérieur à l'augmentation du nombre des personnes sous traitement antirétroviral.

Alors qu'au Nord, près de 90% des personnes éligibles au traitement sont suivies et traitées, les PvVIH vivant dans les pays du Sud ont à 42% accès au traitement. En 2010, avec l'application des nouvelles recommandations OMS, exigeant le traitement de toute personne infectée par le VIH en dessous de 350 CD4/mm³, le nombre de personnes éligibles va être doublé.³ En parallèle, dans le contexte économique critique, les bailleurs de fonds internationaux annoncent une réduction de leur participation à la lutte contre le VIH/SIDA. Le Fond Mondial de lutte contre le SIDA, la tuberculose et le paludisme, qui finance 49% des programmes mondiaux d'accès aux traitements, pour la première fois depuis sa création en 2002, annonce un déséquilibre entre la demande des pays et les fonds disponibles pour 2010.⁴

En dehors des considérations politiques, des inégalités d'accessibilité aux traitements, l'objet de cette étude est d'établir la réponse au traitement et sa réussite dans deux populations de personnes vivant avec le VIH, une, dans un pays du Nord et l'autre, dans un pays du Sud.

Le pays du Nord est la France où la prévalence du VIH est de 0,45% de la population générale, soit 140000 personnes infectées, et où le nombre de patients pris en charge augmente de 3,5% par an depuis 1997 (avènement des thérapies antirétrovirales)⁵. Le lieu du recueil des données de l'étude est le centre hospitalier de Chambéry. Troisième région

en matière de nouveaux diagnostics de séropositivité au VIH après l'Île de France et la région Provence Alpes Côte d'Azur (avec respectivement 1929, 278 et 270 diagnostics réalisés sur 6300 au total en France en 2008), la région Rhône Alpes tient la première place en matière de diagnostic au stade SIDA avec 45% des nouveaux diagnostics.⁶

Le pays du Sud représenté dans cette étude est le Burkina Faso, pays de l'Afrique de l'Ouest, peuplé d'environ 13,9 millions d'habitants, dont 46% vivent en dessous du seuil de pauvreté. Le centre participant à notre étude est l'hôpital national Yalgado Ouedraogo de Ouagadougou, capitale du pays. L'organisation nationale de prise en charge du VIH débute avec l'accès aux TAR dans les années 2000. La prévalence de l'infection est de 1,6%, soit une population de 130000 personnes, dont 80000 d'entre elles sont éligibles au traitement et 18579 sont traitées, en 2008, dont 60% dans la capitale. ⁷

L'étude réalisée est donc présentée dans les pages suivantes, ses résultats sont exposés puis discutés et enrichis par les données de la littérature, évoquant le suivi des patients sous traitement antirétroviral de première ligne.

METHODES

I. Objectif principal

L'étude réalisée a pour objectif de mettre en évidence les disparités Nord/Sud de restitution immunitaire chez des patients, naïfs, sous trithérapie antirétrovirale depuis deux ans.

II. Objectifs secondaires

Comparer les caractéristiques socio-économiques des deux populations.

Evaluer la réussite du traitement, avec comme objectif un taux de CD4 supérieur à 500 cellules/ml à deux ans.

Démasquer les facteurs pouvant influencer cette réussite.

III. Type d'étude

Etude rétrospective comparative

IV. Population d'étude

Lieux de l'étude

- Service d'infectiologie et de médecine interne du centre hospitalier de Chambéry, France
- Hôpital de jour du service de médecine interne du centre hospitalo-universitaire de Ouagadougou, Burkina Faso

Populations d'étude

Deux cohortes de deux cents patients suivis dans un des deux centres de collectes.

Les critères d'inclusion dans l'étude étaient :

- adultes \geq 18 ans
- infectés par le VIH1
- sous trithérapie antirétrovirale de première ligne (naïfs de tout traitement antérieur) conforme aux recommandations
- ayant eu au moins une consultation avec prescription du traitement antirétroviral
- quels que soient le nombre de CD4 et l'état clinique initiaux
- début du traitement après la mise en route de la trithérapie
- suivi sur au moins deux ans, en fait de 1996 à 2007 à Chambéry, de 2003 à 2007 à Ouagadougou

Le critère d'exclusion était : femme enceinte incluse ou non dans un programme PTME.

V. Recueil de données

Il a été d'abord élaboré la grille de recueil des données. Elles regroupent :

- les données socio économiques avec le sexe, l'âge, l'index de masse corporelle, la profession, le niveau d'instruction, la structure familiale et le nombre d'enfants,
- les données initiales sur la maladie : les circonstances de découverte (dépistage volontaire, manifestations cliniques, autre), le stade clinique OMS au moment du diagnostic (classification en annexes), le taux initial de CD4, ainsi que la charge virale (lorsque celle-ci était disponible), les co-infections éventuelles, la combinaison antirétrovirale instaurée,
- le suivi : les manifestations opportunistes intercurrentes, le taux de CD4 et la charge virale à six mois, un an et deux ans, l'observance, les éventuelles modifications thérapeutiques et la raison du changement, le nombre de consultations médicales pour chaque période, la participation à un programme d'éducation thérapeutique ou de soutien psychologique,
- l'issue des deux ans de suivi : les perdus de vue et les décès.

Puis les données ont été recueillies par consultation des dossiers choisis de manière aléatoire parmi les files actives de patients.

Pour les dossiers de Ouagadougou, la saisie a été réalisée sur place, lors d'un séjour du 11 au 21 octobre 2009. La liste des patients n'est disponible que sur papier, chaque nouveau patient est enregistré à la main sur un cahier et un numéro lui est alors attribué. Les dossiers sont stockés dans des armoires à tiroirs, numérotés par années et par ordre chronologique de diagnostic. Pour une sélection aléatoire des dossiers, il a été décidé arbitrairement d'en consulter un, tous les cinq dossiers. Si celui-ci ne correspondait pas aux critères d'inclusion, était retenu le dossier suivant.

Pour les dossiers de Chambéry, la saisie s'est échelonnée sur les mois de novembre et décembre 2009. Elle a été réalisée à partir d'une liste établie par le laboratoire de virologie (patients ayant bénéficié d'une charge virale depuis 1996), puis après un tirage aléatoire les dossiers étaient consultés, puis sélectionnés au niveau des archives de l'hôpital ou du service d'infectiologie.

VI. Analyse des données

Analyse descriptive

Les données socio-économiques, les types de population, les taux moyens de CD4 ont été calculés grâce au recueil de données sur tableau Excel.

Analyse comparative

La progression du nombre de lymphocytes CD4 a été choisie pour répondre à l'objectif principal. Ainsi nous avons relevé le taux de CD4 initial, à 6 mois, un an et deux ans.

La charge virale, non systématiquement réalisée au Sud, n'a pas été retenue comme critère de suivi et de succès thérapeutique.

Pour chaque temps et chaque cohorte, il a été calculé le taux moyen de CD4, la progression de ce taux moyen entre chaque temps, puis la progression moyenne durant les deux ans de suivi.

Les données ont ensuite été analysées avec l'aide du service du DIM du centre hospitalier de Chambéry.

Le but étant de démontrer s'il y avait une différence significative de restauration des CD4 entre les deux cohortes.

Nous avons réalisé un test de comparaison de moyennes, dit test de Student, permettant de croiser une variable qualitative (le taux de CD4 moyen) avec une variable qualitative (période ou cohorte).

Il faut vérifier si les variances sont égales ou inégales, avant de réaliser le test de Student. Si au test de comparaison des variances, « p » est inférieur à 0,05, on prendra le résultat pour variances inégales pour les résultats du Student, si « p » est supérieur à 0,05, alors on prendra le résultat sur des variances égales.

Pour le test de Student, si $p < 0,05$ alors les moyennes sont significativement différentes, si $p > 0,05$, elles ne sont pas significativement différentes.

Les autres données recueillies n'ont pas fait l'objet d'une étude comparative, mais uniquement descriptive.

RESULTATS

I. Caractéristiques des cohortes

Au total, 400 patients ont été inclus dans cette étude, répartis également au Nord et au Sud. Les caractéristiques sont reportées dans le tableau 1.

Le rapport homme/femme dans les deux cohortes est inversé avec un odds ratio de 0,56 au Sud et de 2 au Nord. L'âge de mise sous traitement est compris entre 18 et 61 ans au Sud, contre 13 et 73 ans au Nord, avec un âge moyen respectivement de 37 et 39 ans.

La tendance est également inversée lorsqu'on analyse le statut familial des patients, la majorité est composée de personnes mariées au Sud et principalement de personnes monogames. La polygamie existe encore au Burkina Faso, entretenue dans une certaine mesure par la religion musulmane, la polygamie traditionnelle se raréfiant, comme dans la majorité des pays africains.⁸ Au Nord, les célibataires représentent plus de la moitié des patients inclus. En dehors des chiffres dans la population générale, cette proportion s'explique par la présence de patients homosexuels (13% dans la population Nord de l'étude). Au Sud cette donnée est absente, par non-dits probablement, du fait de la véritable « chasse aux sorcières » provoquée par l'énoncé d'une homosexualité dans de nombreux pays africains.⁹

Les circonstances de découverte de la séropositivité varient selon les continents. Comme il est visible dans le tableau, les gens consultent au Sud devant des manifestations cliniques. Mais la maladie ou le décès d'un enfant ou du conjoint poussent les femmes surtout, même asymptomatiques, à réaliser une sérologie. Le dépistage volontaire prend de plus en plus de place, en particulier grâce aux campagnes de sensibilisation et en zone urbaine. Les circonstances de découverte au Nord sont plus panachées entre les manifestations cliniques et le dépistage volontaire. Parmi les autres causes énoncées, on retient un antécédent de toxicomanie intraveineuse, la découverte d'une séropositivité chez le partenaire, la découverte fortuite lors d'examens réalisés pour un autre problème de santé et le dépistage des migrants à leur arrivée en France.

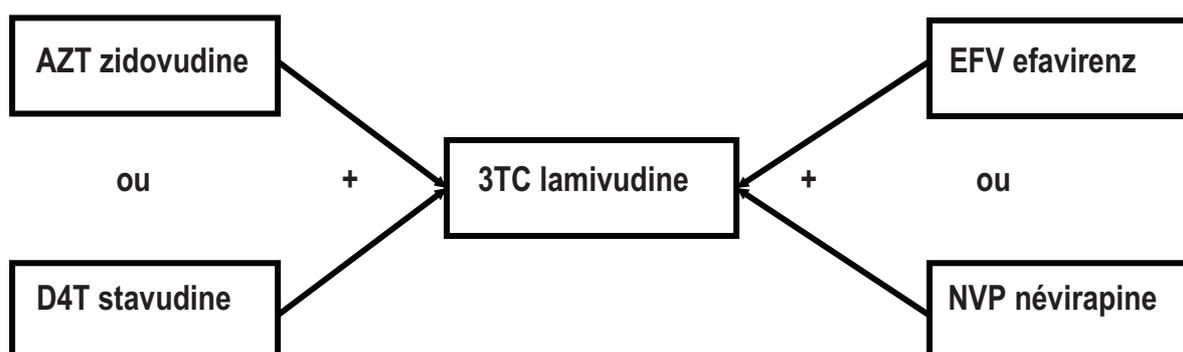
Mais les découvertes à des stades tardifs restent sur les deux continents trop importantes (41% au Nord et 60% au Sud au stade III/IV de la classification OMS).

Tableau 1 : Caractéristiques des cohortes à l'initiation du traitement ARV

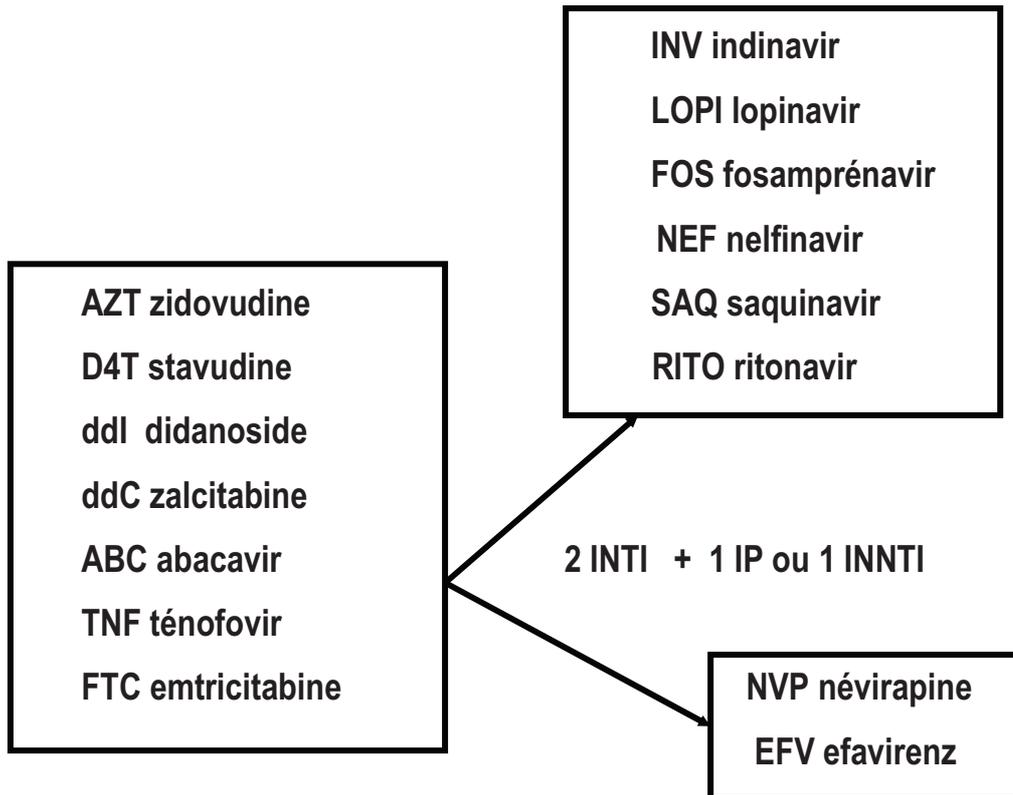
	OUAGADOUGOU	CHAMBERY
Sexe	N total = 200	N total = 200
Homme	72	134
Femme	128	66
Age moyen de mise sous TARV	37	39
Statut familial		
Marié(e)	118	71
Célibataire	44	114
Veuf + veuves	29+28	7
Divorcé(e)	9	8
Circonstances de découverte		
Dépistage volontaire	36	72
Manifestations cliniques	139	96
Autre	25	32
Stade OMS		
I/II	79	118
III/IV	121	82
Combinaison ARV		
2 INTI + 1 INNTI	192	77
2 INTI + 1 IP	8	115
3 INTI	0	6
1 INTI + 1 INNTI + 1 IP	0	2

Les combinaisons de trithérapies suivent les recommandations officielles et les disponibilités des molécules sur le terrain : deux inhibiteurs nucléotidiques de la reverse transcriptase (INTI) associés à un inhibiteur non nucléotidique de la reverse transcriptase (INNTI) représente le schéma classique dans les pays à faibles ressources. Le schéma associé à un inhibiteur de protéase (IP), majoritaire au Nord, a surtout été utilisé à Ouagadougou entre 2003 et 2004 avec l'indinavir (IDV). Les effets indésirables fréquents et sévères, en particulier au niveau rénal, ont réduit son utilisation, à la faveur du schéma sus cité. Les autres inhibiteurs de protéase (lopinavir LPV/ritonavir) sont réservés aux traitements de deuxième ligne.

Les recommandations de traitement de premières lignes jusqu'en 2009 au Sud (l'ensemble des ARV disponibles au CHU Yalgado Ouedraogo est en annexe) :^{10, 11}



Au Nord, les associations varient avec le temps. Classiquement deux INTI sont utilisés avec un INNTI ou un IP. Quelques molécules utilisées avant les années 2000 sont présentes dans cette étude (Didanosine ddl, zalcitabine ddC). Les schémas utilisés dans cette étude peuvent être représentés comme suit :



II. Suivi médical et accompagnement

A Ouagadougou

Le rythme de suivi théorique comprend un bilan clinique et biologique à chaque consultation : ⁷

- Le counselling pré et post test est réalisé souvent en amont de la première consultation médicale, par les « médiatrices ». Il s'agit de femmes le plus souvent, assistantes sociales ou formées sur le tas, ayant en charge le listing des patients, le counselling, les visites à domicile, les recherches des perdus de vue, les groupes de paroles organisés une fois par mois. Il peut s'agir également de PvVIH engagés dans le dépistage.

- Bilan initial : données socio-économiques, poids, taille, IMC (indice de masse corporelle), signes cliniques, taux de CD4 initial, hémogramme, transaminases, taux de créatinine, schéma thérapeutique instauré
- à J15 : poids, IMC, surveillance de la tolérance immédiate au traitement, en particulier bilan hépatique avec la névirapine et taux d'hémoglobine avec la zidovudine, observance
- puis tous les six mois ou plus à la demande du patient : poids, infections opportunistes récentes, effets indésirables, niveau d'observance, taux de CD4, hémogramme, glycémie, transaminases, créatinine
- la charge virale est mesurée une fois par an ou en cas d'échec immunologique.

Dans cette étude, le nombre de consultations est en moyenne de quatre la première année (dont trois consultations les six premiers mois), puis de 1,7 la deuxième année. Lorsque les patients ne présentent pas de problèmes particuliers, le renouvellement des ordonnances est effectué par les infirmiers formés à cet effet. Le bilan biologique minimal (taux de CD4, hémogramme, transaminases, créatinine, glycémie) est pris en charge, donc il est fait de manière quasi systématique. Les sérologies hépatites n'étant pas prises en charge, elles ne sont réalisées qu'en cas de signes biologiques ou même cliniques, l'étude ainsi ne met en évidence qu'un taux de 1% de coinfections avec les virus VHB et VHC, probablement sous-estimé. La charge virale n'est en fait que peu mesurée, intéressant surtout les patients pour lesquels il y a un doute sur un échec thérapeutique, par discordance entre le bon état clinique et un taux de CD4 restant bas. Selon les étapes de l'étude, elle est mesurée chez 18 à 26% des patients.

Une équipe d'infirmiers de l'hôpital de jour a mis en place un programme d'éducation thérapeutique pour le suivi de l'observance des patients sous ARV.¹² Un manque d'effectif ne permet pour l'instant que de cibler les patients en échec clinique et/ou immunologique, mais l'objectif de ce programme est de suivre tous les patients sous ARV puis tous les PvVIH de la file active de l'hôpital de jour. Dans cette étude, seuls 20% des patients sont inscrits à ce programme. On note pourtant une observance bonne, avec respectivement pour les trois temps de l'étude, 96, 87 et 94% des patients prenant correctement leur traitement à plus de 80% du temps (les perdus de vue étant exclus de ce décompte).

A Chambéry

Il est recommandé un bilan initial et de suivi plus large avec des consultations plus rapprochées, suivant les recommandations réactualisées dans un rapport tous les deux ans.⁵

Dans notre étude, les consultations sont effectivement plus nombreuses au Nord, avec une moyenne de huit consultations la première année dont quatre les six premiers mois, et quatre consultations l'année suivante.

Les patients très immunodéprimés ou qui nécessitent un soutien à l'observance, sont suivis à l'hôpital de jour avec une prise en charge pluridisciplinaire : la rencontre avec une psychologue, un programme d'éducation thérapeutique, une assistante sociale. Ils représentent ici 50% des patients. Malgré cela, on constate une observance qui n'est pas meilleure qu'au Sud avec respectivement : 86, 91 et 88% à chaque étape de l'étude, mais un chiffre de perdus de vue très bas (7% de la population initiale).

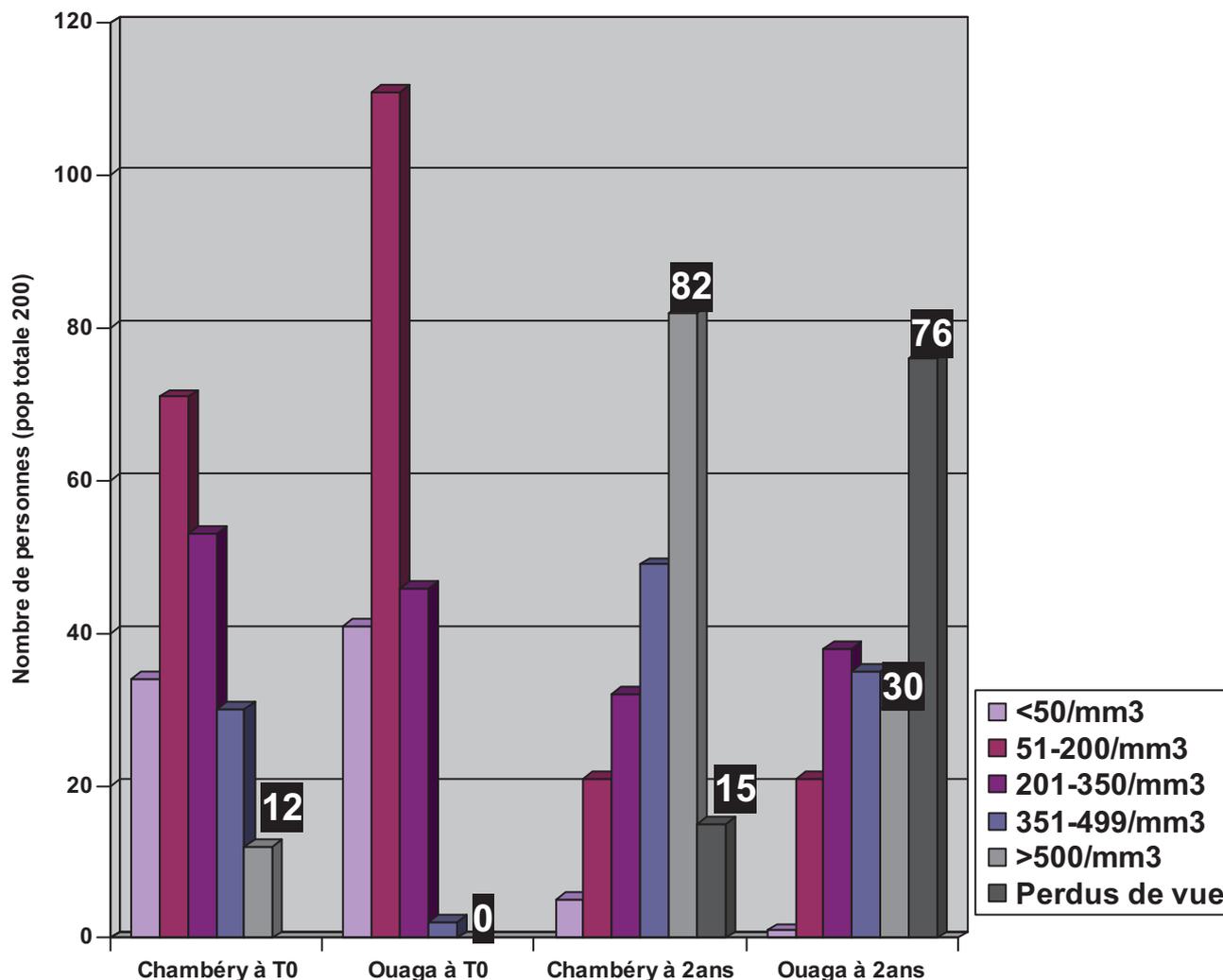
Le dépistage systématique des coinfections retrouve l'existence de 15% des patients coinfectés par le VHC et 8% par le VHB, au Nord.

III. Restitution immunitaire ou progression des CD4

Afin de répondre à l'objectif principal de cette étude, nous avons donc recueilli le taux de CD4 à l'initiation du traitement, à 6 mois, un an et deux ans.

Les populations de départ sont représentées sur le graphique 2, elles ont été réparties selon le taux de CD4, en comparaison avec la répartition après deux ans de traitement.

Graphique 2 : Répartition de la population selon le taux de CD4 à T0 et à 2 ans

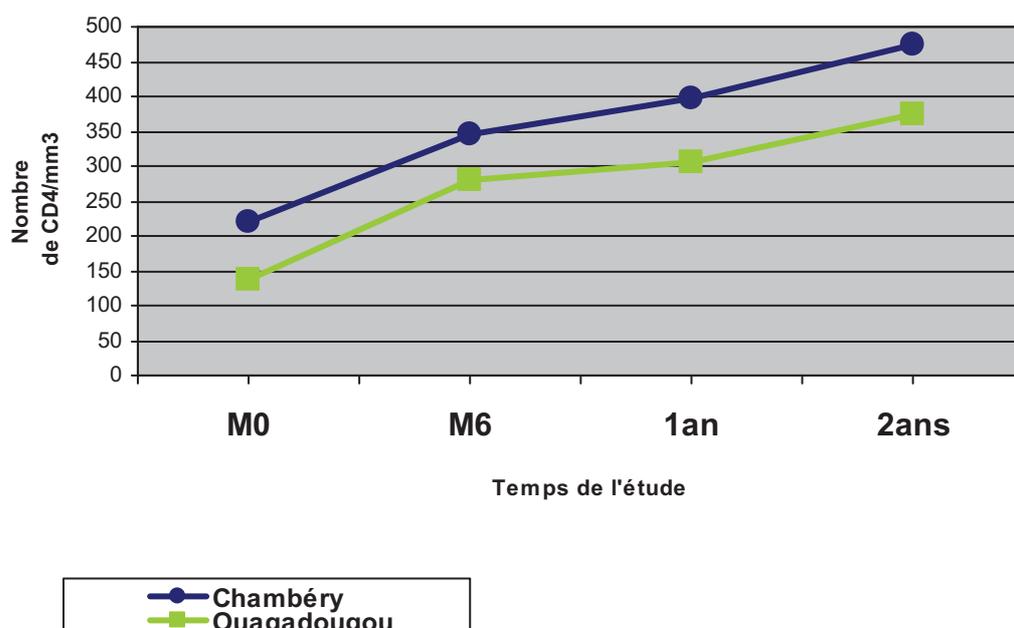


Il est important de noter la quantité encore importante de diagnostic à un stade avancé au Nord. En effet, environ 50% des patients sont à moins de 200 CD4/mm³ à l'initiation du traitement, avec un taux moyen de 220. Au Sud, la population de départ est majoritairement très immunodéprimée avec plus de 75% en dessous de 200 CD4/mm³. Le taux de CD4 moyen est là de 136.

Le nombre de perdus de vue dans la cohorte du Sud atteint 38% de la population initiale, parmi eux, seuls 18% sont répertoriés comme décédés. Cette population est en majorité composée d'hommes, immunodéprimés sévères (2/3 sont diagnostiqués au stade SIDA) et quitte la cohorte dans les six premiers mois de suivi (ils ne reviennent pas après la première consultation de mise sous traitement). Les raisons de cette sortie de cohorte ne sont pas répertoriées ici, mais seront discutées plus loin.

Au Nord, les perdus de vue sont peu nombreux (7%), essentiellement par transfert vers un autre centre de suivi ou par rupture passagère du suivi (ils reviennent après un ou deux ans d'interruption de traitement). De rares patients (3/15) sont réellement perdus de vue. Un seul décès est répertorié et imputable aux complications d'une infection à VIH non contrôlée du fait d'une inobservance répétée et de l'acquisition de résistances aux antirétroviraux multiples.

Graphique 3 : Taux moyen de CD4 en fonction du temps (à l'exclusion des perdus de vue)



Application du test de Student

Il existe pour chaque étape de l'étude une différence significative entre le taux moyen de CD4 dans chacune des cohortes ($p < 0,0001$ à T0 ; $p = 0,0020$ à M6 ; $p < 0,0001$ à A1 ; $p < 0,0001$ à A2). La progression du taux moyen de M0 à A2 est également significative dans les deux cohortes ($p < 0,0001$ au Nord et $p < 0,001$ au Sud).

On constate le parallélisme des courbes, signant la similitude du différentiel de progression. En effet, il est chiffré à +255 [-219 à 1164] au Nord et +237 [-251 à 868] au Sud. **Le test de Student appliqué à ces moyennes-là prouve une différence non significative ($p = 0,2376$).**

IV. Modifications thérapeutiques

Les modifications thérapeutiques au cours des deux ans de suivi sont fréquentes dans cette étude. Elles sont motivées le plus souvent par un échec thérapeutique ou un effet indésirable grave à un des antirétroviraux.

L'échec thérapeutique se définit au Nord par un échec virologique primaire, correspondant à la persistance d'une charge virale détectable (> 50 copies/ml), 6 mois après l'instauration du premier traitement, ou par un échec virologique secondaire, correspondant à un rebond de la charge virale à plus de 50 copies/ml après une période de succès virologique, confirmé sur deux prélèvements consécutifs.

Au Sud, du fait de la mauvaise accessibilité à la mesure de la charge virale, l'échec thérapeutique est défini par un échec clinique, correspondant à la survenue d'une nouvelle infection opportuniste ou d'une tumeur ; de la rechute d'une infection opportuniste antérieure ; de la survenue ou la rechute d'un élément classant stade III/IV OMS. Il est également défini par un échec immunologique correspondant à la chute des lymphocytes CD4 en l'absence d'une autre infection concomitante pouvant expliquer une baisse

transitoire : retour à un niveau initial ou inférieur ou une chute de plus de 50% par rapport au pic après instauration du traitement. Si une telle baisse des CD4 est le seul critère d'échec et que le patient reste asymptomatique, il faut envisager soit un contrôle du taux à un mois, soit une mesure de la charge virale. ^{13, 14}

Le changement thérapeutique peut aussi être motivé par les effets indésirables graves des antirétroviraux. Le tableau 4 expose les principaux effets médicamenteux graves rencontrés et le nombre de cas où le changement thérapeutique a été nécessaire.

La Stavudine (d4T) est, au Sud, la molécule générant le plus d'effets graves et irréversibles malgré l'arrêt du traitement. Elle reste pourtant actuellement, dans ces pays, la plus prescrite en première ligne.

Tableau 4 : Principaux effets indésirables imposant un changement thérapeutique

	CHAMBERY (nb de personnes)	OUGADOUGOU (nb de personnes)
Anémie sévère sous AZT	11	5
Neuropathie grade4 sous d4T	9	15
Réaction allergique cutanée ou hépatique à la NVP	8	5
Effets neuropsychiatriques sous EFV	14	6
Lipodystrophies sévères	36	3
Troubles rénaux sous IDV	12	0
Troubles métaboliques sous IP	4	0

DISCUSSION

I. Une disparité homme/femme

On retrouve dans notre étude plus de femmes suivies au Sud (64%) par rapport au Nord (36%). Même si cela n'influence pas la restitution immunitaire, nous tenions à en exposer les raisons, présentant ainsi des aspects particuliers de la prise en charge de l'infection à VIH dans les pays du Sud.

Cette disparité s'explique par le fait que les femmes représentent plus de 50% des personnes vivant avec le VIH dans le monde, mais l'Afrique est le seul continent où la tendance va dans le sens d'une majorité de femmes infectées avec 60% environ.¹

La différence vient de ce qu'a rebaptisé Jonathan Mann, « les groupes de vulnérabilité ».¹⁵ La vulnérabilité des femmes en Afrique face à l'infection par le VIH est favorisée d'un point de vue biologique par une plus grande transmission d'un homme infecté vers une femme que l'inverse ; par un risque accru, en particulier chez les jeunes femmes, de microtraumatismes lors de rapports violents. Les infections sexuellement transmissibles (IST), facteur de risque important, se manifestent plus tardivement chez les femmes que chez les hommes. Parallèlement, les services de soins stigmatisent plus les femmes dans le traitement des IST, car elles ont une connotation de plaisir ou de prostitution.¹⁶

D'un point de vue social, la vulnérabilité existe au sein du couple, la communication autour de la santé et de la sexualité est très limitée, les femmes pensent être plus protégées que les hommes par le biais de la fidélité, 60 à 80% des femmes mariées qui deviennent séropositives, n'ont connu que leur mari, mais la polygamie et les relations extraconjugales du mari les exposent en bout de chaîne de la transmission. Même informées, les femmes décident difficilement des conditions des rapports sexuels et l'utilisation du préservatif par la femme est vécue comme un signe de méfiance. Il persiste encore au Burkina Faso, de manière répandue et surtout en zone rurale, des pratiques traditionnelles familiales comme le lévirat (la femme d'un défunt, ainsi que ses enfants et ses biens, est confiée à un autre homme de la famille afin de ne pas perdre ses richesses) qui pourraient exposer les femmes à un risque infectieux redoublé. Dans les milieux urbains, la pression faite aux jeunes femmes de se mettre à l'abri au niveau matériel, pousse les comportements aux prises de risque sexuelles.

Cette vulnérabilité s'inverse en aval de l'infection, augmentant le nombre de femmes inscrites dans les files actives de traitement. Et cela semble être actuellement l'argument majeur de cette prédominance féminine. Les femmes ont également recours à la prévention quasi systématique lors des consultations pré et post natales. Elles ont souvent un regain de volonté pour éviter la transmission à leurs enfants ou par peur de les voir orphelins si elles aussi sont malades.^{15, 16} Les hommes consultent peu, surtout lorsqu'ils sont malades. Souvent informés, et diagnostiqués parfois, de leur séropositivité, ils n'accèdent pas au système de soin par peur de la stigmatisation et leur maladie voire leur décès même pousse les femmes à consulter pour faire le test de dépistage. Dans notre étude, les femmes sont largement majoritaires dans la population des veufs (28 sur 29).

II. De nombreux perdus de vue et des décès sous-évalués

La perte de vue est une issue fréquente des programmes de traitement dans les pays du Sud. Dans notre étude, le pourcentage de perdus de vue (PdV) est nettement supérieur à Ouagadougou (38%) qu'à Chambéry (7,5%). Le taux au Sud est légèrement en dessous des données de la littérature qui retrouvent 40 à 50% de PdV dans les files actives des programmes de suivi.^{17, 18, 19} La majorité des PdV sort des programmes dans les premiers mois de suivi (4 à 8 mois selon la littérature). Ici, 60% quittent l'étude dans les six premiers mois. Cette large proportion de perdus de vue est un biais potentiel à notre étude, par absence de chiffres de restitution immunitaire dans cette population.

Parmi les facteurs de risque de sortie de programme, on retrouve : le sexe masculin, un âge avancé, une immunodépression sévère, un contexte familial fragile, l'inexistence d'un moyen de transport (« pédaler diminue le risque de rupture », le taxi ou le bus représentant un coût supplémentaire).²⁰ On retrouve dans notre étude plus de 40% des hommes quittant le programme contre 30% des femmes et deux tiers d'entre eux étaient au stade III/IV à l'initiation du traitement. Les causes de perte de vue sont : le transfert vers un autre de

centre de suivi, des problèmes financiers causés par le patient au reste de sa famille, la détérioration de l'état de santé et les problèmes de stigmatisation.

Dans notre étude seulement 18% des PdV sont répertoriés comme décédés, il semble que ce chiffre soit sous évalué, car par relance des PdV, grâce à des appels téléphoniques, des visites à domicile ou à travers un réseau social, Brinkhof et coll. répertorient 40 à 50% de décédés.²¹ Le biais pour cette étude vient également du recrutement. Le recueil ayant été réalisé à l'hôpital de jour, il manque tous les dossiers des patients qui décèdent en hospitalisation. Ce taux important dans les cohortes africaines est dû à une prise en charge tardive et un manque de dépistage des infections opportunistes à la mise sous traitement. En effet, les causes de décès sont étudiées à plusieurs reprises, dans des cohortes urbaines africaines, au Sénégal et en Afrique sub-saharienne. Elles mettent en évidence que les principales causes de décès (80%) sont l'immunodépression sévère avec le syndrome de reconstitution immune, les infections opportunistes, en particulier celles du système nerveux central et la tuberculose. Les autres causes sont la toxicité liée aux antirétroviraux (ARV) et d'autres causes médicales non liées au VIH, mais elles sont responsables des rares décès tardifs.^{22, 23, 24}

Ainsi, l'étude des perdus de vue est indispensable afin de mieux répondre à la question posée dans cette étude. L'amélioration de la prise en charge pourrait passer par la relance de ces derniers, l'intensification du suivi initial afin de diagnostiquer les problèmes précoces d'observance et l'émergence des infections opportunistes sous traitement.

III. Vers une restitution immunitaire équivalente

L'étude démontre, à l'exception des perdus de vue, la différence non significative de progression du taux moyen de CD4 au Nord et au Sud. Mais le succès thérapeutique, ici

défini par un taux de CD4 supérieur à 500/mm³ après deux ans de traitement, reste plus élevé au Nord (41% contre 15% au Sud).

Le succès du traitement passe par une introduction précoce. Fin 2009, l'OMS a modifié les recommandations pour le traitement des adultes infectés par le virus du VIH/SIDA, avec une instauration chez tous les patients ayant moins de 350 CD4/mm³ (depuis la révision de 2006, le traitement était instauré chez tout patient symptomatique ou avec moins de 200 CD4/mm³). On baisse ainsi la morbidité (16% de tuberculose en moins), la mortalité (33%) et la transmission du virus (80% des nouvelles transmissions sont dues aux personnes avec un taux de CD4 inférieurs à 350/mm³).²⁵ Au Nord, les dernières études vont même plus loin et démontrent que l'initiation d'un TAR suivant les recommandations actuelles (dès que les CD4 sont inférieurs à 350/mm³) augmente de 28% le risque de SIDA et de décès par rapport à une instauration plus précoce comprise entre 350 et 500 CD4/mm³.^{26, 27}

On glisse d'une notion de thérapeutique à une notion de prévention et un traitement comme moyen de contrôler l'épidémie à l'heure où les autres systèmes de prévention se heurtent à certaines limites, notamment parce que les comportements sexuels sont très difficiles à modifier. Ainsi par un TAR efficace, on diminue la charge virale et donc le taux de transmission.

Le succès du traitement passe également par un suivi biologique de qualité. L'objectif majeur dans un contexte où l'accès au traitement de deuxième ligne reste difficile et coûteux, est de prévenir l'échec virologique. Il est nécessaire pour cela d'avoir recours au taux de CD4. A Ouagadougou, cette mesure est maintenant réalisée systématiquement avant la mise sous traitement et dans le suivi. Mais dans notre étude, malgré un niveau d'observance élevé dans l'ensemble (92% en moyenne), le diagnostic d'échec, du fait de la non systématisation de la mesure de la charge virale, reste flou. Un progrès dans l'équipement de laboratoire est à fournir. En effet, en France, il existe 4300 laboratoires polyvalents pour 65 millions d'habitants, contre 54 équipements pour CD4 (soit 56% des districts couverts) et 11 équipements pour charge virale (soit 10% de couverture) pour 13,9 millions d'habitants au Burkina (voir la carte des répartitions en annexes).

Une étude en Afrique australe montre un taux d'échec à six mois de 25%. Elle expose comme facteurs associés à l'échec : le sexe masculin, un âge inférieur à 35 ans, le fait de

ne pas être naïf pour les ARV, un niveau d'adhérence inférieur à 90%, une baisse des CD4 en dessous du taux initial. Une charge virale supérieure à 100000 copies/ml était un facteur de risque d'échec virologique à 6 mois. Le taux de CD4 n'est pas un facteur de risque significatif de l'échec virologique à six mois mais l'augmentation des CD4 entre six et douze mois était moins importante chez les patients en échec virologique. Le suivi de l'adhérence est aussi discriminant pour la détection de l'échec virologique que le suivi des CD4.^{28, 29, 30}

L'utilité de la mesure de la charge virale, par rapport au taux de CD4, s'est peu à peu imposée comme un enjeu majeur de meilleure prise en charge dans les pays à faibles ressources. Mais le coût très élevé, l'exigence d'un équipement technique et de compétences propres rappellent la problématique posée par l'accès au traitement : un outil indispensable, répandu au Nord et inaccessible au Sud.³¹

Enfin, le succès thérapeutique est assez indépendant de la combinaison antirétrovirale de première ligne, par peu de différence d'efficacité entre l'association de deux inhibiteurs nucléosidiques avec soit un inhibiteur non nucléosidique, soit un inhibiteur de protéase.³²

Mais se pose le problème de la toxicité des ARV. Prenons pour exemple la stavudine qui est une molécule générant des neuropathies invalidantes et une toxicité mitochondriale, parfois sévère. Depuis les révisions de 2006, il est conseillé de limiter son emploi dans les premières lignes. En 2009, devant l'utilisation encore répandue, les recommandations se durcissent avec la préconisation de l'arrêt de son utilisation. Cette toxicité entraîne à plus long terme, une perte d'adhérence au traitement et un risque d'échec thérapeutique.^{35, 36, 37}

Les acteurs de santé du Sud se posent tout de même la question de la faisabilité d'une telle mesure dans des pays où les deuxièmes lignes disponibles restent les alternatives de première ligne et une réelle deuxième ligne très peu accessible tant par le nombre que par le coût.^{38, 39}

CONCLUSIONS

Thèse soutenue par Maud CLEMENT, le 1^{er} juillet 2010

Titre : Etude comparative de la restitution immunitaire sous traitement antirétroviral de première ligne entre un pays du Nord et un pays du Sud

L'extension de l'usage des thérapies antirétrovirales a considérablement modifié le pronostic des personnes vivant avec le VIH dans les pays industrialisés. Dans les pays à ressources moyennes ou limitées en Afrique, Asie et Amérique du Sud, où vivent 90% des personnes concernées par la maladie, l'accès au traitement s'est nettement amélioré, mais n'est toujours pas adapté aux besoins des malades.

Ce travail a eu pour objectif de mettre en évidence d'éventuelles disparités Nord/Sud de restitution immunitaire chez des patients naïfs, sous trithérapie antirétrovirale depuis deux ans, en comparant deux cohortes de deux cents patients, à Ouagadougou au Burkina Faso et à Chambéry en France.

Le critère de suivi et de succès thérapeutique choisi a été, par manque de disponibilité de la charge virale au Sud, le taux de lymphocytes CD4, recueilli au moment de la mise sous traitement et son évolution à 6 mois, un an et deux ans.

Le taux initial de CD4 est plus bas au Sud, avec une moyenne de 136 CD4/mm³ à Ouagadougou et 220 CD4/mm³ à Chambéry. Les consultations de suivi tant médical que d'éducation thérapeutique, améliorant l'adhérence au traitement et donc l'observance sont plus fréquentes au Nord.

Le succès thérapeutique, défini ici comme un taux de CD4 supérieur à 500/mm³ après deux ans de traitement est significativement plus élevé au Nord (41% versus 15% au Sud) alors que la pente de récupération de CD4 est similaire. Et cela, malgré les différences socio économiques, le dépistage plus tardif et les modalités de suivi, et, indépendamment de la combinaison d'antirétroviraux.

Le taux de perdus de vue dans la cohorte du Sud est de 36% sur les deux ans de suivi, ce qui rejoint les données de la littérature, mais les décès parmi ces perdus de vue sont

potentiellement sous évalués (14% dans cette étude contre 40% en moyenne dans la littérature), par manque de données.

Le succès thérapeutique plus faible au Sud et le nombre de perdus de vue, en partie liés au décès, sont favorisés par une initiation tardive du traitement.

Par ailleurs, la nécessité d'un suivi par charge virale plus systématique permet de mieux appréhender l'échec thérapeutique et donc la mise sous traitement de deuxième ligne, qui reste encore de disponibilité et d'accessibilité financière compliquée dans les pays à faibles ressources.

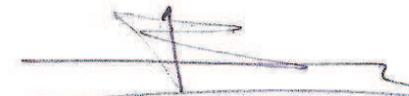
Malgré les progrès considérables accomplis ces quinze dernières années dans le traitement de l'infection VIH/SIDA, les cas de SIDA et les nouvelles infections sont encore nombreux au Nord et le fossé Nord/Sud est toujours présent.

Les nouvelles recommandations OMS pour la prise en charge des PvVIH au Sud, proposant de traiter tous les patients ayant des CD4 inférieurs à 350/mm³, dont l'intérêt d'une application rapide est largement démontré par notre étude, sont un grand pas pour la réduction de ce fossé. Mais à quel prix ? Les organisations internationales sont-elles prêtes à supporter le financement de ces applications ? Dans quelles mesures les gouvernements du Sud vont-ils s'engager à les respecter ?

Dans le même temps, la recherche au Nord s'oriente vers un traitement encore plus précoce, en dessous de 500 CD4/mm³, il semble alors que l'accès universel au soin et l'équité Nord/Sud reste encore un challenge pour demain.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

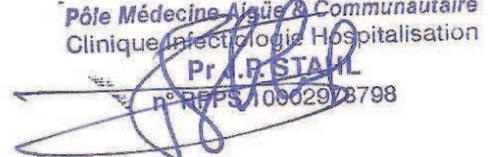
Grenoble, le 14 juin 2010



Monsieur le Professeur Bernard SELE
Doyen de la Faculté de Médecine



CHU de Grenoble
Pôle Médecine Aiguë & Communautaire
Clinique Infectiologie Hospitalisation
Pr. J.P. STAHL
n° REPS 10002928798



Monsieur le Professeur Jean Paul STAHL
Président du Jury

BIBLIOGRAPHIE

1. ONUSIDA. **Rapport sur l'épidémie mondiale du SIDA**, 2008
2. Kim JY, Ammann A. **Is the « 3By5 » Initiative the Best Approach to Tackling the HIV Pandemic ?** *PloS Med* 1(2):e37, 97-100
3. OMS. **Recommandations rapides: thérapies antirétrovirales pour l'infection à VIH chez l'adulte et l'adolescent**. *Novembre 2009*
4. Kerouedan D. **Enjeux politiques de l'évaluation du Fonds mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme**. *Med Trop* 2010 ; 70 :19-27
5. Rapport Yeni 2008. **Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Recommandations du groupe d'experts**. *Médecine-Sciences, Flammarion*
6. INVES. **Surveillance du VIH/SIDA en France**. *Unité VIH/Sida-IST-VHC, septembre 2009*
7. CNLS. **Rapport sur l'infection à VIH/SIDA au Burkina Faso**. *Centre National de Lutte contre le Sida, Ouagadougou, 2008*
8. Desclaux A. **Dix ans de recherches en sciences sociales sur le SIDA au Burkina Faso**. *Cahiers Santé* 1997 ; 7 : 127-134
9. Awondo P. **Trajectoires homosexuelles et migration transnationale : expériences de camerounais en couple avec des français à Paris**. *Transports amoureux. Diasporas : histoire et sociétés* (15), 2008 ; 37-51
10. OMS. **Thérapies antirétrovirales pour l'infection à VIH chez les adultes et adolescents dans les pays à ressources limitées: vers un accès universel**. *Révisions OMS 2006*
11. Eholié SP, Girard PM. **Mémento thérapeutique du VIH/SIDA en Afrique**. 2009
12. ANRS. **Accès décentralisé au traitement du VIH/sida. Evaluation de l'expérience camerounaise**. *ANRS, Collection Sciences sociales et sida, 2010*
13. Mocroft A, Phillips AN, Gatell J et al. **Normalisation of CD4 counts in patients with HIV-1 infection and maximum virological suppression who are taking combination antiretroviral therapy: an observational cohort study**. *Lancet* 2007; 370:407-13
14. Deeks S, Barbour J, Grant R et al. **Duration and predictors of CD4 T-cell gains in patients who continue combination therapy despite detectable plasma viremia**. *AIDS* 2002; 16:201-209

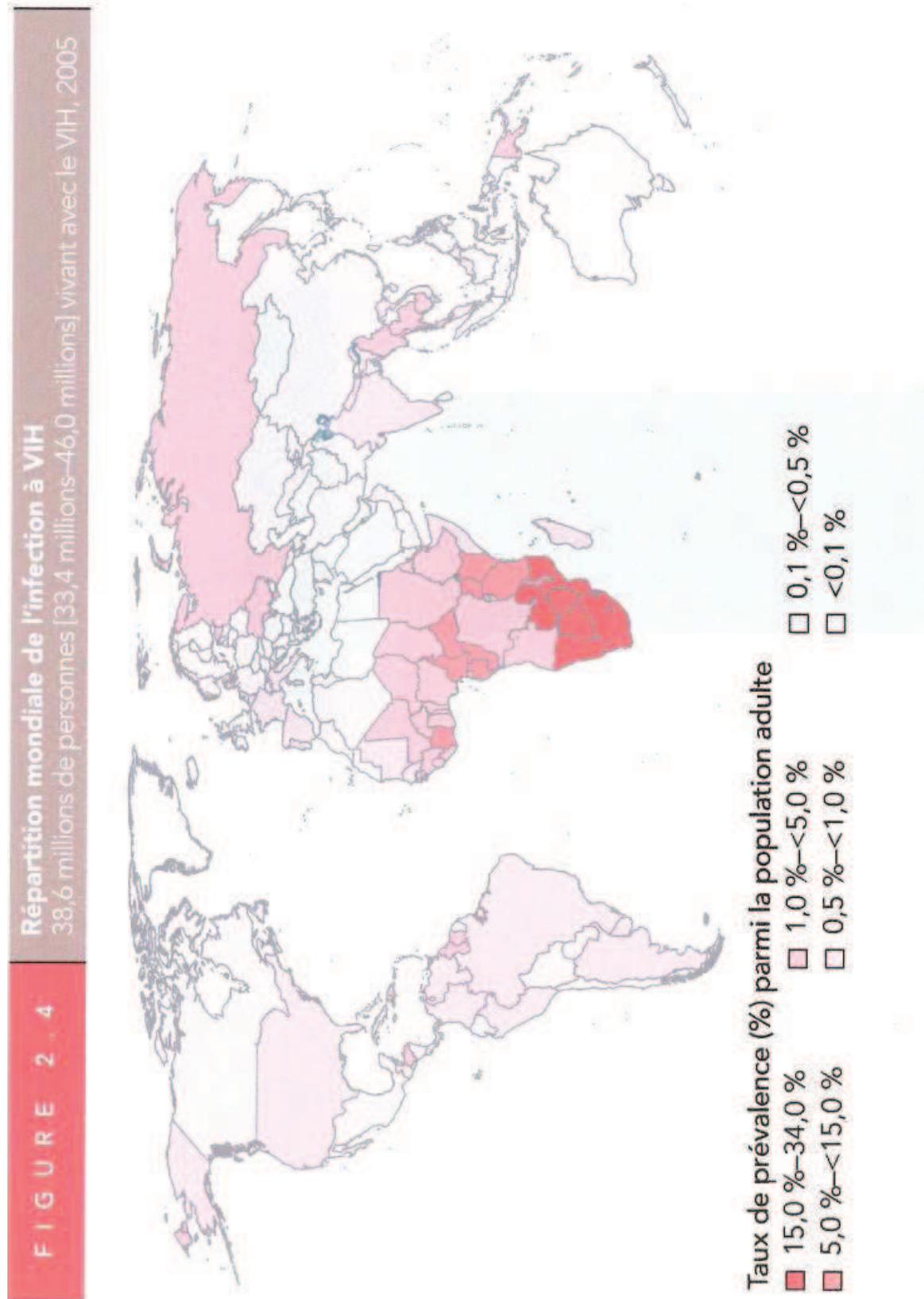
15. Delaunay K. **Des groupes à risque à la vulnérabilité des populations africaines, discours sur une pandémie.** *Le sida des autres. Autrepart (12), 1999 ; 37-51*
16. Benoist J, Desclaux A. **Anthropologie et sida : bilan et perspectives.** Paris : Karthala, 1996 ; 381p.
17. Brinkhof MWG, Boule A, Weigel R, Messou E, Mathers C, et al. **Mortality of HIV-Infected Patients Starting Antiretroviral Therapy in Sub-Saharan Africa : Comparison with HIV-Unrelated Mortality.** *Plos Med* 6(4): e1000066. doi:10.1371/journal.pmed.1000066
18. Brinkhof MWG, Pujades-Rodriguez M, Egger M. **Mortality of Patients Lost to Follow-Up in Antiretroviral Treatment Programmes in Resource-Limited Settings: Systematic Review and Meta-Analysis.** *PloS ONE* 4(6): e5790. doi: 10.1371/journal.pone.0005790
19. The Antiretroviral Therapy in Lower Income Countries (ART-LINC) Collaboration and ART Cohort Collaboration (ART-CC) groups. **Mortality of HIV-1-infected patients in the first year of antiretroviral therapy: comparison between low-income and high-income countries.** *Lancet* 2006; 367:817-24
20. Rankin WW, Brennan S, Schell E, Laviwa J, Rankin SH. **The Stigma of Being HIV-positive in Africa.** *PloS Med* 2(8):702-704
21. Brinkhof MWG, Dabis F, Myer L, Bangsberg DR, Boule A et al. For the ART-LINC of leDEA. **Early loss of HIV-infected patients on potent antiretroviral therapy programmes in lower-income countries.** *Bulletin of the World Health Organization, July 2008, 86(7), 559-67*
22. Castelnuovo B, Manabe YC, Kiragga A, Kanya M, Easterbrook P and Kambugu A. **Cause-specific Mortality and The Contribution of Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in the First 3 Years after Antiretroviral Therapy Initiation in an Urban African Cohort.** *Clinical Infectious Diseases* 2009; 49:965-72
23. De Beaudrap P, Etard JF, Ecochard R, Diouf A, Dieng AB, Cilote V et al. **Change over time Mortality Predictors after HAART Initiation in a Senegalese Cohort.** *Eur J Epidemiol (2008) 23:227-234*

24. Lawn SD, Harries AD, Anglaret X, Myer L, Wood R. **Early mortality among adults accessing antiretroviral treatment programmes in Sub-Saharan Africa.** *AIDS* 2008, 22:1897-1908
25. TEMPRANO – ANRS 12136 trial. **Bénéfices et risques du traitement ARV précoce et prévention par INH chez des adultes infectés par le VIH ayant entre 250 et 500 CD4/mm³ : à Abidjan, Côte d'Ivoire.** *Etat d'avancement, INSERM, Unité 897, Programme PAC-CI, Abidjan, Côte d'Ivoire*
26. Sterne J *et al.* **Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1 infected patients : a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies.** *The LANCET* 2009; Vol 373: 1352-63
27. Granich MR *et al.* **Universal voluntary HIV testing with immediate antiretroviral therapy as a strategy for elimination of HIV transmission : a mathematic model.** *Lancet*, 2009; 373: 48-57
28. Faucher JF, Challier B, Chirouze C, Drobacheff C, *et al.* **Facteurs prédictifs de la réponse virologique à un premier traitement antirétroviral.** *Presse Med* 2004 ; 33 : 310-15
29. Seyler C. **Suivi de l'observance pour anticiper l'échec virologique en Afrique.** *Transcriptase n°140*, 2009
30. Grimaldi A. **L'observance : le défi de la maladie chronique.** *La Revue de Médecine Interne*, 10/2009 ; 76-79
31. Eboko F. **Logiques et contradictions internationales dans le champ du sida au Cameroun.** *Le sida des autres. Autrepart* (12), 1999 ; 123-140
32. Dunning J, Nelson M. **Novel strategies to treat antiretroviral-naive HIV-infected patients.** *Journal of antimicrobial Chemotherapy* (2009) 64, 674-679
33. Milind YN, Smrati B. **Antiretroviral Therapy: Toxicity and Adherence.** *JAPI*. May 2009, 57 : 375-76
34. Pearson CR, Micek MA, Pfeiffer J, Montoya P, Matediane E *et al.* **One Year After ART Initiation Psychosocial Factors Associated with Stigma Among HIV-Positive Mozambicans.** *AIDS Bahev* (2009) 13:1189-1196

35. Lazo M, Gange SJ, Wilson TE et al. **Patterns and predictors of changes in adherence to highly active antiretroviral therapy: longitudinal study of men and women.** *Clin Infect Dis* 2007; 45:1377-83
36. Podsadecki T, Vrijens B, Tousset E et al. **Decrease adherence to antiretroviral therapy observed prior to transient human immunodeficiency virus type 1 viremia.** *J Infect Dis* 2007; 196:1773-85
37. The Antiretroviral Therapy (ART) Cohort Collaboration. **Prognosis of HIV-1-infected patients up to 5 years after initiation of HAART: collaborative analysis of prospective studies.** *AIDS* 2007; 21:1185-1197
38. Bartlett JA, Shao JF. **Successes, challenges, and limitations of current antiretroviral therapy in low-income and middle-income countries.** *Lancet Infect Dis* 2009; 9:637-649
39. Fay C. **Risque, enjeux et partenaires de la lutte internationale contre le sida.** *Le sida des autres. Autrepart* (12), 1999 ; 5-17

ANNEXES

Répartition mondiale de l'infection à VIH : OMS 2008

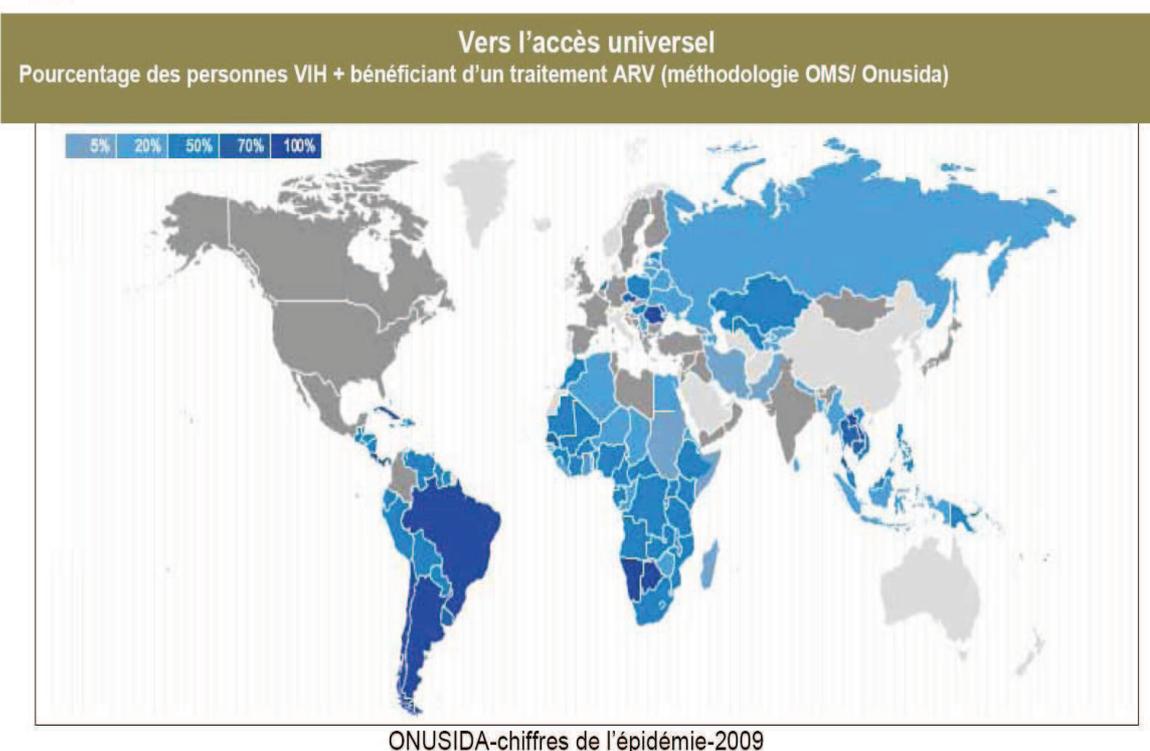


Accessibilité au traitement antirétroviral

Couverture de la thérapie antirétrovirale (TAR), 2008

Région géographique	Personnes bénéficiant d'une TAR, déc. 2008	Personnes nécessitant une TAR, 2008	Couverture TAR, déc. 2008	Personnes bénéficiant d'une TAR, déc. 2007	Personnes nécessitant une TAR, 2007	Couverture TAR, déc. 2007
Afrique subsaharienne	2,9 millions	6,7 millions	44%	2,1 millions	6,4 millions	33%
Amérique latine et Caraïbes	445 000	820 000	54%	390 000	770 000	50%
Asie de l'Est, du Sud et du Sud-Est	565 000	1,5 million	37%	420 000	1,5 million	29%
Europe, Asie centrale	85 000	370 000	23%	54 000	340 000	16%
Moyen-Orient, Afrique du Nord	10 000	68 000	14%	7000	63 000	11%
Total	4 millions	9.5 millions	42%	2,97 millions	9 millions	33%

Source : *Towards universal access: scaling up priority HIV/AIDS interventions in the health sector: progress report 2009*, OMS/ONUSIDA/UNICEF, septembre 2009.



Liste des ARV disponibles sur le CHU Yalgado Ouédraogo en 2009

MEDICAMENTS ARV DISPONIBLES AU CHU YO (2009)

DCI	ABREVIATION	NOMS COMMERCIAUX
Inhibiteurs Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse (INTI)		
Zidovudine	AZT ou ZDV	Rétrovir [®] , Zidovir [®]
Lamivudine	3TC	EpiVir [®] , lamivir [®] , Avolam [®]
Zidovudine/Lamivudine	AZT/3TC	Combivir [®] , Duovir [®] , Zidolam [®]
Stavudine	D4T	Zérit [®] , Stavir [®]
Stavudine/Lamivudine	D4T/3TC	Coviro-LS [®] , Lami-S [®]
Didanosine	DDI	Videx [®]
Abacavir	ABC	Ziagen [®]
Ténofovir (<i>nucléotidique</i>)	TDF	Viread ^R
Inhibiteurs Non Nucléosidiques de la transcriptase Inverse (INNTI)		
Efavirenz	EFV	Stocrin [®] , Aviranz [®] , Sustiva [®] , Efavir [®]
Névirapine	NVP	Viramune [®] , Névimune [®]
Inhibiteurs de la Protéase (IP)		
Indinavir	IDV	Crixivan [®] , Indivan [®]
Ritonavir	RTV	Norvir [®]
Lopinavir/Ritonavir	LPV/r	Aluvia [®] , Kaletra [®]
Associations (combinaisons) fixes de 3 molécules ARV		
Stavudine/Lamivudine/Névirapine	D4T/3TC/NVP	Trionune [®] , Névilast [®]
Ténofovir/Emtricitabine/Efavirenz	TDF/FTC/EFV	Atripla [®]

Classification OMS

Cette classification définit quatre stades cliniques :

Stade clinique 1

- Asymptomatique
- Lymphadénopathie persistante

Stade clinique 2

- Perte de poids modérée inexpliquée : <10% du poids prédit
- Infections des voies respiratoires récurrentes : sinusites, angines, otites moyennes, pharyngites
- Zona au cours des 5 dernières années
- Manifestations cutanéomuqueuses mineures : chéilite angulaire, ulcérations buccales récidivantes, éruptions papulaires prurigineuses, dermatite séborrhéique, onychomycose

Stade clinique 3

- Perte de poids sévère inexpliquée : >10% du poids prédit
- Diarrhée chronique inexpliquée de durée > 1 mois
- Fièvre persistante inexpliquée (> 37.6° C intermittente ou constante, de durée > 1 mois)
- Candidose orale persistante
- Leucoplasie chevelue buccale
- Tuberculose pulmonaire, dans l'année précédente
- Infections bactériennes sévères : pneumonie, pyomyosite, ostéomyélite, arthrite, méningite ou bactériémie
- Stomatite, gingivite ou périodontite aiguë ulcéralive nécrosante
- Anémie inexpliquée (< 8 g/dl), neutropénie inexpliquée (< 0.5 x 10⁹/l), ou thrombopénie chronique (< 50 10⁹/l)

Stade clinique 4 :

- Syndrome cachectique VIH
- Pneumonie à *Pneumocystis spp*
- Pneumonie bactérienne sévère récidivante
- Infection chronique à *Herpes simplex*, quelqu'en soit le site
- Candidose oesophagienne ou des voies respiratoires inférieures
- Tuberculose extra pulmonaire
- Sarcome de Kaposi
- Infection à cytomégalovirus
- Toxoplasmose cérébrale
- Encéphalopathie à VIH
- Cryptococcose extra pulmonaire, y compris la méningite
- Infection mycobactérienne non tuberculeuse disséminée
- Leucoencéphalopathie progressive multifocale
- Cryptosporidiose chronique, avec diarrhée
- Isosporidiose chronique
- Mycose disséminée, coccidiomycose ou histoplasmosis
- Bactériémie récidivante à *Salmonella non typhi*
- Lymphome (cérébral ou à cellules B ou non Hodgkinien) ou autres tumeurs solides non associées au VIH
- Carcinome cervical invasif
- Leishmaniose atypique disséminée
- Néphropathie ou cardiomyopathie symptomatique associée au VIH

Test de Student ou comparaison de moyennes

Le Système SAS

The TTEST Procedure

Statistiques

Variable	Cohorte	Nb	de la limite de conf. inférieure	Moyenne	Moyenne
A2_M0	Chambéry	189		224.85	257.02
A2_M0	Ouagadougou	125		198.59	230.06
A2_M0	Diff (1-2)			-20	26.952

Statistiques

Variable	Cohorte	de la limite de conf. supérieure	Moyenne	de la limite de conf. inférieure	Écart-type
A2_M0	Chambéry		289.18		203.61
A2_M0	Ouagadougou		261.54		158.15
A2_M0	Diff (1-2)		73.902		191.93

Statistiques

Variable	Cohorte	Limite de conf. sup. Écart-type	Err. std	Minimum	Maximum
A2_M0	Chambéry	249.36	16.305	-219	1166
A2_M0	Ouagadougou	203.05	15.902	-169	868
A2_M0	Diff (1-2)	224.6	23.862		

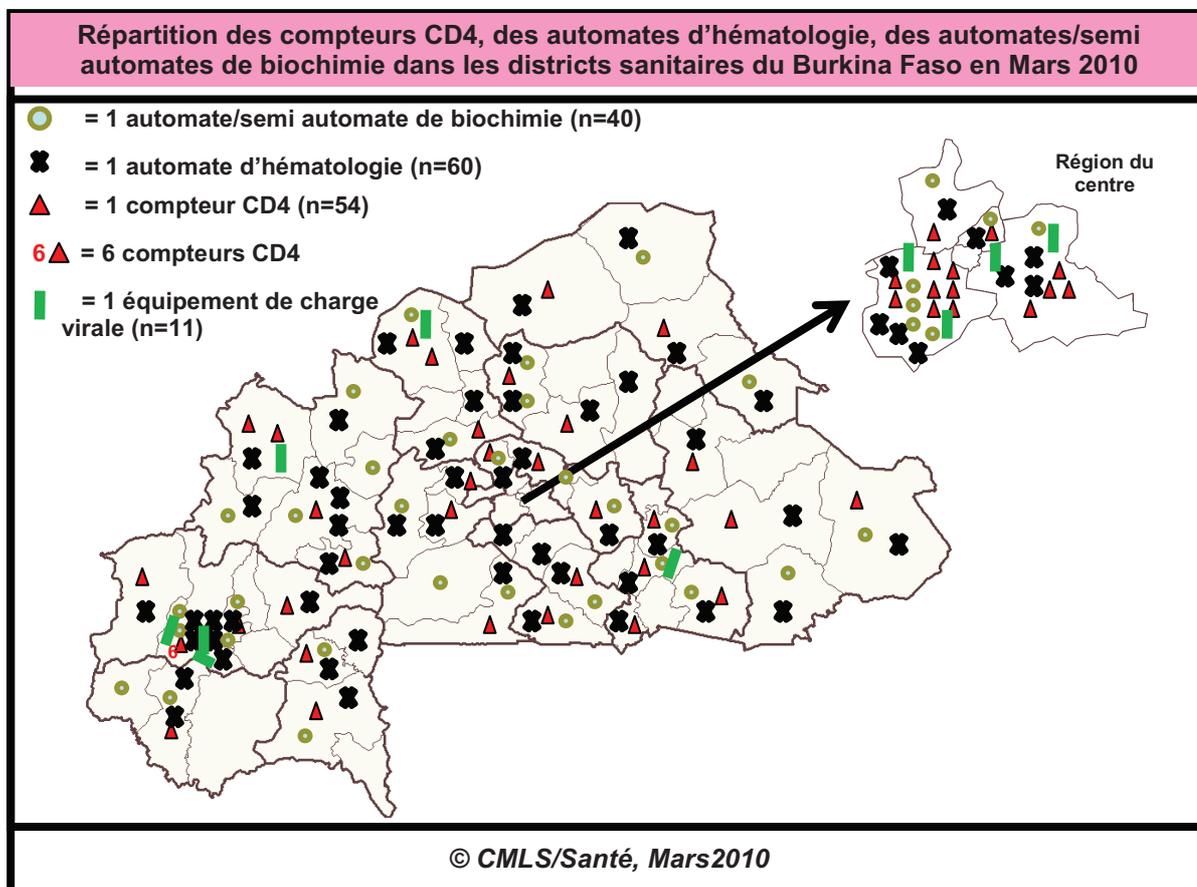
Tests de Student

Variable	Méthode	Variances	DF	valeur du test t	Pr > t
A2_M0	Pooled	Equal	312	1.13	0.2596
A2_M0	Satterthwaite	Unequal	302	1.18	0.2376

Égalité des variances

Variable	Méthode	Degrés de liberté num.	Degrés de liberté de dens.	F	Valeur Pr > F
A2_M0	Folded F	188	124	1.59	0.0058

Répartition des dispositifs de laboratoire au Burkina Faso



Et pour finir, si vous l'acceptez

Serment d'Hippocrate (adaptation)

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail.

Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueuse et reconnaissante envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.