

THÈSE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par
M. Alexandre SEROUX

Présentée et soutenue publiquement le 30 janvier 2012

Recommandations de prise en charge du virus de l'immunodéficience humaine
dans les hémisphères Nord et Sud : expérience partagée France - Bénin

Président du jury : **Mme Françoise BALLEREAU**, Professeur de Pharmacie clinique et de
Santé publique, Faculté de Pharmacie de Nantes

Directeur de thèse : **Mme Virginie FERRE**, Professeur de Virologie,
Faculté de Pharmacie de Nantes

Membre du jury : **Mme Clotilde ALLAVENA**, Médecin au Service de maladies infectieuses,
Centre hospitalier universitaire de Nantes

Table des matières

<i>Liste des tableaux</i>	6
<i>Liste des figures et des photographies</i>	7
<i>Liste des abréviations</i>	8
INTRODUCTION	10
PARTIE I Généralités et rappels bibliographiques	12
1 L'infection par le virus de l'immunodéficience humaine	13
1.1 Caractéristiques principales du virus	13
1.2 Cycle de réplication	13
1.3 Pouvoir pathogène et modes de transmission	14
1.4 Diagnostic virologique	15
2 Traitements disponibles	17
2.1 Objectifs communs	17
2.2 Caractéristiques pharmacologiques	17
2.2.1 Cinq classes	17
2.2.2 Transport dans l'organisme et interactions médicamenteuses.....	18
3 Recommandations	21
3.1 Supports	21
3.2 Des arguments nouveaux pour débiter le traitement antirétroviral	21
3.2.1 Patients symptomatiques et asymptomatiques avec $CD4 \leq 350/mm^3$	22
3.2.2 Changement marquant en France : élargissement des indications	23
3.2.3 Vers une amélioration en France pour les patients avec $CD4 > 500/mm^3$	23
3.3 Trithérapie de première ligne	25
3.3.1 En France	25
3.3.2 Selon l'Organisation Mondiale de la Santé.....	27
3.3.3 Cas particuliers des co-infections	27
3.4 Traitement antirétroviral de deuxième intention	30
3.5 À quand les troisièmes lignes d'antirétroviraux ?	30
3.6 Femmes enceintes infectées	31
3.6.1 La prévention de la transmission mère - enfant.....	31
3.6.2 Femmes enceintes ayant besoin d'un traitement pour leur propre santé.....	32

3.6.3 Prophylaxie dans les autres cas	33
3.6.4 Quelles molécules choisir en France ?.....	34
3.7 Nouveau - nés d'une mère infectée : suite de la prévention de la transmission	36
3.7.1 Nourrissons de femmes ayant besoin d'un traitement antirétroviral pour leur propre santé	36
3.7.2 Nourrissons de femmes n'ayant pas besoin de traitement antirétroviral pour leur santé	36
3.7.2.1 Option A.....	36
3.7.2.2 Option B.....	37
3.7.3 Allaitement maternel contre-indiqué en France	39
3.8 Enfants et adolescents infectés.....	40

PARTIE II Retour d'expérience de terrain..... 41

1 Méthode de travail	42
1.1 À Nantes et Paris.....	42
1.2 À Cotonou	42
1.3 Outils.....	43
2 Observations sur le terrain	45
2.1 Présentation du Bénin.....	45
2.2 Contextes épidémiologiques	49
2.2.1 Au Bénin.....	49
2.2.2 En France	50
2.3 Expérience française	51
2.3.1 Instaurer un traitement	51
2.3.2 Soutien à l'observance et séances d'éducation thérapeutique.....	52
2.3.3 Gestion des effets indésirables	52
2.3.4 Prise en charge d'une femme enceinte contaminée.....	53
2.3.5 Pluridisciplinarité essentielle	54
2.4 Données marquantes des entretiens réalisés à Cotonou	55
2.4.1 Mr ELIAS : médecin d'un site de prise en charge	55
2.4.2 Mme AHOYO : pharmacien responsable de la gestion médicamenteuse.....	56
2.4.3 SAINT - LUC : bilan avec les médecins de l'hôpital	56
2.4.4 ARC EN CIEL : une organisation non gouvernementale.....	58
2.4.5 Mr D'OLIVEIRA : un des représentants de l'Organisation Mondiale de la Santé au Bénin	58
2.4.6 Mme NDIHOKUBWAYO : spécialiste VIH à l'UNICEF	59
2.4.7 Mme ADJAH : médecin d'une coopération bilatérale	60

3 Confrontation aux recommandations	61
3.1 Vers l'accès universel : progrès accomplis et difficultés au Bénin.....	61
3.1.1 Organisation.....	61
3.1.2 Chez l'adulte.....	63
3.1.3 Chez la femme enceinte	64
3.1.4 Un nombre de sites pédiatriques encore trop limité	66
3.1.5 Chez les co - infectés.....	66
3.2 Toujours un retard au diagnostic en France.....	67
3.3 Utilisation des schémas thérapeutiques	68
3.3.1 Situation béninoise	68
3.3.2 En France	69
3.4 Evaluation des échecs thérapeutiques	70
3.5 Suivi des patients traités	70
3.6 Prise en compte des conditions de vie pour un succès thérapeutique	70
3.6.1 Le traitement ne résout pas à lui seul toutes les difficultés en France	70
3.6.2 Efforts béninois effectués et à effectuer	72

PARTIE III Confrontation Nord - Sud **73**

1 Justification de la mise en place de recommandations de prise en charge ...	74
1.1 Estimation de la mortalité chez des adultes infectés non traités avec plus de 200 CD4/mm ³ , dans plusieurs cohortes d'Afrique de l'Ouest (Burkina Faso et Côte d'Ivoire)..	74
1.2 Complications néoplasiques chez les patients africains infectés	74
1.3 Impact social du traitement antirétroviral en Afrique	75
2 Amplifier l'accès aux antirétroviraux au Sud.....	76
2.1 Environ 60% des patients ont besoin d'un traitement mais n'en n'ont pas	76
2.2 Éliminer la transmission mère - enfant d'ici à 2015	77
2.3 Des progrès chez l'enfant malgré une couverture encore trop faible	79
2.4 Amélioration du dépistage chez les tuberculeux	79
2.5 Problèmes de coût	80
2.5.1 Pour les schémas de première intention	80
2.5.2 Pour la deuxième ligne	80
2.5.3 Pour la troisième ligne	82
2.5.4 Pour les co - infectés	82

3 Amplification de l'accès aux antirétroviraux : inquiétudes et enjeux pour l'après - 2010	83
3.1 De nombreuses inquiétudes au niveau de l'hémisphère Sud	83
3.1.1 Les moyens	83
3.1.2 Nouvelle phase de prise en charge.....	83
3.1.3 Délégation des tâches.....	84
3.1.3.1 Syndrome d'épuisement professionnel	84
3.1.3.2 Découragement des patients.....	84
3.1.3.3 Solutions proposées	84
3.1.3.4 Efforts béninois	85
3.1.4 Difficultés dans l'approvisionnement et la distribution des traitements	86
3.1.5 Aide internationale	87
3.1.5.1 Engagement collectif pour l'accès universel.....	87
3.1.5.2 Former	87
3.2 Des enjeux planétaires	88
3.2.1 Une passerelle nécessaire pour l'atteinte des objectifs du millénaire.	88
3.2.2 Réduction de la transmission du VIH dans le monde	88
3.2.3 Des avancées dans le domaine du développement humain	89
3.3 Réflexion sur la mise en place d'un traitement dès la primo-infection	89
3.3.1 Période à haut risque de transmission	89
3.3.2 Arguments immunovirologiques	90
3.3.3 Limites.....	90
3.3.4 Développement d'un modèle statistique par l'OMS	91
3.3.5 Vers de nouvelles approches de prévention au Nord.....	91
 CONCLUSION	 92
 <i>Remerciements du Dr Lise-Hélène Adjahi</i>	 95
 <i>Bibliographie</i>	 96

Liste des tableaux

TABLEAU I : Classification de l'infection en stades cliniques chez l'adulte proposée par l'OMS

TABLEAU II : Effets secondaires, précautions d'emploi et coût par mois des antirétroviraux utilisés en France

TABLEAU III : Synthèse des recommandations élaborées pour instaurer le premier traitement antirétroviral chez l'adulte infecté par le VIH

TABLEAU IV : Synthèse des recommandations sur les choix préférentiels et les alternatives possibles pour un premier TAR chez l'adulte

TABLEAU V : Recommandations pour l'utilisation des antirétroviraux pendant la grossesse en France

TABLEAU VI : Synthèse générale des recommandations de l'OMS sur la prévention de la transmission mère - enfant

TABLEAU VII : Synthèse des recommandations de traitement chez l'enfant en France

TABLEAU VIII : Evolution du taux de mortalité infantile et de l'espérance de vie de 1992 à 2006 au Bénin

TABLEAU IX : Adultes infectés traités par antirétroviraux de 2003 à 2009 au Bénin

TABLEAU X : Synthèse sur l'accès au dépistage et aux protocoles de PTME de 2007 à 2009 au Bénin

TABLEAU XI : Synthèse sur les progrès à accomplir pour un accès universel dans les sites de PTME au Bénin

TABLEAU XII : Enfants mis sous antirétroviraux de 2003 à 2009 au Bénin

TABLEAU XIII : Proportions des patients en fonction de leurs CD4 lors de la mise sous traitement en France en 2008

TABLEAU XIV : Les protocoles de PTME utilisés au Bénin (arrondis)

TABLEAU XV : Nombre d'adultes et d'enfants recevant et nécessitant un traitement, et estimation de la couverture dans les pays à revenu faible ou moyen selon les nouvelles recommandations de l'OMS

TABLEAU XVI : La prise en charge des femmes enceintes infectées dans les pays à revenu faible ou moyen, en 2009

TABLEAU XVII : Synthèse sur l'utilisation des premières et deuxièmes lignes de traitement (par molécules et classes) dans les pays à revenus faibles ou moyens en 2009

Liste des figures et des photographies

Figure 1 : Situation géographique du Bénin

Figure 2 : Nombre d'habitants par médecin au Bénin en 2008

Figure 3 : Situation géographique de Cotonou

Figure 4 : Répartition des sites de prise en charge au Bénin en 2009

Photographie 1 : Femme africaine allaitant son enfant

Photographie 2 : Séance de prévention sur le VIH au sein du centre Seyon à Cotonou

Photographie 3 : Le village d'Adjara

Photographie 4 : Délivrance d'antirétroviraux

Photographie 5 : Prise de traitement

Photographie 6 : File d'attente devant un centre de soin africain

Liste des abréviations

ADN : Acide désoxyribonucléique

ALD : Affection de Longue Durée

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANRS : Agence Nationale de Recherche sur le SIDA

ARN : Acide ribonucléique

ARV : Antirétroviral

CAME : Centrale d'Achat des Médicaments Essentiels et consommables médicaux

CDT : Centre de Dépistage et Traitement de la tuberculose

CHD : Centre Hospitalier Départemental

CIPEC : Centre d'Information, de Prospective Et de Conseil

CNHU : Centre National Hospitalier et Universitaire

CNLS : Conseil National de Lutte contre le SIDA

DGS : Direction Générale de la Santé

EEZS : Equipe d'Encadrement des Zones Sanitaires

ELISA : Dosage d'immunoabsorption par enzyme liée

EPF : Enquête Périnatale Française

ESTHER : Ensemble pour une Solidarité Thérapeutique Hospitalière En Réseau

IBAARV : Initiative Béninoise d'Accès aux antirétroviraux

IDH : Indice de Développement Humain

IMEA : Institut de Médecine et d'Épidémiologie Appliquée

INNTI : Inhibiteur Non Nucléosidique de la Transcriptase Inverse

INTI : Inhibiteur Nucléosidique de la Transcriptase Inverse

InVS : Institut de Veille Sanitaire

IP : Inhibiteur de Protéase

IPH : Indice de Pauvreté Humaine

IP/r : Inhibiteur de Protéase boosté au ritonavir

OMD : Objectifs du Millénaire pour le Développement

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ONG : Organisation Non Gouvernementale

ONUSIDA : Programme commun des Nations Unies sur le SIDA / VIH (=UNAIDS)

PCR : Réaction en chaîne par polymérase

PIB : Produit Intérieur Brut

PNLS : Programmes Nationaux de Lutte contre le SIDA

PTME : Prévention de la Transmission Mère - Enfant

PVVIH : Personnes Vivant avec le VIH

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

SIDA : Syndrome d'Immunodéficience Acquise

SIS : Sida Info Service

TAR : Traitement Antirétroviral

TME : Transmission Mère - Enfant

UNICEF: Fond des Nations Unies pour l'Enfance

VHB : Virus de l'hépatite B

VHC : Virus de l'hépatite C

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

WHO : World Health Organization

Abréviations des traitements :

3TC : lamivudine (Epivir®)	IDV : indinavir (Crixivan®)
ABC : abacavir (Ziagen®)	LPV : lopinavir (Kaletra®)
ATV : atazanavir (Reyataz®)	NFV : nelfinavir (Viracept®)
AZT : zidovudine (Retrovir®)	NVP : névirapine (Viramune®)
D4T : stavudine (Zerit®)	NVP du : névirapine dose unique
DDI : didanosine (Videx®)	RAL : raltégravir (Isentress®)
DRV : darunavir (Prezista®)	RTV : ritonavir (Norvir®)
EFV : efavirenz (Sustiva®)	SQV : saquinavir (Invirase®, Fortovase®)
ETV : etravirine (Intelence®)	T20 : enfuvirtide (Fuzeon®)
FPV : fosamprenavir (Telzir®)	TDF : ténofovir (Viread®)
FTC : emtricitabine (Emtriva®)	

INTRODUCTION

L'année 2010 est capitale dans la riposte mondiale au virus de l'immunodéficience humaine (VIH). En effet, elle sonne l'heure du bilan pour l'accès universel à la prise en charge des personnes vivant avec le VIH (PVVIH), malgré la crise financière planétaire. Des millions de personnes sont encore en vie grâce aux investissements réalisés au cours de ces dernières années, mais il reste encore beaucoup de points à améliorer. Et c'est dans ce sens que l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) préconise l'intensification des efforts avec des lignes directrices prometteuses recommandant notamment de débiter le traitement antirétroviral (TAR) à un stade plus précoce de la maladie. Un vaste chantier s'ouvre : seulement un tiers des patients qui en ont besoin a accès à un traitement dans le monde. De plus, la réalisation de ces recommandations de prise en charge est vaine sans la prise en compte des conditions de vie des patients, et elle semble étroitement reliée à l'atteinte d'autres Objectifs du Millénaire pour le Développement (OMD). Au pied de cet enjeu colossal, il me paraît donc fondamental d'observer la situation planétaire car de nombreux pays sont en train de changer leurs directives nationales.

Une analyse concrète et pertinente se devait de choisir deux exemples situés différemment du fait de leur géographie mais également de leur contexte. Quoi de mieux ainsi que de sélectionner tout d'abord le Bénin, un pays aux multiples facettes et à l'accueil simple et chaleureux. Il me semblait dès lors évident que seule l'immersion totale pendant une durée suffisamment longue sur ce sol africain résoudrait mes nombreuses interrogations et m'imprégnerait de sa situation. Une fois sur place, les entretiens obtenus pendant mes trois mois de vie béninoise m'ont permis de comprendre et de dégager beaucoup plus précisément les niveaux atteints ainsi que les nouvelles orientations de ce territoire pour accélérer son accès universel. Parallèlement, j'ai choisi la France pour illustrer l'hémisphère Nord ; j'ai pu y étudier les nouvelles recommandations et leurs applications durant mon stage au laboratoire de virologie de Nantes en tant qu'externe, tout en côtoyant régulièrement les services de prise en charge annexes. Car en 2011, le sujet reste d'actualité sur le territoire français puisqu'il ne semble pas y avoir de diminution du nombre de nouvelles contaminations ; les questions s'accroissent et des nouvelles recommandations françaises ont donc été élaborées avec un élargissement des indications de mise au traitement encore plus conséquent que celui proposé par l'OMS. Mais à l'avenir, va-t-il falloir traiter systématiquement dès le diagnostic de primo-infection au VIH ?

L'objectif de mon travail est de partir d'observations de terrain pour s'élever *crescendo* à l'échelle planétaire. Mon travail sera consacré dans un premier temps aux généralités. Véritable point de départ dans mon cheminement, elles sont indispensables pour comprendre la suite du développement. Après la présentation de l'infection au VIH et des traitements disponibles, je détaillerai ainsi les nouvelles recommandations des Nations-Unies et de la France, en m'efforçant d'effectuer des synthèses les plus claires possibles pour chaque catégorie de patients.

Dans un deuxième temps, cette thèse développera mon retour d'expérience de terrain ; cette partie me tient à cœur puisqu'elle constitue le socle de mon travail. J'y développerai d'abord ma méthode de travail, puis mes observations sur le terrain en partageant à la fois mes expériences françaises et béninoises. Ces données serviront de passerelle vers la confrontation aux recommandations, afin de dégager les progrès et les difficultés pour les deux pays.

La troisième et dernière partie permettra d'élever encore plus l'échelle d'analyse en confrontant cette fois les réalités des hémisphères Nord et Sud. Nous verrons que l'amplification de l'accès aux antirétroviraux devient une urgence pour le Sud, alors que l'on aborde déjà de nouvelles approches de prévention au Nord. Nous comprendrons rapidement qu'il faudra obligatoirement franchir certains obstacles pour amplifier définitivement l'accès au traitement sur tout le globe.

PARTIE I

Généralités

et

rappels bibliographiques

1 L'infection par le virus de l'immunodéficience humaine

1.1 Caractéristiques principales du virus

L'épidémie du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est considérée aujourd'hui comme la plus meurtrière et la plus menaçante. En Afrique, sa prévalence a augmenté rapidement ces dix dernières années. Elle demeure un problème majeur de santé publique dans le monde ; 33,4 millions de personnes vivent avec cette infection [WHO, 2010].

Pour la seule année 2008, on estimait à 2,7 millions le nombre de nouvelles infections, et à 2 millions celui des décès dus au SIDA [Obey Megnibeto *et al.*, 2010]. La pandémie touche particulièrement la zone subsaharienne de l'Afrique qui n'abrite guère plus de 10% de la population mondiale, mais qui compte près de deux tiers du total des personnes infectées par le VIH.

Les virus de l'immunodéficience humaine appartiennent au genre des lentivirus (famille des *Retroviridae*). Leur génome est accompagné d'enzymes que sont la transcriptase inverse (qui rétrotranscrit l'acide ribonucléique (ARN) viral en acide désoxyribonucléique (ADN) viral), l'intégrase (qui intègre l'ADN viral à l'ADN cellulaire) et la protéase (qui participe à l'assemblage du virus) [Mamette, 2002]. Ces trois enzymes sont les principales cibles des traitements antirétroviraux, car elles sont spécifiques aux rétrovirus.

Ces virus sont extrêmement divers et classés en deux types : VIH-1 et VIH-2. Il y a quatre groupes de VIH-1 ; ceux du groupe M sont responsables de la pandémie du SIDA. Parmi les 9 sous-types du VIH-1 groupe M caractérisés, le sous-type B est à l'origine de l'épidémie aux Etats-Unis et en Europe [Yeni *et al.*, 2010]. Les autres sous-types sont regroupés sous la dénomination de VIH-1 non-B et à l'origine de plus de 90% de la pandémie, notamment sur le continent africain ; ils sont de plus en plus responsables de nouvelles infections en France.

1.2 Cycle de réplication

La multiplication du VIH suit le schéma général de multiplication des rétrovirus. Le VIH a un tropisme pour les lymphocytes T CD4+ (qui sont des intermédiaires de la réponse immunitaire) et pour les cellules de la lignée monocytes/macrophages.

La réplication du virus se déroule en plusieurs étapes. Tout d'abord, la fixation du virus à la cellule repose sur une reconnaissance entre les protéines de la surface virale (gp120) et les récepteurs CD4 de la cellule cible [Mamette, 2002]. La seconde étape de l'infection

correspond à la fusion des membranes cellulaire et virale. La capside virale est alors libérée dans le cytoplasme ; une fois à l'intérieur de la cellule, elle se désagrège, libérant les deux brins d'ARN et les enzymes qu'elle contenait. Puis, les rétrovirus ayant pour génome de l'ARN et non de l'ADN, une opération de transcription inverse intervient afin de convertir l'ARN viral en une molécule d'ADN en double hélice, seule structure compatible avec celle de l'ADN cellulaire dans lequel le génome viral doit être intégré pour assurer la réplication du virus. Cette transcription inverse est réalisée par une enzyme virale : la transcriptase inverse. Le provirus migre ensuite vers le noyau et s'intègre au génome cellulaire grâce à l'intégrase virale. L'ADN proviral est transcrit par l'ARN polymérase II de la cellule hôte ; il y a formation de l'ARN messenger (ARNm). Transportés dans le cytoplasme, les ARNm sont traduits sous forme de précurseurs non clivés. Les particules immatures ainsi formées quittent la cellule par bourgeonnement. La maturation du virion, qui lui confère son caractère infectieux, a lieu après libération, lorsque la protéase virale clive les différents composants.

1.3 Pouvoir pathogène et modes de transmission [Mamette, 2002]

La primo-infection est le plus souvent asymptomatique. Cependant, dans environ 30 à 40 % des cas, elle se manifeste deux à six semaines après la contamination par un syndrome non spécifique prenant l'aspect d'un syndrome pseudo-grippal, d'un syndrome mononucléosique, voire d'une méningite lymphocytaire ou d'une hépatite anictérique, souvent associé à un rash cutané. Cette symptomatologie régresse spontanément et rapidement pour laisser la place à un état de porteur asymptomatique.

Après une période variable, une variété de symptômes peut traduire la détérioration clinique : fièvre chronique, perte de poids, diarrhées, candidose orale, zona. Parallèlement, des signes biologiques vont traduire l'immunodépression, le signe majeur étant la lymphopénie CD4.

C'est la survenue d'infections opportunistes (pneumocystose, toxoplasmose, infections à mycobactéries, atteintes viscérales par le Cytomégalovirus,...) ou de proliférations cellulaires (maladie de Kaposi, lymphomes, cancer du col utérin,...) qui signe l'entrée dans le syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA). Chez l'adulte, en dehors de tout traitement, la période d'incubation moyenne du SIDA est estimée à 8 ans.

TABLEAU I : Classification de l'infection en stades cliniques chez l'adulte proposée par l'OMS
[OMS, 2006 ; Lynen *et al.*, 2006]

Stade clinique	Classification
1	Asymptomatique
2	Modéré : perte de poids modérée inexplicée, infections récurrentes des voies respiratoires supérieures, ulcérations buccales...
3	Avancé : perte de poids sévère inexplicée, diarrhée chronique, fièvre persistante, infections bactériennes graves...
4	Sévère : Syndrome cachectique, pneumonie bactérienne récurrente, infection herpétique chronique, infection à cytomégalovirus, encéphalopathie...

L'une des caractéristiques du VIH est la génération d'un très grand nombre de mutants pendant toute la durée de l'infection ; ceci est dû à la conjonction de l'importance de la réplication virale (production quotidienne par l'organisme infecté d'environ 10^9 - 10^{10} virions) et du taux élevé de mutations (liées à l'infidélité de la transcriptase inverse).

Le VIH est présent dans la plupart des liquides biologiques (sang, salive, liquide céphalo-rachidien, sperme, sécrétions vaginales, lait) mais il existe seulement trois modes de transmission : au cours des rapports sexuels, par le sang et par une contamination passive d'une mère infectée à son bébé. Il est clairement établi que le risque de transmission du virus lors des contacts usuels familiaux, professionnels ou scolaires, est nul.

1.4 Diagnostic virologique

Le diagnostic virologique de l'infection à VIH est avant tout un diagnostic sérologique basé sur la recherche d'anticorps anti-VIH par méthode immuno-enzymatique (ELISA) ou autre méthode immunologique de sensibilité équivalente. Ceci est dû à la présence constante des anticorps anti-VIH détectables dès les premières semaines qui suivent la contamination, et à la praticabilité du dépistage sérologique. L'isolement du virus ne présente pas d'intérêt majeur chez l'adulte si ce n'est pour l'analyse de la diversité des souches et des résistances au traitement antirétroviral. [Mamette, 2002]

Le diagnostic et le suivi ont grandement bénéficié des progrès réalisés dans le domaine des

outils moléculaires. Ainsi, deux approches sont utilisées ; il s'agit de recherche qualitative (diagnostic) ou quantitative (suivi de la charge virale plasmatique). Pour la première, la réaction en chaîne par polymérase (PCR) est une technique particulièrement sensible permettant de mettre en évidence des quantités très faibles de séquences nucléotidiques dans un prélèvement biologique. Elle consiste à repérer des séquences virales à l'aide d'oligonucléotides de synthèse, puis à les amplifier de façon à obtenir un signal intense qui sera identifié par l'utilisation d'une sonde virale spécifique. Pour la recherche quantitative, la charge virale est définie en mesurant la concentration de l'ARN viral plasmatique. C'est le \log_{10} du nombre de copies/mL qui est utilisé pour évaluer la variation dans le temps de cette charge virale.

Le taux de lymphocytes CD4 mesure le déficit immunitaire occasionné par la présence du VIH. Cette numération correspond au nombre de CD4 présents dans le sang, sachant qu'un taux normal chez l'homme se situe entre 500 et 1 600 CD4/mm³.

2 Traitements disponibles

2.1 Objectifs communs

A titre individuel, l'objectif principal du traitement antirétroviral (TAR) est d'empêcher la progression vers le SIDA en maintenant ou en restaurant le nombre de lymphocytes. Pour atteindre ce but, le TAR doit rendre la charge virale plasmatique indétectable, ce qui maximalise la restauration immunitaire et minimalise le risque de sélection de virus résistants. Si l'efficacité immunovirologique est l'objectif principal, d'autres objectifs doivent être recherchés simultanément : la meilleure tolérance possible (clinique et biologique, à court, moyen et long termes), l'amélioration ou la préservation de la qualité de vie et la réduction de la transmission.

2.2 Caractéristiques pharmacologiques

2.2.1 Cinq classes

Les médicaments antirétroviraux (ARV) sont regroupés en cinq classes pharmacologiques. Au sein d'une même classe, les caractéristiques pharmacodynamiques (mécanisme d'action sur la cible virale) et pharmacocinétiques sont souvent proches. Les caractéristiques pharmacocinétiques (absorption, distribution et élimination) conditionnent le niveau d'exposition dans l'organisme. La connaissance de ces propriétés permet d'optimiser le traitement au regard de la puissance virologique du composé et des interactions médicamenteuses entre ARV. [Yeni *et al.*, 2010]

Les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) sont des prodrogues d'analogues des substrats de l'enzyme. Ils doivent être triphosphorylés dans la cellule pour être actifs, puis entrent alors en compétition avec les nucléosides naturels. Leur incorporation empêche l'enzyme d'inclure un nouveau nucléotide. La principale toxicité de cette classe concerne la toxicité mitochondriale ; plusieurs organes sont concernés comme le pancréas et les muscles. Tous les INTI sauf zidovudine (AZT) et stavudine (D4T) ont des caractéristiques pharmacocinétiques leur permettant d'être administrés en une prise par jour [Rosenbach *et al.*, 2002 ; Taburet *et al.*, 2003]. Ténofovir (TDF) est l'unique représentant des analogues nucléotidiques ; il est diphosphorylé par la cellule.

Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) sont des inhibiteurs allostériques qui ont pour principales caractéristiques d'avoir une longue demi-vie (> 25h), d'être éliminés par les cytochromes P450 hépatiques et de posséder des propriétés inductrices enzymatiques. Ils agissent donc par inhibition non compétitive de la transcriptase inverse en se fixant près du site de fixation de l'enzyme. Ce sont des médicaments puissants et très sélectifs du VIH-1.

On a ensuite les inhibiteurs de protéase (IP) du VIH qui agissent en bloquant la phase tardive de la maturation virale. Par conséquent, les virions produits sous IP sont immatures et incapables d'infecter de nouvelles cellules. Leur utilisation est associée à des degrés divers, à une redistribution des graisses et à des hyperlipidémies. Ritonavir est un inhibiteur puissant du CYP3A et administré à faible dose, il augmente de façon importante les concentrations plasmatiques des IP associés. Les inhibiteurs de protéase associés au ritonavir (IP/r) ont une demi-vie comprise entre 7 et 13 heures. De plus, leur prise avec un repas augmente leurs concentrations et est donc recommandée. L'oubli de prise est probablement plus délétère pour les schémas thérapeutiques en monoprise quotidienne par rapport à ceux en deux prises par jour. [Comté *et al.*, 2007]

La quatrième classe pharmacologique concerne les inhibiteurs d'entrée qui empêchent la pénétration du virus dans la cellule hôte. Maraviroc est un antagoniste du CCR5, c'est-à-dire qu'il se fixe dans la région de ce récepteur gênant ainsi la fixation de la gp120. Un autre exemple concerne enfuvirtide, qui empêche la fusion de la gp120 avec la membrane cellulaire et donc la pénétration cellulaire.

Enfin, les inhibiteurs de l'intégrase constituent une nouvelle classe d'ARV ; ils agissent comme inhibiteurs de transfert de brin de l'ADN proviral sur le génome cellulaire. Raltégravir est le seul représentant de cette classe à avoir une autorisation de mise sur le marché (AMM) en 2010.

2.2.2 Transport dans l'organisme et interactions médicamenteuses

La diffusion des molécules dans les cellules, tissus et réservoirs (cerveau, compartiments génitaux, tissu lymphoïde digestif...) dépend de plusieurs facteurs : la liposolubilité, la fixation aux protéines plasmatiques et l'affinité pour les transporteurs

cellulaires qui modulent l'entrée ou la sortie. Il n'y a pas à ce jour de relation directe entre la concentration dans ces compartiments et l'efficacité virologique [Bazzoli *et al.*, 2010]. La mise à disposition, ces dernières années, de nouvelles formes pharmaceutiques ou de formes combinées simplifie le traitement. Les interactions les plus fréquemment rencontrées concernent les INNTI et les IP, métabolisés par les cytochromes P 450 [Dresser *et al.*, 2000]. Les IP associés à une dose faible de ritonavir (qui, même à faible dose, est l'un des inhibiteurs les plus puissants du CYP3A) ont des propriétés inhibitrices importantes du fait de leur affinité pour le CYP3A. Par contre, névirapine (NVP), efavirenz (EFV) et étravirine (ETV) sont des inducteurs enzymatiques ; la conséquence sur la pharmacocinétique du médicament associé est une diminution de ses concentrations plasmatiques. [Brown *et al.*, 2009]

TABLEAU II : Effets secondaires, précautions d'emploi et coût par mois
des antirétroviraux utilisés en France [Yeni et al., 2010]

Antirétroviraux	Précautions d'emploi et principaux effets secondaires	Prix HT	
Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse			
Abacavir (ABC)	Hypersensibilité	252 €	
Emtricitabine (FTC)	Myélotoxicité	147 €	
Lamivudine (3TC)	Tenir compte d'une éventuelle co - infection par le VHB	148 €	
Didanosine (ddI)	Neuropathies périphériques, pancréatites, diarrhées	175 €	
Stavudine (d4T)	Risque de neuropathies périphériques et de lipoatrophie Pas d'indication pour un premier traitement	181 €	
Zidovudine (AZT)	Myélotoxicité, myopathies, nausées Surveillance NFS (hémoglobine, neutrophiles)	198 €	
Inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse			
Ténofovir (TDF)	Néphrotoxicité (insuffisance rénale)	324 €	
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse			
Efavirenz (EFV)	Signes neuropsychiques et risque d'éruption cutanée Contre-indiqué chez la femme enceinte (1 ^{er} trimestre)	265 €	
Névirapine (NVP)	Majoration du risque d'hépatotoxicité, éruption cutanée	242 €	
Etravirine (ETV)	Bonne tolérance mais recul limité	429 €	
Inhibiteurs de la protéase			
Atazanavir/r	Dyslipidémie Hyperglycémie Lipodystrophie	Hyperbilirubinémie, troubles digestifs	456 €
Darunavir/r		Troubles digestifs	456 €
Indinavir/r		Risque de coliques néphrétiques Nécessité d'une hydratation abondante	147 €
Fosamprénavir/r		Risque de rash Troubles digestifs d'intensité modérée	318 €
Lopinavir/r		Troubles digestifs fréquents	427 €
Saquinavir/r		Troubles digestifs Allongement de l'espace QT	393 €
Tipranavir/r		Troubles digestifs, cytolysé hépatique	765 €
Inhibiteur de fusion			
Enfuvirtide (T20)	Réactions au point d'injection, myalgies, pneumonies	1320 €	
Inhibiteur de CCR5			
Maraviroc	Doses à adapter en fonction des médicaments associés	703 €	
Inhibiteur d'intégrase			
Raltégravir	Bonne tolérance clinique et biologique	690 €	

3 Recommandations

3.1 Supports

Tout d'abord, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a publié en octobre 2009 une mise à jour de ses recommandations sur le traitement antirétroviral (TAR) chez l'adulte et l'enfant (en 2010 pour la femme enceinte) ; elle concerne le moment optimal pour débiter le traitement et les schémas thérapeutiques à utiliser. C'est cette mise à jour qui a été le véritable point de départ dans ma réflexion. Ces recommandations servent d'outil de référence, pour que toutes les personnes vivant avec le VIH (PVVIH) qui en remplissent les conditions puissent débiter le traitement dans le monde. De plus, l'OMS cherche à aider les pays à établir des priorités de choix, afin de faciliter la mise en œuvre progressive. L'ensemble des lignes directrices sera à nouveau examiné en 2012.

Sous la direction du professeur Yeni et sous l'égide de la Direction Générale de la Santé (DGS), un groupe d'experts s'est réuni de décembre 2009 à juin 2010 pour établir les recommandations de prise en charge en France. La version définitive a été publiée en septembre 2010. Ce «rapport Yeni 2010» a donc permis d'analyser les recommandations précises de bonne pratique sur le territoire français, car il constitue un ouvrage de référence pour l'ensemble des professionnels de la santé. Sa rédaction est justifiée par les résultats d'études de cohorte sur le moment optimal pour débiter le traitement, la confirmation de la réduction du risque de transmission sexuelle chez les personnes sous TAR efficace et la mise sur le marché de nouveaux antirétroviraux (ARV).

3.2 Des arguments nouveaux pour débiter le traitement antirétroviral

En 2010, on sait que l'élimination du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) d'un organisme infecté n'est pas possible avec les moyens thérapeutiques actuellement disponibles, et que les interruptions de traitement sont délétères. L'introduction d'un TAR implique donc qu'il soit poursuivi indéfiniment. Il faut donc mettre en balance les bénéfices et les inconvénients d'une exposition prolongée aux ARV (essentiellement les effets indésirables à long terme). [OMS, 2009]

Un rapport bénéfice / risque très favorable est démontré depuis longtemps par des essais thérapeutiques pour les patients les plus avancés dans la maladie (SIDA et $CD4 \leq 200/mm^3$),

et par des études de cohorte pour les patients ayant des lymphocytes CD4 $\leq 350/\text{mm}^3$. Cependant, plusieurs arguments nouveaux en France, également issus d'études de cohorte, plaident en faveur d'une introduction plus précoce d'un premier TAR chez les patients asymptomatiques ayant des lymphocytes CD4 $> 350/\text{mm}^3$... [Yeni *et al.*, 2010]

3.2.1 Patients symptomatiques et asymptomatiques avec CD4 $\leq 350/\text{mm}^3$

Depuis 2009, l'OMS recommande que les adultes infectés par le VIH commencent un traitement à un stade plus précoce de la maladie ; désormais, toutes les PVVIH dont le nombre de CD4 est ≤ 350 cellules/ mm^3 doivent le débiter, quels que soient leurs symptômes cliniques. Inversement, tous les patients présentant une maladie de stade clinique de l'OMS 3 ou 4 doivent être traités, quel que soit leurs nombres de CD4. Pour un adulte avec un stade clinique de l'OMS à 2, il devient donc nécessaire d'obtenir une numération des lymphocytes CD4. [OMS, 2009]

Lors de l'élaboration de ces recommandations, l'OMS a accordé une grande valeur au fait d'éviter le décès, et a pris en compte la progression de la maladie et la transmission du VIH qui sont des valeurs jugées plus importantes que le coût et la faisabilité [Moh *et al.*, 2007]. Les études CIPRA-HT001 et SMART ont montré que le fait de débiter le TAR chez des PVVIH ayant un nombre de CD4 supérieur à 200 ou 250 cellules/ mm^3 et n'ayant jamais reçu de TAR permet de réduire le taux de mortalité [Emery *et al.*, 2008 ; Severe *et al.*, 2009].

Il est donc faisable de débiter le traitement de façon plus précoce si les changements sont introduits de façon progressive ; la vitesse d'introduction et l'exhaustivité de ces recommandations doit dépendre de la capacité du système de santé, de la charge représentée par l'infection à VIH, de la couverture du TAR, de l'égalité avec laquelle l'ensemble des patients potentiels a accès au TAR ainsi que des financements disponibles.

Il existe également un faisceau d'arguments en France en faveur de l'introduction d'un TAR chez les patients asymptomatiques ayant un nombre de lymphocytes CD4 compris entre 200 et $350/\text{mm}^3$, avec par exemple la diminution du risque de survenue de SIDA et de décès [May *et al.*, 2007] [essais CIPRA HT001, ICAAC 2009]. Par ailleurs, le temps passé avec un nombre de lymphocytes CD4 $< 350/\text{mm}^3$ est associé à une majoration du risque d'infections non SIDA et de décès par hépatopathie [El-Sadr *et al.*, 2006 ; Marin *et al.*, 2009].

3.2.2 Changement marquant en France : élargissement des indications

Plusieurs études de cohorte ont apporté des arguments en faveur de l'instauration d'un TAR pour les patients avec des CD4 entre 350 et 500/mm³ ; les bénéfices peuvent se traduire par une meilleure réponse virologique et immunologique. [Moore *et al.*, 2007]

L'infection par le VIH est à l'origine d'un surrisque de morbidité et de mortalité (cancers, maladies cardio-vasculaires, troubles neuro-cognitifs) [Emery *et al.*, 2008 ; Guiguet *et al.*, 2009]. L'étude réalisée au sein de l'ensemble de cohortes CASCADE a montré que si le risque d'évènements graves et de décès non liés au SIDA est plus important en cas d'immunodépression, il persiste un surrisque pour des niveaux modérés d'immunodépression (CD4 > 350/mm³) et, pour ce qui est des évènements cardio-vasculaires, quand la charge virale plasmatique est élevée.

Enfin, la probabilité de restauration des lymphocytes CD4 à des valeurs > 500/mm³ est plus grande si le traitement est entrepris au-dessus plutôt qu'au-dessous de 350 lymphocytes CD4/mm³ [Kelley *et al.*, 2009]. Ces résultats montrent donc que, même à un stade précoce de l'infection par le VIH, la morbidité et la mortalité de l'infection par le VIH sont plus élevées qu'on ne le pensait jusque là. Ils justifient en France que l'on puisse débiter un traitement chez des patients ayant un nombre de CD4 compris entre 350 et 500/mm³ [Yeni *et al.*, 2010].

3.2.3 Vers une amélioration en France pour les patients avec CD4 > 500/mm³

Il est donc possible d'améliorer la prise en charge en France, en traitant plus précocement les PVVIH et en adoptant des stratégies de traitement qui limitent la morbidité associée à l'infection ou à ses traitements administrés au long cours. En effet, un surcroît de 10,9% est attribuable à une prise en charge tardive [Yeni *et al.*, 2010].

S'il n'est pas encore possible de recommander l'instauration systématique d'un TAR pour des lymphocytes CD4 > 500/mm³, d'autant qu'un essai thérapeutique international est en cours pour répondre à cette question (essai START), il est important de pouvoir envisager la possibilité de le débiter à ce niveau.

J'ai choisi d'illustrer ce paragraphe avec la co-infection par les virus de l'immunodéficience humaine et de l'hépatite C (VIH + VHC). En effet, certains experts en France considèrent que cette co-infection est en soi une indication à traiter l'infection par le VIH même avec des lymphocytes CD4 > 500/mm³, car le délai entre l'infection VIH et le début du TAR peut être associé à la survenue d'une fibrose extensive. De plus, bien qu'aucune molécule ou classe

antirétrovirale n'ait démontré avoir un effet propre et significatif sur la réplication du VHC, l'instauration d'une multithérapie efficace a le plus souvent un effet bénéfique sur l'évolution histologique de l'hépatite C, avec une moindre progression de la fibrose hépatique [Brau et al., 2006]. En conséquence, un TAR précoce a un effet bénéfique sur l'évolution clinique des co-infectés avec une réduction de la morbidité et de la mortalité d'origine hépatique. [Yeni et al., 2010]

TABLEAU III : Synthèse des recommandations élaborées pour instaurer le premier traitement antirétroviral chez l'adulte infecté par le VIH

Situations des PVVIH adultes	Recommandations françaises Septembre 2010	Recommandations OMS Octobre 2009
Symptomatiques et asymptomatiques avec CD4 \leq 350/mm³	Débuter un TAR sans délai	
Asymptomatiques avec CD4 entre 350 et 500/mm³	Débuter un TAR sauf si le patient exprime qu'il n'est pas prêt	Pas de recommandations
Asymptomatiques avec CD4 > 500/mm³	Données insuffisantes pour l'instauration systématique*	
Objectifs principaux du TAR	CD4 > 500/mm ³ et charge virale indétectable	Eviter le décès, la progression de la maladie et la transmission

*Instauration du traitement possible à envisager quand : charge virale supérieure à 100 000 copies/mL, baisse rapide (de plus de 25% en 6 mois) et confirmée des CD4, co-infection avec les virus des hépatites B ou C, âge supérieur à 50 ans, facteur de risque cardiovasculaire et souhait de réduction du risque de transmission sexuelle.

3.3 Trithérapie de première ligne

3.3.1 En France

Le choix du traitement initial est une décision essentielle pour l'avenir thérapeutique du patient. Il est recommandé de réaliser un test génotypique de résistance lors du diagnostic de l'infection à VIH et de fonder le choix du premier traitement en tenant compte de ces données (niveau élevé de recommandation). Ce test permet également la détermination du sous-type de VIH-1. Il faut le renouveler au moment de l'initiation du traitement en cas de possibles réexpositions. [Yeni *et al.*, 2010]

En 2010, de nombreux antirétroviraux (ARV) sont disponibles en France : une trithérapie de première ligne reste une association de deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) avec un troisième agent. Il existe de nombreuses options validées en termes d'efficacité immunovirologique mais deux associations fixes d'INTI se détachent des autres ; on peut donc les proposer en première ligne en raison de leur efficacité, leur tolérance et leur simplicité d'emploi (1 comprimé par jour) :

Ténofovir (TDF) + emtricitabine (FTC)

Abacavir (ABC) + lamivudine (3TC). [Yeni *et al.*, 2010]

L'association TDF + FTC (Truvada®) est plus efficace et mieux tolérée que l'association zidovudine (AZT) + lamivudine (3TC) [Gallant *et al.*, 2006 ; Arribas *et al.*, 2008]. Il est recommandé de calculer la clairance de la créatinine chez tous les patients avant l'initiation du traitement par Truvada®, et de surveiller régulièrement la fonction rénale. L'utilisation du Truvada® n'est donc pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.

L'association ABC + 3TC (Kivexa®) offre également l'avantage de la simplicité de prise et de la tolérance (un comprimé par jour). Le risque de survenue de syndrome d'hypersensibilité à l'ABC est le principal inconvénient de cette association, mais ce risque peut être quasiment annulé par la recherche de l'allèle HLA B*5701 et la contre-indication définitive de toute prescription d'ABC chez les sujets présentant ce groupe tissulaire [Mallal *et al.*, 2008].

L'association AZT + 3TC est celle pour laquelle on dispose de plus de données et a démontré son efficacité et sa tolérance. Elle existe sous la forme d'une association fixe (Combivir®) avec un comprimé à prendre deux fois par jour. Les effets indésirables les plus fréquents sont ceux

d'AZT (intolérance digestive, anémie et cytotoxicité mitochondriale). La toxicité mitochondriale s'exprime cliniquement par une plus grande fréquence de lipoatrophie comparativement à l'association TDF + FTC [Gallant *et al.*, 2006]. Elle ne devrait donc plus être utilisée en première intention, sauf dans des cas particuliers (femme enceinte, recherche d'une bonne diffusion cérébro-méningée) [Yeni *et al.* 2010].

Toutes les autres associations de 2 INTI présentent un profil moins favorable, que ce soit en termes d'efficacité ou de tolérance, et ne doivent plus être choisies en première intention.

Le troisième agent doit être préférentiellement un inhibiteur de protéase boosté au ritonavir (IP/r) ou un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) (niveau élevé de recommandation). Il n'y a pas d'argument décisif pour privilégier le recours à l'une ou l'autre de ces deux classes en France. En 2010, raltégravir (premier représentant de la classe des inhibiteurs d'intégrase) n'est pas recommandé de façon préférentielle.

Le choix d'un INNTI en première ligne ne peut se discuter qu'entre efavirenz (EFV) et névirapine (NVP), car aucun autre INNTI n'a été validé chez le patient naïf actuellement. Deux études ont montré que le taux de réponse virologique était inacceptablement bas lorsque NVP est associée avec TDF + (3TC ou FTC), que NVP soit administrée en une dose unique quotidienne [Rey *et al.*, 2009] ou en deux doses quotidiennes [Lapadula *et al.*, 2008]. Même si ces résultats n'ont pas été retrouvés dans un autre essai (ARTEN), il est donc recommandé d'utiliser préférentiellement EFV si on choisit un INNTI comme troisième agent.

En 2008, l'utilisation d'un IP ne peut se concevoir que potentialisée par l'addition d'une faible dose de ritonavir (100 à 200mg/jour) qui confère aux IP une efficacité renforcée, mais parfois au prix d'effets indésirables. L'association du ritonavir à faible dose augmente de façon importante l'aire sous la courbe de l'IP associé, en augmentant soit la demi-vie d'élimination (fosamprénavir, indinavir), soit la concentration maximale (lopinavir, saquinavir). Ceci permet de réduire la dose ou la fréquence des prises, mais rend parfois souhaitable le contrôle des concentrations plasmatiques résiduelles de l'IP associé, notamment pour prévenir ou corriger des effets indésirables dus à un surdosage. [Yeni *et al.*, 2010]

Il est recommandé d'utiliser préférentiellement atazanavir/r (ATV/r), darunavir/r (DRV/r) ou lopinavir/r (LPV/r) si on choisit un IP/r comme troisième agent. En termes d'efficacité virologique, la non-infériorité d'atazanavir/r a été démontrée dans l'essai CASTLE chez 833 patients en comparaison à lopinavir/r [Molina *et al.*, 2008].

3.3.2 Selon l'Organisation Mondiale de la Santé [OMS, 2009]

Chez les personnes n'ayant jamais reçu de TAR et remplissant les conditions pour recevoir celui-ci, l'OMS recommande de commencer par l'un des quatre schémas thérapeutiques suivants :

AZT + 3TC + EFV

AZT + 3TC + NVP

TDF + 3TC ou FTC + EFV

TDF + 3TC ou FTC + NVP

Les Nations-Unies ont accordé une grande valeur au fait d'éviter les modifications esthétiques du visage liées à l'utilisation de schémas à base de stavudine (D4T). En effet, stavudine est l'INTI qui expose au risque de toxicité mitochondriale le plus élevé (lipoatrophie, neuropathies...). Sont donc choisis des schémas thérapeutiques pouvant convenir à la plupart des groupes de patients et avec un meilleur profil de toxicité.

3.3.3 Cas particuliers des co-infections

L'OMS recommande de débiter un TAR chez toutes les personnes infectées par le VIH et présentant une tuberculose active, quel que soit le nombre de CD4. Elle précise aussi qu'il faut commencer par le traitement de la tuberculose, puis débiter le TAR dès que possible. Chez les patients débutant un TAR alors qu'ils reçoivent un traitement antituberculeux, l'INNTI à privilégier est EFV. [OMS, 2009]

Pour établir ces recommandations, une grande valeur est accordée à la réduction de la mortalité précoce en cas de co-infection VIH + tuberculose et à la réduction de la transmission de la tuberculose quand le TAR est débiter de façon précoce. De plus, des études ont montré que l'utilisation du TAR permet de réduire de 90% le taux de tuberculose au niveau individuel et de 60% au niveau de la population, tout en réduisant de 50% le taux de rechute de cette maladie. [Golub *et al.*, 2008 ; Lawn *et al.*, 2009]

En France, pour la co-infection par les virus de l'immunodéficience humaine et de l'hépatite B (VIH + VHB), les traitements sont institués plus largement compte-tenu d'une mortalité plus élevée par rapport aux patients mono-infectés VIH [Hoffmann *et al.*, 2009], même en l'absence de répllication VIH, mais aussi des indications à démarrer de plus en plus

précocement le traitement anti-VIH sachant que certaines molécules anti-VIH ont une activité contre le VHB [Lacombe *et al.*, 2010]. La durée du traitement n'est pas codifiée.

Pour les médicaments, on dispose de l'interféron pégylé et des analogues nucléosidiques ou nucléotidiques. L'interféron seul n'est que très rarement indiqué. On recommande d'abord une trithérapie comportant deux antirétroviraux actifs sur le VHB, puis de ne jamais interrompre sans relais un TAR actif contre le VHB. En cas d'indication d'un traitement pour le VIH chez le co-infecté, ténofovir (TDF) associé à lamivudine (3TC) ou emtricitabine (FTC) semble être le traitement de choix pour traiter le VHB, notamment sous la forme combinée (Truvada®) [Benhamou *et al.*, 2006].

En effet, 3TC et FTC sont deux INTI largement utilisés dans l'infection par le VIH et actifs sur le VHB. 3TC a pour avantage sa simplicité d'utilisation et sa faible toxicité ; son usage en monothérapie anti-VHB n'est pas recommandé chez les patients co-infectés. Elle est donc toujours incluse dans les combinaisons antirétrovirales à la posologie de 300 mg/24h [Altfeld *et al.*, 1998]. FTC est un médicament proche de 3TC, dont elle partage les avantages, les inconvénients et les règles d'utilisation.

TDF est un analogue nucléotidique utilisé comme ARV. Son efficacité dans le traitement de l'hépatite B chronique a été montrée chez les patients mono-infectés par le VHB et chez les patients co-infectés par le VIH + VHB. [Benhamou *et al.*, 2006]

L'OMS recommande également un schéma contenant TDF et 3TC ou FTC, quels que soient le nombre de CD4 et le stade clinique [OMS, 2009]. Ces directives sont importantes car le VHB est la principale cause virale de carcinome hépato - cellulaire au Sud ; le contrôle de la réplication par un antiviral permet donc de ralentir l'évolution vers la cirrhose et donc probablement de prévenir ce carcinome [Le Moing, 2010].

*TABLEAU IV : Synthèse des recommandations
sur les choix préférentiels et les alternatives possibles pour un premier TAR chez l'adulte*

Recommandations françaises Septembre 2010		Recommandations OMS Octobre 2009	
2 INTI	1 INNTI	2 INTI	1 INNTI
TDF + FTC	EFV	AZT + 3TC	EFV
2INTI	1 IP/r		
TDF + FTC	ATV/r		
	DRV/r		
	LPV/r		
ABC + 3TC	ATV/r	AZT + 3TC	NVP
	LPV/r		
Autres choix possibles en France			
2 INTI	3 ^e agent	TDF + 3TC ou FTC	EFV
TDF + FTC	NVP		
	SQV/r		
	RAL		
ABC + 3TC	EFV	TDF + 3TC ou FTC	NVP
	DRV/r		
	FPV/r		
AZT + 3TC	IP/r		
	EFV		

3.4 Traitement antirétroviral de deuxième intention

Si celle-ci est disponible, on doit utiliser la mesure de la charge virale pour confirmer un échec thérapeutique avec la persistance d'une charge virale supérieure à 5 000 copies/ml (seuil de l'OMS). Quand on ne la dispose pas, on doit utiliser des critères immunologiques pour confirmer cet échec [OMS, 2009]. Cependant, l'OMS est préoccupée par les imperfections et les limites de l'utilisation des seuls suivis cliniques et immunologiques pour faire le diagnostic d'un échec thérapeutique. Les études HBAC et DART ont montré qu'un suivi clinique seul (comparé à la combinaison d'un suivi virologique, immunologique et clinique) est associé à une augmentation de la mortalité, de la progression de la maladie et à des changements de TAR non nécessaires [Coutinho *et al.*, 2008 ; Mugenyi *et al.*, 2009]. L'OMS accorde donc une grande valeur au fait d'utiliser également le suivi virologique et d'assurer une bonne observance du traitement. Pour le TAR de deuxième intention, il est recommandé d'utiliser un inhibiteur de protéase potentialisé (IP/r) et deux INTI. ATV/r et LPV/r sont les IP de choix. De plus, il faut simplifier les options pour le deuxième INTI. Si D4T ou AZT a été utilisé dans le TAR de première intention, il faut utiliser une base d'INTI combinant TDF + 3TC ou TDF + FTC pour le TAR deuxième intention (à l'inverse AZT + 3TC en deuxième intention si TDF utilisé en première intention). L'OMS cherche ainsi à utiliser des schémas thérapeutiques de deuxième intention simples et des combinaisons de médicaments en doses fixes résistantes à la chaleur [OMS, 2009].

3.5 À quand les troisièmes lignes d'antirétroviraux ?

Beaucoup de cliniciens parlent d'échecs de la deuxième ligne. D'où les recommandations des Nations Unies pour que les programmes nationaux élaborent des politiques pour le traitement de troisième intention.

Les schémas thérapeutiques doivent utiliser de nouveaux médicaments ayant de bonnes chances d'avoir une activité anti-VIH comme les inhibiteurs de l'intégrase, les INNTI et les IP de deuxième génération [OMS, 2009]. On peut citer l'utilisation du darunavir boosté par ritonavir associé au raltégravir et/ou à etravirine si les molécules sont disponibles dans le pays [Landman, 2010]. Cependant, on émet beaucoup d'interrogations sur la mise en place d'une troisième ligne de traitement car on ne sent pas un engouement très puissant de l'OMS. En effet, cette troisième ligne est présentée comme une réflexion mais on ne parle pas de priorité ; et pourtant elle l'est en Afrique.

3.6 Femmes enceintes infectées

3.6.1 La prévention de la transmission mère - enfant

En 2010, les nouvelles recommandations de l'OMS sortent sur le traitement de la femme enceinte et sur la prévention de la transmission du VIH de la mère à l'enfant (PTME) sur le continent africain. Ces recommandations tendent vers l'amélioration de la santé maternelle et vers la diminution de la transmission [OMS, 2010].

En effet, plus de 50% des enfants infectés via la transmission mère - enfant (TME) meurent avant deux ans en Afrique. Cette TME est de deux types : elle peut se faire in utéro et en peri-partum, ou bien elle peut être post-natale par l'intermédiaire de l'allaitement. La prévention de la transmission mère - enfant est donc un défi non résolu mais en voie de l'être. L'influence du sous-type viral sur le risque de transmission n'est pas clairement établie et des travaux sont nécessaires, en particulier dans les pays où de nombreux sous-types ou formes recombinantes co-circulent [Becquet, 2010].



Photographie 1 : femme africaine allaitant son enfant [Becquet, 2010].

La première phase de la PTME s'étend de 1995 à 2006 et repose sur l'utilisation de régimes courts d'antirétroviraux (ARV) pendant la grossesse, avec par exemple névirapine (NVP) en monodose. Mais ceci est resté partiellement efficace car cette utilisation donne des résistances et a été insuffisamment utilisée. Cette première phase marque aussi une alternative à l'allaitement prolongé avec les substituts maternels. Mais ces substituts ont un coût important et nécessitent des conseils nutritionnels intensifs ; il y a donc eu une difficulté de mise en œuvre au niveau opérationnel. La deuxième phase correspond aux années 2006 à

2010 avec l'introduction de trithérapies antirétrovirales chez les femmes enceintes et allaitantes ayant besoin d'un traitement pour leur propre santé. Cette intervention n'a pas montré d'excès de risque de mort-né, malgré le risque plus élevé de petits poids de naissance. Ceci a diminué fortement le taux de transmission.

On se pose cependant la question si l'utilisation de trithérapies antirétrovirales est suffisante pour éliminer le risque de transmission. Une cohorte menée par l'Agence Nationale de Recherche sur le SIDA (ANRS) en Côte d'Ivoire a montré que pour une tranche de CD4 inférieure à 200/mm³, on a une TME qui s'élève à 15%. Pour les tranches de CD4 > 200/mm³, la TME est aux alentours de 6%. Si on prend maintenant la tranche de CD4 > 350, dans cette cohorte ivoirienne on a un taux de TME à 12% pour les femmes avec des CD4 < 350/mm³, et la TME est de 5% pour celles dans la tranche de CD4 > 350/mm³. [ANRS Ditrane Plus Study]

On observe donc directement que le taux de TME est plus élevé pour les femmes avec les CD4 les plus bas, et que dans ces cohortes environ 80% des enfants séropositifs ont une mère avec des CD4 > 200/mm³.

Les recommandations précédentes pour les années 2006 à 2010 ne sont donc pas suffisantes pour éliminer le risque de transmission mère - enfant en Afrique ; d'où les nouvelles recommandations de l'OMS en 2010. Le principe fondateur de ces nouvelles recommandations repose sur l'utilisation universelle d'ARV donnés soit à la mère soit au nourrisson. On rentre donc dans la troisième phase qui est une véritable phase de prévention de la transmission. Les interventions recommandées doivent viser à avoir le moins possible d'effets secondaires chez la mère et chez l'enfant, et à préserver les futures options de soins et de traitement. [Becquet, 2010]

3.6.2 Femmes enceintes ayant besoin d'un traitement pour leur propre santé

Dans cette première situation, il est recommandé de débiter un traitement pour toutes celles dont le nombre de CD4 est < 350/mm³, quel que soit le stade clinique de l'OMS. Désormais, il est donc d'une importance cruciale de disposer d'une numération des CD4 au cours de la période prénatale pour décider si la mère remplit les conditions pour recevoir un traitement antirétroviral (TAR). Pour les stades cliniques de l'OMS 3 ou 4, la mise sous traitement est immédiate quel que soit le nombre des CD4. [OMS, 2010]

Ces femmes enceintes doivent débiter le TAR quel que soit l'âge gestationnel, le continuer tout au long de la grossesse et de l'accouchement, puis toute la vie. Les critères pour le

débuter sont ici les mêmes que pour celles qui ne sont pas enceintes, tout en tenant compte des molécules contre-indiquées. Au-delà des préoccupations de coût et de faisabilité, c'est l'intervention la plus efficace pour améliorer la santé des mères infectées et diminuer le risque de transmission qui reste prioritaire dans ce groupe [Bae *et al.*, 2006].

Le schéma de première intention privilégié doit comprendre une base zidovudine (AZT) avec lamivudine (3TC) :

AZT + 3TC + NVP ou AZT + 3TC + EFV. [OMS, 2010]

Les autres schémas possibles comprennent :

TDF + 3TC (ou FTC) + NVP et TDF + 3TC (ou FTC) + EFV.

3.6.3 Prophylaxie dans les autres cas [Becquet, 2010 ; OMS, 2010]

Les femmes enceintes non éligibles au traitement antirétroviral ont besoin d'une stratégie efficace de prophylaxie par ARV pour prévenir la TME.

Deux options sont recommandées ; chacune présente des avantages et des inconvénients en termes de faisabilité, d'acceptabilité, de sécurité pour la mère et pour le nourrisson, ainsi qu'au niveau du coût. Le choix de l'option à privilégier doit se faire au niveau du pays.

L'option A est évaluée dans l'essai clinique Promise - PEP 12174 mené par l'ANRS sur des sites africains et dont les résultats sont attendus pour 2013. Pour l'option B, l'essai UMA 12200 de l'ANRS est en cours en Côte d'Ivoire et Zambie ; les résultats sont attendus pour 2014.

Cette option A de prophylaxie repose sur l'utilisation de zidovudine (AZT) tous les jours dès la quatorzième semaine de grossesse, névirapine (NVP) à dose unique au début du travail et zidovudine (AZT) avec lamivudine (3TC) au cours de l'accouchement qu'on poursuit pendant sept jours après l'accouchement.

L'option B de prophylaxie consiste pour la mère en une trithérapie commencée dès la quatorzième semaine de grossesse, qui est continuée jusqu'à une semaine après l'arrêt de toute exposition au lait maternel.

Les schémas recommandés comprennent :

AZT + 3TC + LPV/r ;

AZT + 3TC + ABC ;

AZT + 3TC + EFV ;

TDF + 3TC (ou FTC) + EFV.

Certains pays proposent déjà de mettre en place une option B+ avec l'utilisation d'une trithérapie antirétrovirale universelle qui ne soit pas arrêtée à la fin de l'allaitement chez les femmes non éligibles. Cette option B+ permettrait ainsi d'éviter une interruption du traitement chez les femmes qui retomberont enceintes. On observe aussi l'émergence de nouvelles questions de recherche avec la mise sous traitement de femmes à CD4 élevés.

Toutefois, il ne faut pas oublier qu'à l'heure actuelle le premier moyen de prévention reste la prévention primaire sur le terrain, avec l'utilisation du préservatif pour limiter les grossesses à risque.

3.6.4 Quelles molécules choisir en France ?

Le seul antirétroviral à disposer d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) chez la femme enceinte est zidovudine (AZT), et le seul avec une contre-indication claire est efavirenz (EFV). Pour tous les autres, les notices de résumés des caractéristiques du produit (RCP) déconseillent leur utilisation sauf en cas de nécessité, ce qui reflète le manque de recul existant. La décision d'un TAR ne doit pas être prise dans l'urgence sauf en cas de diagnostic très tardif. On ne transpose pas non plus sans réserve à la femme enceinte les évolutions des pratiques de prescription chez la femme non enceinte. Le choix des molécules et leur moment d'introduction ne sont donc pas simples, car la plupart des données disponibles sont issues d'études d'observation ; elles manquent soit de puissance soit de recul pour conclure quant au bénéfice/risque. [Yeni *et al.*, 2010]

Le choix thérapeutique porte habituellement sur deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) avec zidovudine (AZT) et lamivudine (3TC), et un inhibiteur de protéase (IP) avec des molécules plus connues cliniquement comme lopinavir/r (LPV/r), saquinavir/r (SQV/r) et indinavir/r (IDV/r). L'association de trois INTI n'est pas recommandée pour des raisons d'efficacité et à cause du risque additif de toxicité mitochondriale. L'inclusion d'un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) n'est pas recommandée si d'autres choix sont possibles. Pour névirapine (NVP), des cas mortels d'insuffisance hépatique aiguë lors de l'introduction ont été rapportés en Europe et la font déconseiller en France. Les données issues des pays du Sud, où les traitements à base de NVP sont largement instaurés, sont un peu plus rassurantes. [Yeni *et al.*, 2010]

Quand la mère reçoit déjà un traitement, il n’y a pas lieu de l’interrompre même transitoirement s’il est efficace et bien toléré. Par contre, si la femme n’en a pas et qu’elle en a besoin, on recommande de le débiter dès que possible. En effet, l’enquête périnatale française (EPF), cohorte prospective promue par l’ANRS, a montré que le meilleur facteur prédictif de non-transmission est l’indétectabilité de la charge virale, indépendamment du traitement prescrit [Warszawski *et al.*, 2010 ; Tubiana *et al.*, 2010].

Dans le post-partum, un TAR prescrit à visée de prévention de la transmission mère - enfant, sans indication maternelle, peut être arrêté après l’accouchement. Les données actuelles ne montrent aucun retentissement défavorable pour la femme, en termes de résistances ou de progression de l’infection à VIH. S’il existait une indication thérapeutique pour la femme elle-même, le traitement est poursuivi après l’accouchement. [Yeni *et al.*, 2010]

TABLEAU V : Recommandations pour l’utilisation des antirétroviraux pendant la grossesse en France

INTI	
Zidovudine (AZT)	Référence depuis 1994. Base de la prévention de la transmission mère - enfant malgré les toxicités.
Lamivudine (3TC)	Largement utilisé et étudié depuis 1997. L’associer à zidovudine dans le cadre d’une trithérapie.
IP	
Lopinavir/r (LPV/r)	IP le plus utilisé et étudié (données d’efficacité et de tolérance). Option largement validée en trithérapie et posant peu de problèmes.
Saquinavir/r (SQV/r)	Bonne tolérance, pharmacocinétique peu modifiée par la grossesse. Reste peu utilisé.
ALTERNATIVES	
INTI	
Abacavir (ABC) ; Ténofovir (TDF) ; Emtricitabine (FTC) ; Didanosine (DDI)	
ATTENTION : D4T : ne doit plus être utilisée (potentiellement délétère pour le fœtus)	
IP	
Indinavir/r (IDV/r) ; Atazanavir/r (ATV/r) ; Fosamprénavir/r (FPV/r)	

3.7 Nouveau-nés d'une mère infectée : suite de la prévention de la transmission

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) s'est donc questionnée sur ce qu'il faut donner au nourrisson dans le post-partum immédiat, puis lors de son exposition à l'allaitement maternel. Le principe directeur de ces recommandations est que les interventions efficaces basées sur les antirétroviraux (ARV) permettent des pratiques d'allaitement à moindre risque. Il est donc nécessaire d'avoir des protocoles simples et uniformes entre les différents pays.

3.7.1 Nourrissons de femmes ayant besoin d'un traitement antirétroviral pour leur propre santé

Les nourrissons allaités au sein doivent recevoir névirapine (NVP) ou zidovudine (AZT) tous les jours à partir de la naissance et jusqu'à l'âge de 4 à 6 semaines (recommandation soumise à condition pour ceux non allaités au sein). Ceci accorde une grande valeur à la prévention de la transmission périnatale du VIH et à une protection supplémentaire du nouveau-né en plus de la protection reçue par le schéma de traitement antirétroviral de la mère. [OMS, 2010]

3.7.2 Nourrissons de femmes n'ayant pas besoin de traitement antirétroviral pour leur santé

3.7.2.1 Option A

Pour les nourrissons allaités au sein, la prophylaxie par ARV donnée à la mère doit être associée à l'administration au nouveau-né d'une dose unique de NVP à la naissance, suivi d'une dose quotidienne de la naissance jusqu'à une semaine après l'arrêt de toute exposition au lait maternel (pour le nourrisson non allaité on recommande une dose unique de NVP à la naissance puis une administration quotidienne d'AZT ou NVP pendant 4 à 6 semaines). L'OMS a accordé ici une grande valeur à une intervention qui permettrait des pratiques d'allaitement à moindre risque dans les situations où l'allaitement maternel est la norme. [Becquet, 2010]

3.7.2.2 Option B

Pour les nourrissons allaités au sein, la prophylaxie par trois ARV donnée à la mère doit être associée à l'administration quotidienne au nourrisson d'AZT ou de NVP de la naissance jusqu'à l'âge de 4 à 6 semaines (idem pour les nourrissons non allaités).

L'option B a donc l'avantage d'être simple et de ne comprendre qu'un seul schéma pour la mère et un seul également pour le nourrisson ; elle permet de très faibles taux de transmission in-utero et peri-partum. [Becquet, 2010]

TABLEAU VI : Synthèse générale des recommandations de l'OMS
sur la prévention de la transmission mère - enfant

Femmes enceintes ayant besoin d'un TAR pour leur propre santé	
CD4 < 350/mm³	CD4 > 350/mm³
TAR quel que soit le stade clinique	TAR en cas de symptômes (stade 3 ou 4)
Femmes enceintes n'ayant pas besoin de TAR pour leur propre santé	
Option A : AZT maternel	Option B : prophylaxie par trois ARV
AZT (dès la 14 ^{ème} semaine de grossesse) NVP-du* (au début du travail) AZT+3TC* (pendant l'accouchement puis durant sept jours après)	Trois ARV : (dès la 14 ^{ème} semaine de grossesse jusqu'à une semaine après la fin de l'allaitement) AZT + 3TC + LPV/r AZT + 3TC + ABC AZT + 3TC + EFV AZT + 3TC(ou FTC) + EFV
Nourrissons de femmes ayant besoin d'un TAR pour leur propre santé	
NVP ou AZT tous les jours de la naissance jusqu'à l'âge de quatre à six semaines (recommandation soumise à condition pour ceux non allaités au sein)	
Nourrissons de femmes n'ayant pas besoin d'un TAR pour leur propre santé	
Option A	Option B
<u>Allaité au sein :</u> NVP dose unique (à la naissance) puis NVP quotidienne (jusqu'à une semaine après l'arrêt de l'allaitement) <u>Non allaité :</u> NVP dose unique (naissance) Puis AZT ou NVP quotidienne (pendant quatre à six semaines)	<u>Allaité au sein :</u> NVP (ou AZT) quotidienne (de la naissance jusqu'à 4 à 6 semaines) (idem pour le nourrisson non allaité)

*Il n'est pas nécessaire de donner névirapine-dose unique (NVP-du) et AZT + 3TC si la mère a reçu plus de quatre semaines d'AZT au cours de la grossesse

3.7.3 Allaitement maternel contre-indiqué en France

Aucune des approches analysées précédemment n'est efficace à 100%, et le seul moyen d'éviter tout risque « résiduel » de transmission est l'allaitement artificiel, qui n'entraîne pas de risque pour la santé de l'enfant dans les pays industrialisés. L'allaitement maternel est donc contre-indiqué en France (Recommandation de niveau élevé). Des études récentes en Afrique montrent qu'un traitement antirétroviral chez la mère ou chez l'enfant pendant toute la durée de l'allaitement diminue fortement le risque de transmission par le lait, mais ne le supprime pas. [Yeni *et al.*, 2010]

Le bénéfice apporté par le traitement préventif postnatal est indiscutable en cas de traitement maternel suboptimal [Gray *et al.*, 2005]. Toutefois, son utilité est difficile à démontrer lorsque la mère reçoit une trithérapie prolongée et efficace durant la grossesse et que la charge virale maternelle est indétectable à l'accouchement [England *et al.*, 2009]. Dans le doute, le traitement est maintenu sous forme de zidovudine (AZT) monothérapie, seule molécule ayant l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour cette indication. La connaissance sur l'usage en période néonatale des autres molécules est encore extrêmement réduite, limitée à lamivudine (3TC), à névirapine (NVP) dose unique et au nelfinavir (NFV). Des données récentes issues d'essais d'allaitement sécurisé en Afrique mettent aussi en évidence une bonne tolérance de NVP en prophylaxie au long cours chez le nouveau-né [Chasela *et al.*, 2010].

Les nouveau-nés avec faible risque de transmission sont ceux dont les mères ont reçu un traitement prophylactique optimal durant la grossesse, avec une charge virale plasmatique à l'accouchement inférieure à 1 000 copies/mL, et dont l'accouchement s'est déroulé sans complication ; le traitement de référence reste donc AZT en monothérapie qui est débuté le plus tôt possible. Pour ceux avec un risque élevé de transmission, les données issues de l'enquête périnatale française (EPF) ont confirmé l'intérêt du renforcement du traitement préventif avec au moins deux ARV chez le nouveau-né. Trois schémas de renforcement peuvent être proposés pour une durée totale de quatre semaines :

AZT + 3TC + lopinavir/r (LPV/r)

AZT + 3TC + NVP en dose unique (à la naissance),

AZT + 3TC + NVP en une prise quotidienne pendant quinze jours.

En l'état actuel des connaissances, il est impossible de privilégier une option par rapport à l'autre en termes de toxicité et/ou d'efficacité. Le traitement est à débiter le plus tôt possible après la naissance, impérativement avant 48-72h de vie. [Yeni *et al.*, 2010]

3.8 Enfants et adolescents infectés

L'objectif général du traitement est le même que chez l'adulte. Aucune des études pédiatriques publiées à ce jour n'apporte un niveau de preuve élevé pour recommander formellement un choix de molécules et le moment optimal de début de traitement. Le seul aspect bien argumenté concerne la prise en charge de la forme précoce et sévère avec encéphalopathie, et de sa prévention par un TAR systématique précoce. Le bénéfice du traitement avant l'âge de trois à six mois sur le risque d'évolution précoce et sévère, a été démontré dans plusieurs études observationnelles dont l'essai CHER mené en Afrique du Sud [Violary *et al.*, 2008]. Cependant, la morbidité et la mortalité très élevées constatées dans le contexte africain en l'absence de traitement limitent l'application intégrale au Nord.

L'utilisation des ARV chez l'enfant reste largement extrapolée des résultats observés chez l'adulte ; les recommandations intègrent ainsi l'élargissement des indications du traitement, sans pour autant disposer d'une évaluation spécifique à l'enfant de l'éventuel bénéfice ajouté. [Yeni *et al.*, 2010]

TABLEAU VII : Synthèse des recommandations de traitement chez l'enfant en France

Enfant de moins de 24 mois	Enfant de plus de 24 mois
Mise en balance du bénéfice du TAR par rapport aux inconvénients potentiels (tolérance des molécules...).	<u>Symptomatique</u> : TAR
	<u>Asymptomatique</u> : en fonction des CD4 et de la charge virale. Traitement pour tous ceux avec un taux de CD4 inférieur à 25% des lymphocytes totaux.
Associations privilégiées	
<ul style="list-style-type: none"> - 2 INTI (ABC, 3TC ou AZT) et 1 IP/r : lopinavir/r (LPV/r) (large expérience, existence de deux formes pédiatriques) - 2 INTI et 1 INNTI : certitude sur l'adhésion de l'enfant et de sa famille. 	

La principale question est centrée sur l'efficacité à long terme des traitements et sur leur impact bénéfique ou délétère au niveau des organes ou systèmes cellulaires (cerveau, rein, foie, os, endothélium vasculaire...) [Bonnet *et al.*, 2004 ; Aldrovandi *et al.*, 2009]. Les données disponibles en pédiatrie sont pour la plupart des analyses observationnelles non comparatives résumant l'expérience d'un centre. Les grandes études comparatives viendront désormais principalement d'Afrique où vivent la plupart des enfants infectés.

PARTIE II

Retour d'expérience

de terrain

1 Méthode de travail

1.1 À Nantes et Paris

Tout d'abord, la première partie de mon travail s'est déroulée de septembre à décembre 2010 durant mon premier stage hospitalo-universitaire au sein du laboratoire de virologie à Nantes. Grâce à Mme FERRE Virginie ma Directrice de thèse, j'ai pu analyser efficacement les principaux axes des recommandations françaises et assister ensuite aux consultations du Dr ALLAVENA Clotilde au Service de Maladies Infectieuses et Tropicales de Nantes. On m'a ainsi illustré concrètement l'application sur le terrain de mon travail théorique initial. Le docteur ALLAVENA m'a ensuite proposé de participer à une « conférence Nord - Sud » organisée par l'Institut de Médecine et d'Epidémiologie Appliquée (IMEA) au palais de l'Unesco à Paris, à laquelle j'ai répondu présent. J'y ai rencontré Mr LAURENT Arnaud qui est responsable de projets ESTHER (Ensemble pour une Solidarité Thérapeutique Hospitalière En Réseau) au Bénin et en Côte d'Ivoire, et avec qui j'ai pu planifier mon futur stage béninois. Cette journée m'a servie de véritable base de travail pour approfondir le sujet, m'ouvrir une vision claire et globale de la situation et me conforter définitivement dans mon envie de me rendre sur le territoire africain pour mieux le comprendre.

1.2 À Cotonou

D'où mon stage de trois mois réalisé à Cotonou au Bénin de juin à août 2011. Une fois sur place, l'entretien obtenu avec Dr ADJAH Lise-Hélène m'a été très instructif. En effet, Mme ADJAH est coordonnatrice médicale d'ESTHER-Bénin et franco-béninoise ; elle m'a donc délivré une multitude d'informations et m'a ouvert son carnet de contacts.

Tout d'abord, j'ai rencontré à la fois Dr AKINOCHO Evelyne qui est la coordonnatrice du Programme National de Lutte contre le SIDA (PNLS) accompagnée du Dr De SOUZA chef du service de la prise en charge au PNLS. Je me suis ensuite entretenu avec Mr D'OLIVEIRA Denis représentant de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) au Bénin, et avec Dr TOSSOU Emmanuel Yaovi responsable de l'unité de gestion des programmes spécifiques au pôle de Cotonou de la Centrale d'Achat des Médicaments Essentiels et consommables médicaux (CAME) qui distribue les antirétroviraux (ARV) à environ soixante sites de prise en charge. J'ai eu la chance de rencontrer un autre pharmacien dans la foulée à savoir Dr

AHOYO DA SILVA Mireille, responsable du service de gestion des médicaments et des produits de laboratoires du PNLS.

Au niveau institutionnel, j'ai eu des entretiens également avec Mme OBEY Antoinette qui est la Secrétaire Permanente du Comité National de Lutte contre le SIDA (CNLS), et avec le point focal pour le VIH du Fond des Nations Unies pour l'Enfance (UNICEF) à savoir Mme NDIHOKUBWAYO Tharcienne spécialiste VIH / SIDA. Puis, j'ai voulu encore compléter mes connaissances en rencontrant Mr ELIAS Nice Glonou, médecin à l'organisation non gouvernementale (ONG) « Arc en Ciel » à Cotonou. Grâce à lui, j'ai pu distribuer aux personnes vivant avec le VIH (PVVIH) de ce centre des préservatifs, que je m'étais procurés au Sida Info Service (SIS) de Nantes. Sur la fin de mon séjour, j'ai aussi réussi à voir Mr OGOU Stephan qui est coordinateur d'ESTHER au Bénin. ESTHER est en fait une coopération bilatérale (et non une ONG) qui permet d'appuyer des sites de prise en charge. J'ai également échangé de nombreuses informations avec BONVALET Perrine qui est une doctorante française effectuant une thèse sur le Bénin en sciences politiques.

Parallèlement, grâce au Dr EGOUNLETY - TOUDONOU Gisèle mon maître de stage à Cotonou, j'ai eu l'opportunité d'aller travailler régulièrement à l'Hôpital Saint Luc de Cotonou, un centre de soin nouvellement centre de prise en charge. Ce centre m'a permis de côtoyer des patients béninois tout en assistant aux consultations et à la délivrance des antirétroviraux dans la pharmacie annexe. Enfin, pour parfaire mon action de terrain, j'ai également organisé avec LÉPICIER Clotilde des séances hebdomadaires de prévention sur le VIH dans le centre où j'effectuais mon stage à Cotonou. Ces séances ont été très enrichissantes du fait de la proximité directe avec la population locale et l'échange de connaissances pendant près de deux heures chaque semaine.

1.3 Outils

Pour analyser l'application des recommandations, j'ai étudié minutieusement le rapport universel publié en septembre 2010 par l'OMS et qui rassemble des informations en provenance de 183 des 192 États Membres des Nations Unies (144 pays à revenu faible ou moyen et 39 pays à revenu élevé). Il aborde l'état d'avancement de la riposte mondiale du secteur de la santé au VIH, et les obstacles qui continuent à faire barrière à l'accès universel. En ce qui concerne le Bénin, il y a eu des résultats importants dans la révision et l'élaboration de documents normatifs ; un document de « politique, normes et procédures de prise en

charge des PVVIH» a été publié en mars 2010, soit cinq mois après les recommandations de l'OMS. Il est maintenant largement diffusé au Bénin et a constitué un support pour étudier l'harmonisation du Bénin avec les recommandations de l'OMS.

A ces deux outils s'associe ensuite toute une palette de documents (listés dans la bibliographie) qui m'ont permis de mieux comprendre la prise en charge au niveau de l'hémisphère Sud, et je me suis également rendu au Centre de documentation du PNLIS à Cotonou.



Photographie 2 : Séance de prévention sur le VIH au sein du centre Seyon à Cotonou.

[Seroux, 2011]

2 Observations sur le terrain

2.1 Présentation du Bénin

Tout d'abord, la République du Bénin est un pays de l'Afrique occidentale situé dans le Golfe de Guinée, qui s'étend sur une longueur de 700 kilomètres de l'océan Atlantique au fleuve Niger et sur une largeur de 125 kilomètres sur la côte. Elle couvre une superficie de 114 763 kms², soit près de six fois moins que la France (632 000 km²).

Ce pays au relief peu accidenté est limité au nord par le Niger, au nord-ouest par le Burkina-Faso, à l'ouest par le Togo, à l'est par le Nigéria et au sud par l'océan Atlantique. Les régions frontalières connaissent d'intenses mouvements transfrontaliers et sont de ce fait très exposées à certaines maladies transmissibles et endémiques.

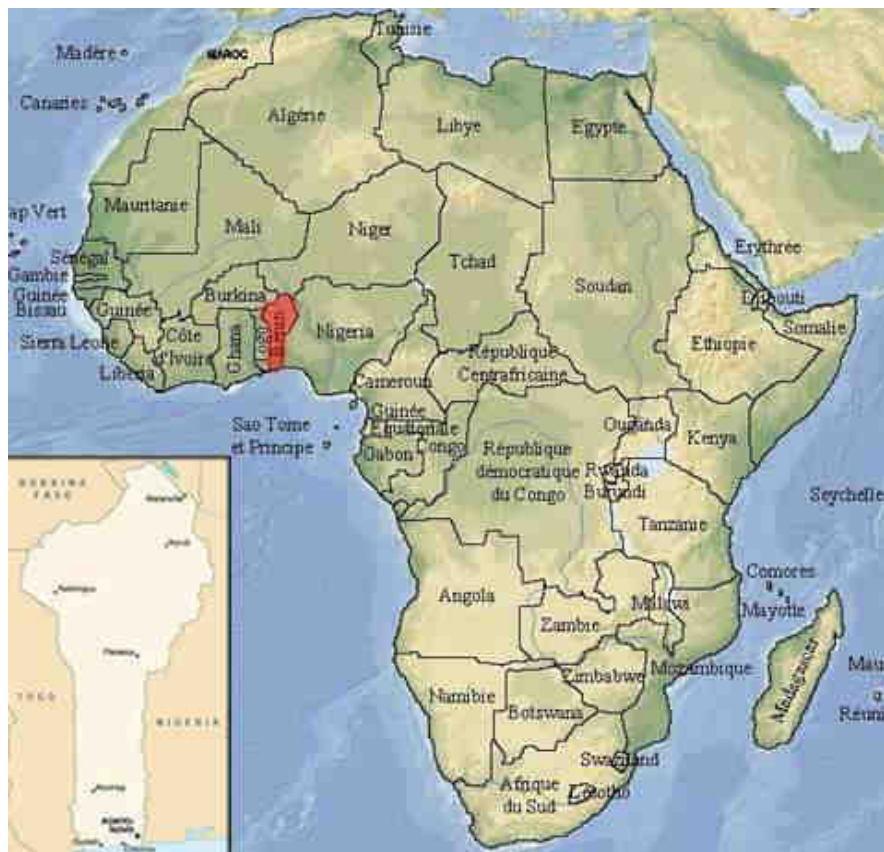


Figure 1 : Situation géographique du Bénin.

[Obey Megnigbeto et al., 2010]

Le Bénin est subdivisé en douze départements. Les communes de ces départements sont organisées en arrondissements, eux-mêmes divisés en villages ou quartiers.

Au sud où j'ai travaillé, on note un climat subéquatorial (chaud et humide) avec deux saisons pluvieuses et deux saisons sèches ; ceci est favorable à la prolifération de certains vecteurs (moustiques, rats...), d'où l'endémicité et l'éclosion périodique des maladies infectieuses et parasitaires.



Photographie 3 : Le village d'Adjara. [Seroux, 2011]

La population béninoise croît à un rythme élevé puisqu'elle double tous les 25 ans, ce qui constitue une contrainte pour le développement des services de santé. Celle-ci est estimée en 2009 à 8 497 827 habitants (environ 65 000 000 d'habitants en France [Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques, 2011]). Elle est à prédominance féminine (51,1%), jeune (cible privilégiée de l'infection à VIH), et caractérisée par une fécondité élevée. 41,8 % des béninois vivent en milieu urbain. [PNLS, 2010]

TABLEAU VIII : Evolution du taux de mortalité infantile et de l'espérance de vie de 1992 à 2006 au Bénin [Obey Megnigbeto et al., 2010]

Indicateurs	1992	1996	2001	2002	2006
Taux de mortalité infantile ‰	98,6	93,9	89,1	90,0	67,0
Espérance de vie à la naissance	54,2	Nd*	Nd*	59,2	Nd*

** Nd = non disponible*

Il existe un pluralisme linguistique et ethnique au Bénin. On retrouve par ailleurs un fort taux d'analphabétisme des femmes, conséquence du faible taux de leur scolarisation. Ce taux d'analphabétisme est de 80,8% pour les femmes en général et de 70,8% pour celles âgées de 15 à 49 ans, ce qui constitue un facteur de vulnérabilité de la femme dans le domaine du VIH.

L'économie est basée sur l'agriculture (50,6% de la population active) et principalement sur la production du coton. Les produits vivriers qu'on trouve dans le pays sont le maïs, le manioc, le haricot, le mil, le sorgho et l'arachide. L'élevage et la pêche sont pratiqués de manière artisanale et couvrent environ 60 % des besoins de la population. Il existe encore des poches d'insécurité alimentaire dues à des problèmes saisonniers de déficit alimentaire qui constituent un terrain favorable pour les maladies enregistrées chez les enfants et leurs mères. Enfin, on enregistre une évolution croissante du produit intérieur brut (PIB) par habitant, et une croissance économique évoluant en dents de scie. Sur la période de 1991 à 2001, le taux de croissance économique est légèrement supérieur à celui de croissance démographique, mais l'écart moyen entre les deux taux ne permet pas une amélioration substantielle des conditions de vie des populations. Ceci explique, en partie, la faible accessibilité financière des populations aux soins. Selon l'indice de développement humain (IDH), le Bénin est classé au 161ème rang en 2009 (sur environ 180 classés). Il fait partie des pays les moins avancés du monde et est classé parmi les pays pauvres très endettés (PPTÉ). Son indice de pauvreté humaine (IPH) est de 43,2% en 2007. [PNLS, 2010]

Le système de santé du Bénin comporte trois niveaux :

- national (Centre national hospitalier et universitaire (CNHU) et trois autres centres)
- intermédiaire ou départemental (cinq centres hospitaliers départementaux (CHD))
- périphérique ou opérationnel (34 hôpitaux de zone).

A ces structures publiques, s'ajoutent des formations sanitaires privées, confessionnelles et associatives, qui sont surtout concentrées dans les zones urbaines.

Concernant la réorganisation des services de santé suivant l'approche des zones sanitaires, la couverture en infrastructures s'est améliorée, passant de 80% au 31 décembre 2001 à 89% au 30 juin 2005. Toutefois, cette bonne couverture en infrastructures sanitaires généralement jugée suffisante, cache une inégale répartition.

De plus, en matière de ressources humaines, le Bénin compte un médecin (toutes catégories

confondues) pour 7 006 habitants (environ un médecin pour 330 en France [Conseil National de l'Ordre des médecins, 2008]), un infirmier pour 1 920 habitants, une sage femme pour 1 726 femmes en âge de procréer et un technicien de laboratoire pour 16 132 habitants en 2006. [Obey Mognibeto *et al.*, 2010]

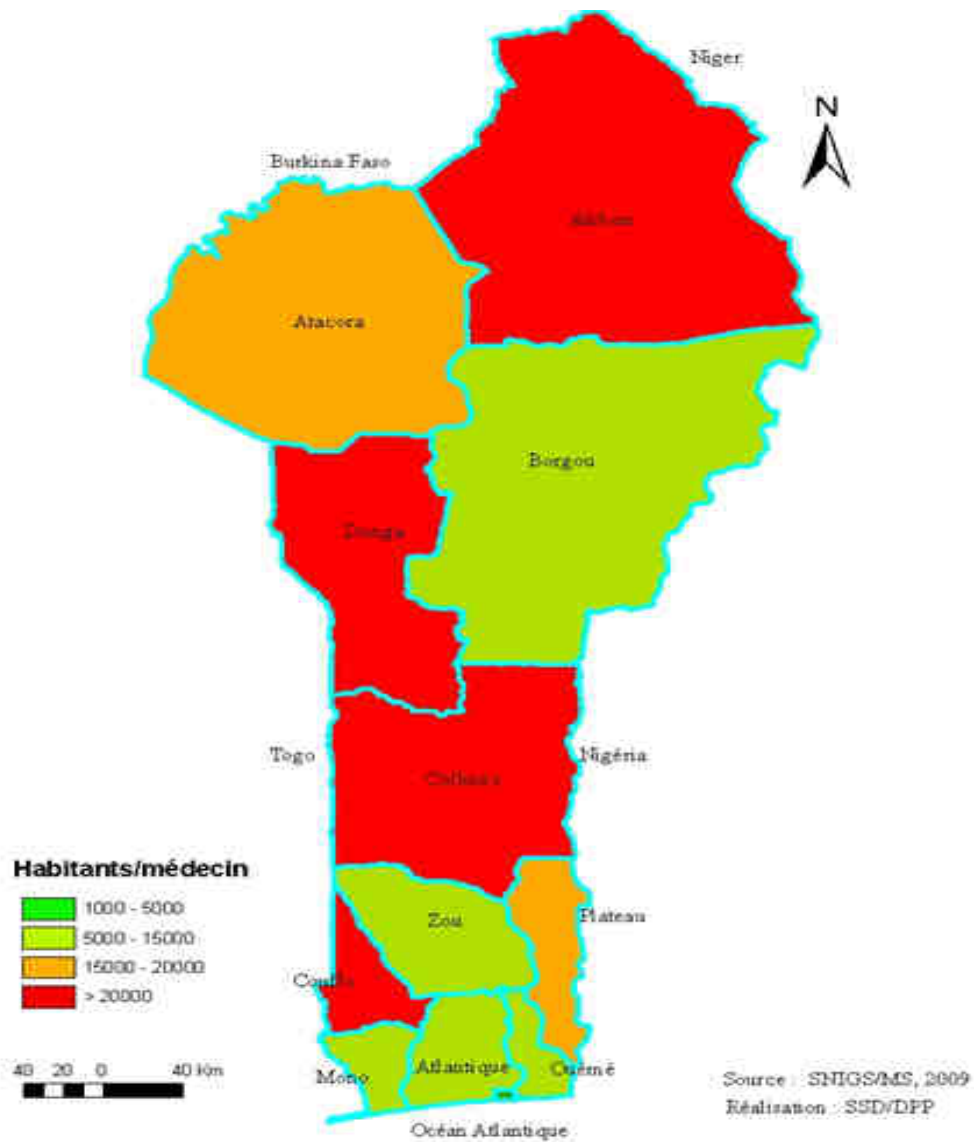


Figure 2 : Nombre d'habitants par médecin au Bénin en 2008.

[CNLS, 2010]

2.2 Contextes épidémiologiques

2.2.1 Au Bénin

L'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est un sujet de grande préoccupation au Bénin où l'épidémie est généralisée à faible prévalence. La maladie touche et tue particulièrement les jeunes et les adultes (15 à 49 ans), et l'espérance de vie à la naissance risque de diminuer si l'épidémie n'est pas maîtrisée. De plus, le nombre d'orphelins dus au syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) devient de plus en plus élevé. Le SIDA provoque également un manque à gagner du fait des dépenses en soins et arrêts de travail. Les facteurs qui entretiennent l'infection sont multiples et d'importance inégale. Ils regroupent la multiplicité des partenaires sexuels, la banalisation de la maladie, la réticence à l'utilisation du préservatif, la stigmatisation et la discrimination... Le nombre de jeunes à avoir une bonne connaissance de l'infection demeure très faible (33,8%) [Obey Megnigbeto *et al.*, 2010].

Tous les ans, le système de veille mis en place apprécie l'évolution de l'épidémie à partir des données de la surveillance sentinelle, démarrée en 1990 avec sept sites urbains. En dix ans, la prévalence est passée de 0,3% en 1990 à 4,1% en 2001 [Akinochi *et al.*, 2009]. Avec l'évaluation du système en 2002, le Bénin s'est inscrit dans un processus d'extension des sites tant en milieu urbain qu'en milieu rural. Ainsi, depuis 2002, la prévalence estimée dans 50 sites oscille autour de 2% montrant une stabilisation de l'épidémie (2,0% en 2009), mais avec des disparités régionales (3,6% sur le littoral en 2009) et une féminisation de l'épidémie (1,5% chez les femmes versus 0,8% chez les hommes en 2009). Cette situation est variable selon le milieu de résidence avec des prévalences à 2,7% en milieu urbain contre 1,5% pour le milieu rural en 2009. Pour les femmes enceintes, la prévalence est estimée en 2009 à 2,0%. Chez les travailleuses de sexe, elle reste élevée (26,5%) faisant de ce groupe le réservoir du virus. [PNLS, 2010]

Le premier cas de SIDA a été enregistré en 1985 et le nombre annuel de nouveaux cas enregistrés est passé de 100 en 2003 à plus de 1 500 en 2007 [Kora Bata *et al.*, 2008]. En 2008, 389 cas de SIDA ont été enregistrés chez les adultes et 8 chez les enfants dans plusieurs centres de santé, soit au total 397 cas. De 1985 à 2008, 11 541 cas de SIDA ont été enregistrés au Bénin par certaines structures hospitalières ce qui représente une sous

notification [PNLS, 2010]. Les raisons de cette sous-estimation sont multiples et imputables à la fois au système de soins et aux malades eux-mêmes [WHO, 2008]. Les plus fréquentes sont le dysfonctionnement du système de notification des cas de SIDA, l'ignorance par les séropositifs de leur statut sérologique, la réticence des individus à se faire dépister, la méconnaissance des symptômes de la maladie...

2.2.2 En France

De 2004 à 2007, on estime 7 000 à 8 000 nouvelles contaminations par an en France, soit un taux d'incidence de 17 à 19 pour 100 000 par an [selon l'institut de veille sanitaire (InVS) et ANRS AC23]. Environ 40 à 50% des nouvelles contaminations se produisent chez les homosexuels hommes [Ndawinz *et al.*, 2010]. Le nombre de découvertes de séropositivité en 2008 est estimé à environ 6 500, nombre stable par rapport à 2007 [Cazein *et al.*, 2009]. L'âge moyen au diagnostic est de 38 ans (36 ans chez les femmes et 39 ans chez les hommes). 67% des personnes découvrant leur séropositivité sont des hommes. Les personnes de nationalité étrangère représentent 41% des découvertes de séropositivité [Ghosn *et al.*, 2010 ; Lewden *et al.*, 2010].

La prévalence peut être estimée à environ 152 000 personnes à la fin de 2008 en France (environ 0,2%). On continue à observer une légère augmentation de la proportion de femmes et de sujets de plus de 50 ans. Le nombre de personnes infectées qui ne connaîtraient pas leur infection ou qui ne se font pas suivre peut être estimé aux alentours de 50 000. Selon l'enquête périnatale française (EPF), il y aurait environ 1 500 accouchements de femmes séropositives par an, soit une séroprévalence de l'ordre de 2 pour 1 000 chez les femmes qui accouchent (loin des 2% du Bénin). Le nombre d'enfants infectés vivant en France reste estimé à environ 1 500 et une centaine d'adolescents sont infectés chaque année par voie sexuelle. [Yeni *et al.*, 2010]

En ce qui concerne les co-infections chez l'adulte, les prévalences sont élevées du fait de modes de transmission communs au VIH et aux virus des hépatites (par voie sanguine, sexuelle...). En 2004, on estime en France que 37,6% de la population atteinte par le VIH présentent des marqueurs sérologiques témoignant d'une infection ou d'un contact ancien avec le virus de l'hépatite B (VHB). La prévalence de l'infection chronique par le VHB est estimée à 7% chez les patients infectés par le VIH. Les plus fortes prévalences sont relevées

chez les homosexuels et les toxicomanes. L'incidence de l'hépatite B est mal connue du fait de l'absence fréquente de sérologie initiale et de suivi régulier. La séroprévalence de l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) chez les patients infectés par le VIH a été estimée à 24,3% en 2004 [Larsen *et al.*, 2005]. Pour comparaison, la prévalence de l'hépatite C est variable dans les pays du Sud, mais celle de la co-infection avec le VIH est élevée dans certaines régions d'Afrique et proche de celle observée au Nord (25%) [Le Moing, 2010].

Enfin, en tenant compte des délais de déclaration et de la sous-déclaration, le nombre de personnes ayant développé un SIDA est estimé à environ 81 200 depuis le début de l'épidémie et celles vivantes au 31 décembre 2008 à 34 600. On estime à environ 1 550 le nombre de diagnostics de SIDA en 2008. Après une diminution plus importante du nombre de nouveaux cas de SIDA en 2006 et 2007 (-12%) qu'au cours des années antérieures, ce nombre s'est stabilisé en 2008 [selon l'InVS et FHDH ANRS CO4]. [Yeni *et al.*, 2010]

2.3 Expérience française

2.3.1 Instaurer un traitement

En discutant avec les médecins du Service des Maladies Infectieuses à Nantes, j'ai appris qu'il convient en 2011 de dédramatiser cette étape d'instauration d'un premier traitement antirétroviral (TAR). On explique au patient qu'il est maintenant possible de prescrire un traitement simple et bien supporté sans que ce soit corrélé au franchissement d'un stade péjoratif dans la maladie.

Même si le nombre de CD4 est le principal élément de décision, le prescripteur prend en compte d'autres éléments comme la pente de décroissance des CD4 ou leur pourcentage par rapport aux lymphocytes totaux. De plus, plusieurs études de cohorte ont montré qu'une charge virale plasmatique élevée (en particulier supérieure à 100 000 copies/mL) est un facteur pronostique péjoratif quel que soit le taux de CD4 [Egger *et al.*, 2002 ; Wood *et al.*, 2003]. Il faut savoir également que la qualité de la réponse immunologique au TAR diminue avec l'âge et est significativement moins bonne après 60 ans. Chez les femmes en âge de procréer, on évoque les perspectives de grossesse pour anticiper le choix d'un traitement minimisant les risques d'embryo-foetotoxicité.

2.3.2 Soutien à l'observance et séances d'éducation thérapeutique

On m'a expliqué que la tendance est d'intégrer de plus en plus dans le système de soin de nouvelles activités comme l'éducation thérapeutique ; le but est d'amener les patients à suivre de mieux en mieux leur traitement pour s'orienter vers une prise en charge optimale. Car l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est considérée aujourd'hui comme une maladie chronique et l'observance constitue le meilleur facteur prédictif de succès thérapeutique prolongé.

Ces consultations d'éducation thérapeutique sont donc indispensables. Elles peuvent par exemple faire comprendre au patient qu'il dispose d'un capital thérapeutique à épargner, ou que le risque de sélection de virus résistants n'est pas le même selon que l'échappement par inobservance survienne sous inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (risque élevé) ou sous inhibiteur de protéase (risque plus faible si l'échappement est pris en charge rapidement). Un pharmacien formé à l'éducation thérapeutique pourrait donc délivrer des informations claires et individualisées sur le TAR tout en impliquant davantage les personnes vivant avec le VIH (PVVIH). Dans le cas des femmes enceintes, il constituerait un véritable relai du médecin pour répondre aux incertitudes des patientes sur la toxicité potentielle des traitements.

2.3.3 Gestion des effets indésirables

Chez les co-infectés par les virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et de l'hépatite C (VHC), j'ai observé qu'il existe plusieurs situations de prise en charge. Tout d'abord, pour les patients sans indication de TAR pour le VIH, les cliniciens proposent le traitement anti-VHC (interféron pégylé + ribavirine). Cependant, il convient de rester attentif au risque de diminution des CD4 d'environ 100/mm³ sous interféron. La deuxième situation correspond aux patients pas encore traités mais avec indication de TAR pour le VIH : le TAR est privilégié en prenant en compte le traitement anti-VHC à venir. De plus, une période de 6 mois de TAR semble raisonnable avant d'instaurer le traitement du VHC. Pour ceux déjà sous TAR, les traitements de l'hépatite C sont désormais mieux tolérés. Cependant, les effets indésirables de ribavirine et de l'interféron pégylé sont plus fréquents chez les patients co-infectés que chez les patients mono-infectés par le VHC, et près d'un quart arrête le traitement en l'absence de mesures d'accompagnement [Carrat *et al.*, 2004]. Pour ribavirine par exemple, on peut observer une anémie et des troubles cutanés. En effet, sous bithérapie

VHC, près de 50% des patients ont une baisse d'au moins 2 g/dL du taux d'hémoglobine et 10 à 16% des patients ont une hémoglobine < 10 g/dL [Torriani *et al.*, 2004 ; Carrat *et al.*, 2004]. L'anémie doit être traitée par l'administration d'érythropoïétine.

Avec sa situation privilégiée, je pense que le pharmacien peut assurer pleinement son rôle en écoutant très attentivement ses patients pour dépister ces éventuels effets secondaires et orienter en fonction. Il peut aussi avoir l'œil sur les interactions : les associations ribavirine avec didanosine et ribavirine + stavudine sont contre-indiquées du fait du risque majeur de pancréatite aiguë et/ou de cytopathie mitochondriale [Yeni *et al.*, 2010].

2.3.4 Prise en charge d'une femme enceinte contaminée

Lors de mon stage au laboratoire de virologie, j'ai eu l'occasion de travailler également sur un cas clinique d'une femme enceinte infectée. Le suivi biologique est logiquement plus fréquent. Les tests génotypiques de résistance sont systématiquement indiqués avant la mise sous traitement, et on effectue des dosages plasmatiques d'antirétroviraux lorsque la charge virale est détectable ou qu'il existe un doute sur l'observance. De plus, des questions difficiles continuent à se poser sur la toxicité des traitements et on m'a signalé qu'une pharmacovigilance particulière est recommandée pour les molécules récentes. Le cas que j'ai étudié présentait une femme avec un nombre de CD4 inférieur à 200/mm³ d'où la mise sous cotrimoxazole (Bactrim®) en prophylaxie de la pneumocystose (et de la toxoplasmose).

Je me suis ensuite renseigné sur les conditions d'accouchement d'une femme contaminée. La mesure de la charge virale au huitième mois de grossesse permet de décider du mode d'accouchement. Si elle est indétectable, on utilise des mesures prophylactiques simples, car le risque de transmission mère - enfant du VIH-1 est de 0,3% pour une charge virale inférieure à 50 copies/mL, indépendamment du traitement utilisé [Tubiana *et al.*, 2010].

Des questions se posent sur l'utilisation de zidovudine (AZT). En effet, l'enquête périnatale française (EPF) confirme que le risque de transmission est diminué par la perfusion d'AZT lorsque la charge virale maternelle reste élevée à l'accouchement [Yeni *et al.*, 2010]. Cependant, chez les femmes qui ont une charge virale indétectable à l'accouchement, il n'est pas noté de transmission accrue en l'absence de perfusion d'AZT [Warszawski *et al.*, 2008]. De plus, des taux de transmission aussi faibles que dans les pays industrialisés sont obtenus

sans perfusion d'AZT dans certains pays en développement [Shapiro *et al.*, 2010]. On m'a donc suggéré qu'on envisage d'éviter la perfusion d'AZT chez les femmes avec un contrôle virologique optimal après une discussion pluridisciplinaire.

Le rôle protecteur de la césarienne programmée a été parfaitement établi avant l'ère des multithérapies. Mais la césarienne expose la mère à des complications, notamment infectieuses. On recommande donc une césarienne si l'ARN-VIH-1 plasmatique est supérieur à 400 copies/mL à 36 semaines d'aménorrhées [Yeni *et al.*, 2010].

Un cas particulier concerne l'enfant né d'une mère co-infectée puisqu'il a plus de risques d'être contaminé par le virus de l'hépatite C (VHC) que par le VIH, et aucun moyen de prévention n'est validé. En effet, le traitement antiviral du VHC est contre-indiqué en cours de grossesse en raison de la toxicité de ribavirine pour l'enfant.

Enfin, les nourrissons nés de mères séropositives bénéficient d'une prise en charge à 100% jusqu'à l'âge de 2 ans. Il faut veiller à ne pas faire mention du traitement de prévention de la transmission utilisé sur le carnet de santé ni de la séropositivité maternelle. On aborde aussi les modes de transmission du virus car beaucoup de mères séropositives n'osent pas toucher ni embrasser leur enfant de peur de le contaminer.

2.3.5 Pluridisciplinarité essentielle

C'est une consultation avec une patiente co-infectée qui m'a très bien illustré la prise en charge pluridisciplinaire. En effet, chez les personnes vivant avec le VIH (PVVIH), les infections par les virus des hépatites B et C (VHB et VHC) sont parmi les premières comorbidités et les premières causes de mortalité en dehors du VIH, en grande partie en raison de l'augmentation de la durée de vie grâce aux traitements. Une prise en charge pluridisciplinaire (médecin spécialiste du VIH, hépatologue, alcoologue, psychiatre, réseaux de soins ville-hôpital...) est indispensable pour pouvoir prendre en compte de manière optimale ces co-infections. Mon deuxième exemple concerne le suivi de la femme pendant la grossesse et le post-partum. Lors de mon stage hospitalier, j'ai ainsi remarqué qu'on implique toute l'équipe soignante pour le suivi clinique, immunologique et le soutien à l'observance. Il y a donc un contact direct et régulier entre le médecin et le virologue (lors des staffs pluridisciplinaires). Enfin, il ne faut pas négliger la prise en charge en ville car elle devient cruciale (vu les files actives de plus en plus fortes) et doit être envisagée en collaboration avec les équipes hospitalières.

2.4 Données marquantes des entretiens réalisés à Cotonou



Figure 3 : Situation géographique de Cotonou.

[CNLS, 2010]

2.4.1 Mr ELIAS : médecin d'un site de prise en charge

La volonté du Bénin est de passer progressivement de stavudine (D4T) au ténofovir (TDF) qui est la molécule phare pour remplacer D4T. En échangeant avec lui, le docteur Elias m'a signalé que ce remplacement pose souvent problème sur le terrain. En effet, TDF n'est pas très disponible (rupture fréquente) et pour lui il n'y a pas assez de recul, car les craintes reposent sur l'existence d'effets secondaires d'atteinte rénale qui n'ont pas été suffisamment étudiés. Cependant, selon lui les effets secondaires de D4T sont plus facilement gérables pour un clinicien par rapport aux troubles rénaux de TDF. D'ailleurs, d'autres prescripteurs béninois m'ont également exprimé qu'ils n'avaient pas encore assez de recul et qu'ils préfèrent attendre de voir. Mais TDF présente pourtant bien des avantages. Dans les co-

infections par les virus de l'immunodéficience humaine et de l'hépatite B par exemple (qui sont de plus en plus fréquentes), l'idéal est d'instaurer un traitement couvrant les deux infections ; or c'est un des avantages de TDF (qu'on associe à lamivudine et deux autres molécules).

2.4.2 Mme AHOYO : pharmacien responsable de la gestion médicamenteuse

La pharmacienne Mme Ahoyo m'a précisé que les commandes de 2011 sont faites de plus en plus en fonction de l'estimation des patients qui doivent passer de D4T au TDF. Pour le deuxième trimestre 2011, on compte environ 20 839 patients sous traitement de première ligne, dont 26% encore sous D4T. Sur certains sites béninois, une évaluation des effets secondaires (notamment à long terme) liés à l'utilisation de D4T a retrouvé une fréquence élevée de neuropathies (31%) et de lipodystrophie (30%) [Obey Megnigbeto *et al.*, 2010].

Au niveau de la gestion des médicaments au Programme National de lutte contre le SIDA (PNLS), le pharmacien effectue des prévisions sur les traitements et réfléchit en fonction des protocoles. Pour les deuxième lignes, j'ai appris que la fondation Clinton les a achetés et donnés jusqu'à fin 2011. A partir de 2012, c'est désormais le fond mondial qui s'en charge, mais il souhaite que les budgets nationaux s'occupent des premières lignes. Or, cette première ligne comprend le plus grand nombre de malades. De plus, au niveau des sites de prise en charge, ce ne sont pas les pharmaciens qui assument la dispensation ; il faut donc former des infirmiers ou des sages femmes dont le médicament n'est pas la spécialité pure. Pourtant, les professionnels de santé au Bénin m'ont très fréquemment signalé que le pharmacien peut constituer un élément clef dans la prise en charge et qu'il est même essentiel pour une prise en charge optimale. Les officines ne peuvent pas encore délivrer les antirétroviraux au Bénin, mais le sujet est en réflexion après avoir réglé l'aspect de la confidentialité et en incitant les officinaux à se former à la délivrance sur les sites de prise en charge.

2.4.3 SAINT - LUC : bilan avec les médecins de l'hôpital

Saint Luc est site de prise en charge depuis avril 2011. J'ai donc pu observer comment on insuffle directement les nouvelles recommandations sur un site très récent. J'ai observé à l'intérieur de ce centre la prescription de trois protocoles de traitement pour les adultes. Ce traitement est initié d'abord pendant quinze jours, puis le patient revient et on délivre alors

un mois de traitement. Pour une première prescription, il est organisé une séance de soutien psychologique pour améliorer l'observance.

J'ai ensuite pris le temps de travailler avec les médecins et dégagé un bilan de ce premier trimestre de prise en charge d'avril à juin 2011. Pour les adultes, nous avons recensé sept patients pour le premier protocole qui correspond à lamivudine + zidovudine + efavirenz (3TC + AZT + EFV), neuf sous lamivudine + zidovudine + nevirapine (3TC + AZT + NVP) et deux sous lamivudine + stavudine + efavirenz (3TC + D4T + EFV). Ces premiers chiffres nous traduisent bien les efforts effectués pour prescrire de moins en moins D4T.

Pour les femmes enceintes, nous avons recensé une patiente sous lopinavir/boosté + lamivudine + zidovudine (LPV/r + 3TC + AZT) et une sous indinavir/boosté + lamivudine + zidovudine (IDV/r + 3TC + AZT). On accompagne fréquemment les protocoles avec Bactrim®, des vitamines et du fer foldine.



Photographie 4 : Délivrance d'antirétroviraux. [Rooney, 2006]

2.4.4 ARC EN CIEL : une organisation non gouvernementale

« Arc en ciel » intervient toute l'année et son rôle est d'effectuer la prise en charge globale des personnes vivant avec le VIH (PVVIH). Il s'agit d'un site de prise en charge depuis 2005 officiellement, mais ses activités sont menées depuis 1996. Avant l'ère des antirétroviraux, « Arc en ciel » est un centre d'accompagnement pour les patients en fin de vie. La file active est de près de 2 000 patients. Les trois volets majeurs de ce centre sont les consultations, les hospitalisations médicales en cas d'infection et la dispensation des traitements. On y organise également l'accompagnement des patients, les visites à domicile et la prise en charge nutritionnelle avec la distribution de vivres et l'organisation de séances de démonstration culinaire. De nouvelles activités très importantes apparaissent comme l'éducation thérapeutique.

Un autre exemple concerne l'hôpital militaire de Cotonou où le Dr Azondékon a développé des actions dirigées vers l'éducation thérapeutique des enfants, le soutien psychologique et l'accompagnement social des familles d'enfant vivant avec le VIH. En 2009, 412 enfants infectés, 114 enfants nés de mères séropositives, leurs familles et leur entourage ont pu bénéficier de ces services [Beauvais-Remigereau *et al.*, 2010].

2.4.5 Mr D'OLIVEIRA : un des représentants de l'Organisation Mondiale de la Santé au Bénin

Mr D'Oliveira m'a indiqué que le Bénin avance sur l'accès universel au traitement même si certains coins reculés posent souvent des difficultés. Par exemple, un patient habitant la capitale Porto-Novo doit payer 300 francs CFA pour se déplacer afin de prendre son traitement, alors que l'habitant d'un petit village comme Dogbo doit déboursier 2 500 francs CFA pour aller à la grande ville limitrophe. De gros problèmes concernent aussi l'absence de programmes nutritionnels et un accompagnement psychologique qui n'est pas toujours fait par des professionnels. Les médiateurs permettent d'accompagner le patient efficacement mais ne peuvent pas remplacer des psychiatres. Au niveau de la prévention de la transmission mère - enfant (PTME), le Bénin a opté pour l'allaitement exclusif pendant six mois. En effet, Mr D'Oliveira m'a expliqué que les boîtes de lait en poudre sont chères et que l'allaitement exclusif permet d'éviter les problèmes dus à l'eau. Les données bibliographiques rapportent que sur 1473 enfants nés de mères séropositives dans les sites PTME en 2009, 1301 (88,3%) sont exclusivement nourris au sein et 132 à l'alimentation de substitution ; 9

enfants sur 10 sont donc nourris au sein [Kora Bata *et al.*, 2008]. Malheureusement, certaines femmes confient leur bébé à une personne de leur entourage qui a le VIH, et la contamination peut se faire s'il y a allaitement du bébé gardé. De plus, chez les femmes enceintes contaminées, l'accès universel est difficile sur le terrain, car il manque du personnel pour gérer la PTME. A 20 kms seulement de Cotonou, on peut déjà observer des difficultés, car certaines maternités n'ont pas de sage – femmes formées au dépistage. Enfin, le budget pour la prise en charge du SIDA chute encore ce qui ne facilite pas la tâche.

2.4.6 Mme NDIHOKUBWAYO : spécialiste VIH à l'UNICEF

Le Bénin a sorti ses propres recommandations en mars 2010 soit assez rapidement par rapport aux recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Cependant, il n'existe toujours pas de normes et procédures sur la PTME. Or les prescripteurs en ont vraiment besoin. En effet, bien que la disponibilité des formes pédiatriques des antirétroviraux sur les sites de prise en charge soit assurée, le document normatif est en cours d'élaboration [Obey *et al.*, 2010]. Je me suis donc rendu au fond des Nations Unies pour l'enfance (UNICEF) pour rencontrer Mme Tharcienne NDIHOKUBWAYO, qui m'a confirmé que le document est en phase d'impression. Comparé aux autres pays africains, le Bénin est relativement avancé car il existe un dépistage précoce qui fonctionne tant bien que mal, et la séroprévalence est relativement faible par rapport au contexte. Cependant, encore beaucoup d'enfants sont infectés par leur mère. Les objectifs fixés sont de couvrir 80% des enfants infectés d'ici à 2015. C'est un véritable défi car ceci doit être réalisé sur chaque zone sanitaire du pays. Sur un site de prise en charge à Cotonou, un prescripteur m'a expliqué ensuite que les enfants infectés ne sont pas forcément plus suivis que les autres, mais que ceci est dû au système de santé. En effet, auparavant on greffait le suivi sur la vaccination en routine mais la vaccination a diminué ce qui pose des problèmes pour faire revenir les patientes et leur bébé. Enfin, la littérature évoque qu'un programme original de dépistage de la fratrie a déjà été mené à Cotonou. En s'appuyant sur les consultations de suivi des nouveau-nés de mères infectées, les médecins ont proposé un dépistage systématique des frères et sœurs accompagnant leurs mères. Environ 20% d'enfants infectés (sur les 221 testés) ont bénéficié d'une prise en charge adaptée [Beauvais-Remigereau *et al.*, 2010].

2.4.7 Mme ADJAH I : médecin d'une coopération bilatérale

Comme les sites de prise en charge sont intégrés dans des structures de soins, ils ont au minimum accès aux appareils de ces structures pour effectuer la numération formule sanguine et la biochimie. Le Dr Adjahi m'a indiqué qu'environ 40% des sites de prise en charge sont équipés d'un compteur à CD4 au Bénin (le cyflow du fournisseur Partec ou le fascount de la marque BD si la file active est conséquente). Les appareils à charge virale (Roche, Abbott ou Mérieux) sont répartis à une unité par centre d'information de prospective et de conseil (CIPEC) au niveau départemental. Le service des activités biologiques du Programme National de Lutte contre le SIDA abrite plusieurs appareils. Cependant, certains départements comme le Mono et Couffo ont des gros problèmes de stabilité énergétique et ne sont donc pas équipés en appareils sophistiqués. L'appareil à charge virale du Mono a ainsi été relocalisé au centre national hospitalier et universitaire de Cotonou (CNHU) où la file active est conséquente. Au niveau de la moyenne des CD4 des patients béninois à l'inclusion, en 2002 on a observé qu'ils sont tous au niveau SIDA de stade 3 et 4 (avancé et sévère) [Initiative d'accès aux antirétroviraux, 2002] avec des taux de CD4 à environ 50/mm³ voire moins. Actuellement, beaucoup de patients restent éligibles au moment du diagnostic avec des CD4 bien inférieurs à 350/mm³ ; seuls les sites de prévention de la transmission mère - enfant (PTME) rencontrent des femmes dont le taux de CD4 au dépistage est plus élevé.

3 Confrontation aux recommandations

3.1 Vers l'accès universel : progrès accomplis et difficultés au Bénin

3.1.1 Organisation

Le Programme National de Lutte contre le SIDA (PNLS) dispose dans son organigramme d'un service de prise en charge créé depuis 1997. Les activités de prise en charge médicale se sont intensifiées avec la mise en place en 2001 de l'initiative béninoise d'accès aux antirétroviraux (IBAARV) avec l'appui de la Coopération Française. L'accès à la trithérapie a démarré au Bénin en février 2002 au niveau de trois sites, tous localisés à Cotonou. Conformément à l'initiative de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le PNLS a opté ensuite pour une stratégie de décentralisation des sites de prise en charge des personnes vivant avec le VIH (PVVIH) à travers l'accréditation des structures de santé disposant de locaux adéquats, d'un laboratoire et ayant une équipe médicale formée sur la prise en charge globale. L'accréditation d'un centre de traitement est réalisée par le PNLS et celui-ci peut être public, confessionnel ou privé. Puis l'initiative béninoise d'accès aux antirétroviraux (IBAARV) commencée au début des années 2000 a progressé ; ceci s'est matérialisé par l'évolution du nombre de sites de prise en charge qui est passé de 47 en 2007 à 68 en 2009. [PNLS, 2010]

Au niveau national, le service de prise en charge a pour mission d'amener un grand nombre de patients à avoir facilement accès à la prévention des infections opportunistes, au traitement par les antirétroviraux et à des soins de qualité. Au niveau départemental, c'est le personnel des centres d'information de prospective et de conseil (CIPEC) des directions départementales de la santé qui en est chargé. Enfin, au niveau opérationnel on a l'équipe d'encadrement des zones sanitaires (EEZS). La prise en charge est assurée actuellement dans 69 sites. [PNLS, 2010]

On a donc un cadre institutionnel fonctionnel qui existe (comité national de lutte contre le SIDA (CNLS), PNLS, et les sites de prise en charge). De plus, il existe un partenariat entre les organismes internationaux, les hôpitaux du Nord et certaines structures locales de prise en charge. Les atouts principaux sont aussi l'existence de laboratoires de suivi biologique (hématologie, biochimie et comptage des CD4) des patients dans tous les départements. De

plus, on observe que beaucoup de prescripteurs sont formés et qu'il existe un guide national, ce qui permet une harmonisation du schéma thérapeutique. La riposte nationale est donc multisectorielle et marquée par des interventions inscrites dans le cadre stratégique national 2007 – 2011. Enfin, sont relevées comme forces la volonté et l'engagement politique du Chef de l'Etat avec sa participation effective aux différentes manifestations d'envergure nationale. [Obey Megnibeto *et al.*, 2010]

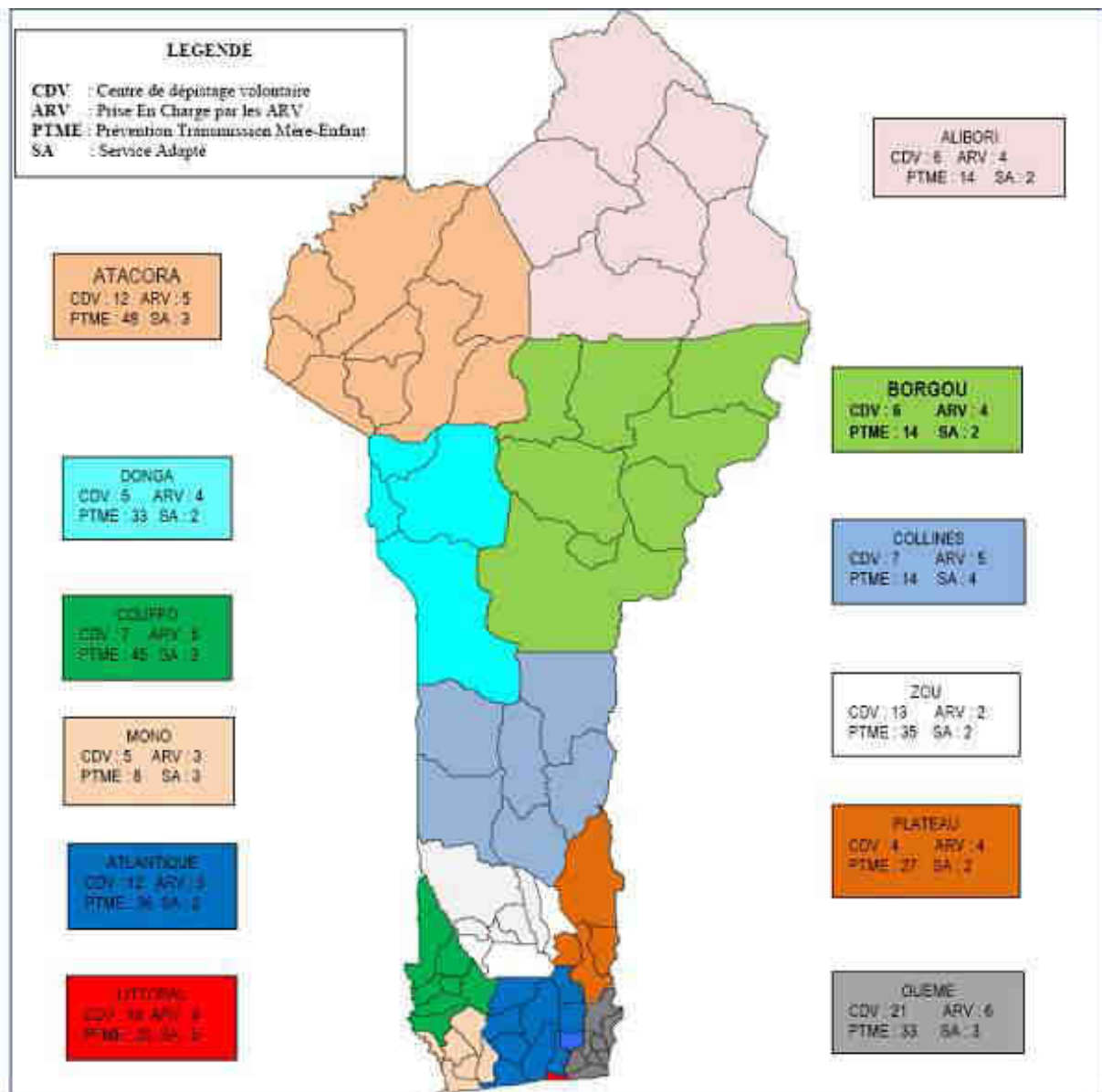


Figure 4 : Répartition des sites de prise en charge au Bénin en 2009.

[Obey Megnibeto *et al.*, 2010]

3.1.2 Chez l'adulte

Conformément aux recommandations de l'OMS, la prise en charge des personnes vivant avec le VIH (PVVIH) au Bénin est assurée selon des critères cliniques et biologiques bien définis. Les recommandations béninoises visent donc à donner accès au traitement à l'ensemble des PVVIH qui répondent aux critères d'éligibilité de mise sous traitement. Il est bien signalé dans le document normatif que cette mise sous traitement ne peut s'appliquer qu'aux patients chez qui le diagnostic d'infection par le VIH a été posé avec certitude. Le patient doit exprimer son consentement à l'initiation du traitement et les maladies opportunistes évolutives présentes doivent être traitées. [Obey Megnigbeto *et al.*, 2010]

Le nombre de PVVIH au Bénin est évalué à 78 866. Le tiers des patients adultes (24 328) a besoin des antirétroviraux (ARV), et malheureusement seulement 15 087 sont effectivement sous traitement au 31 décembre 2009. Cependant, les analyses de la situation béninoise relèvent que l'accès aux ARV a été facilité et a bien progressé ces dernières années. En effet, il s'élevait par exemple à 9 345 en 2007. En 2008, 3 727 patients ont été nouvellement mis sous ARV dont 3 472 adultes. Le nombre de patients nouvellement traités en 2009 (suite aux recommandations de l'OMS) est de 4 475 parmi lesquels on dénombre 4 161 adultes. Enfin, le nombre total de patients traités cité précédemment (15 087) est bien supérieur à ce qui avait été fixé dans le cadre stratégique du Bénin pour 2010 (12 000). [PNLS, 2010]

TABLEAU IX : Adultes infectés traités par antirétroviraux de 2003 à 2009 au Bénin

[Obey Megnigbeto *et al.*, 2010]

	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Adultes Traités	500	2 300	4 283	9 274	9 345	11 308	15 087

3.1.3 Chez la femme enceinte [Obey Megnibeto *et al.*, 2010 ; CNLS, 2010]

La prévention de la transmission mère - enfant (PTME) a démarré au Bénin en 2001 avec l'appui de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le fond des Nations Unies pour l'enfance (UNICEF) et la Coopération Française. A partir de 2006, le Bénin a commencé par introduire des combinaisons prophylactiques plus efficaces en remplacement progressif de la dose unique de névirapine (NVP). Le nombre de sites offrant le service de PTME est passé de 204 en 2007 à 364 en 2009 sur les 611 maternités que compte le pays (soit une couverture de 66% des formations sanitaires en 2009). La couverture en matière de PTME a donc été renforcée et elle gagne progressivement du terrain. Il reste tout de même 14% à couvrir pour atteindre l'objectif de 80% attendu fin 2011.

Le taux de transmission du VIH de la mère à l'enfant est élevé ; il est estimé au plan national à 13,9%. Le protocole de PTME retenu au Bénin est l'option B, quelque soit la situation géographique de la maternité. Pour rappel, cette option B consiste en une trithérapie pour la mère débutée à la quatorzième semaine de grossesse et continuée jusqu'à une semaine après l'arrêt de l'allaitement.

En 2009, 1460 gestantes séropositives (48,7%) ont accouché dans les sites de PTME dont 1387 femmes séropositives (98,65%) ayant effectivement accouché sous protocole. Il y a toujours des gestantes séropositives qui accouchent sans protocole, même si leur proportion a diminué entre 2008 et 2009 (de 10% à 5%). Le taux de déperdition des femmes testées séropositives qui ne suivent pas le protocole reste élevé jusqu'en 2009 avec 43,23%.

TABLEAU X : Synthèse sur l'accès au dépistage et aux protocoles de PTME de 2007 à 2009 au Bénin [PNLS, 2008]

Indicateurs	2007	2008	2009
Nouvelles consultations prénatales	156 392	207 814	230 844
Nombre de femmes enceintes dépistées	83 776 (=54%)	127 733 (=61%)	171 532 (=74%)
Nombre de femmes enceintes dépistées séropositives	2 554	2 737	3 000
Nombre de femmes enceintes séropositives ayant reçu des antirétroviraux	1 820 (=71%)	1 447 (=52%)	1 703 (=57%)
Nombre de sites PTME	206	332	364

L'année 2009 a été marquée par le démarrage d'une remise à niveau généralisée des agents socio-sanitaires dans toutes les zones sanitaires du pays. Cependant, on a une insuffisance en personnel qualifié dans les maternités (notamment les sages-femmes) et une insuffisance de soutien nutritionnel au couple mère-enfant. De plus, le suivi clinique et biologique des gestantes séropositives et des enfants est insuffisant. Une étude commanditée par le programme commun des Nations Unies sur le SIDA (ONUSIDA) en 2009 sur les bonnes pratiques de la PTME au Bénin a permis de constater que même si des efforts importants ont été réalisés, certaines pratiques telles que l'insuffisance du suivi et la démotivation de certains prestataires continuent d'entraver la bonne marche des activités.

La volonté du Bénin est donc de former tous les acteurs des sites de PTME (y compris les aides soignants), et de déléguer les tâches de prise en charge au niveau des centres intermédiaires. Il faut aussi davantage sensibiliser les hommes et solliciter leur implication. La tendance est aussi d'encourager l'allaitement au niveau des femmes sous antirétroviraux et de renforcer le suivi clinique et biologique des gestantes séropositives et de leurs nourrissons.

*TABLEAU XI : Synthèse sur les progrès à accomplir
pour un accès universel dans les sites de PTME au Bénin [Kora Bata et al., 2010]*

Indicateurs	Niveau atteint en 2009	Objectifs pour 2011
Formations sanitaires proposant des activités de PTME	66%	Passer à 80%
Femmes enceintes dépistées	74%	Passer à 90%
Femmes enceintes dépistées séropositives et ayant reçu une prophylaxie antirétrovirale	56,7%	80%

3.1.4 Un nombre de sites pédiatriques encore trop limité

Le nombre d'enfants de moins de quinze ans vivant avec le VIH est estimé à 5 608 en 2009, dont 1 338 avaient besoin d'antirétroviraux (ARV). La plupart des programmes pédiatriques en Afrique subsaharienne s'appuie sur l'évolution clinique et le taux de lymphocytes CD4 pour décider de l'introduction du traitement, à l'image de ce qui se fait chez les adultes. Jusqu'à la fin de l'année 2009, la prise en charge des enfants nés de parents séropositifs se heurtait ainsi au problème de diagnostic précoce au Bénin. En novembre 2009, cinq équipements de réaction en chaîne par polymérase (PCR) permettant de réaliser un diagnostic précoce ont été installés dans le pays pour améliorer la prise en charge. A l'hôpital d'instruction des Armées de Cotonou, un programme a permis de montrer que l'ajout d'une quantification de la charge virale dans les critères de mises sous traitement (charge virale supérieure à 100 000 copies/mL) avait un impact très significatif sur la mortalité et le délai d'introduction des ARV (34% d'excès de mortalité chez les enfants dont la décision de mise sous traitement ne dépendait pas de la charge virale et avec une initiation beaucoup plus tardive du traitement). Le nombre de sites assurant la prise en charge des enfants infectés est encore trop limité au Bénin. En 2009, seulement 25% des sites prescripteurs béninois assuraient la prescription d'ARV aux enfants. [Obey Megnigbeto *et al.*, 2010] [CNLS, 2010] [Beauvais-Remigereau *et al.*, 2010]

TABLEAU XII : Enfants mis sous antirétroviraux
de 2003 à 2009 au Bénin [Obey Megnigbeto *et al.*, 2010]

	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Enfants traités	50	150	250	350	420	770	1 084

3.1.5 Chez les co-infectés

A partir de 2006, la surveillance de la co-infection est étendue à tous les centres de dépistage et de traitement de la tuberculose du Bénin (CDT) qui sont au nombre de 51 dont 20 mettent les malades co-infectés par la tuberculose et le VIH sous traitement. Le nombre de CDT est passé à 57 en 2009. Le dépistage est systématiquement proposé à tout malade tuberculeux. En 2009, sur les 3 902 tuberculeux enregistrés, 3 845 ont été dépistés pour le

VIH et 629 tests se sont révélés positifs, soit un taux de séropositivité de 16,4%. Le nombre de tuberculeux toutes formes confondues positifs au VIH a connu une hausse de 30,0% passant de 494 en 2007 à 644 en 2008 [Obey Megnibeto *et al.*, 2010].

3.2 Toujours un retard au diagnostic en France

Dans les données de déclaration obligatoire de la séropositivité en 2008, la proportion de patients diagnostiqués avec un nombre de lymphocytes CD4 inférieur à 200/mm³ est de 33%. Or, la prise en charge initiale des ces patients constitue une urgence thérapeutique dans les recommandations françaises avec le traitement de l'affection en cours, la mise en place immédiate de traitements prophylactiques et du traitement. De plus, un patient sur deux a été diagnostiqué avec un nombre de lymphocytes CD4 inférieur à 350/mm³. L'absence de diminution de l'écart entre le nombre de découvertes d'infection et le nombre de nouvelles contaminations suggère également qu'il n'y a toujours pas de réduction du retard au diagnostic. [Yeni *et al.*, 2010]

TABLEAU XIII : Proportions des patients en fonction de leurs CD4

lors de la mise sous traitement en France en 2008

[Yeni *et al.*, 2010]

Stade SIDA ou CD4 < 200/mm ³	200 < CD4 < 350/mm ³	350 < CD4 < 500/mm ³	CD4 > 500/mm ³
33%	40%	17%	10%

Le taux médian de CD4 lors de l'initiation du traitement est de 275/mm³ en 2008, en légère augmentation par rapport à 2006 où le taux médian était de 245/mm³, mais toujours inférieur au taux recommandé de 350/mm³. La prise en charge est donc encore trop tardive en France pour une proportion importante des patients bien que l'objectif d'une charge virale indétectable soit atteint chez un nombre toujours croissant de patients. On peut estimer qu'environ 57% des patients infectés sont traités à l'heure actuelle et que ce taux n'est pas suffisant pour contrôler l'épidémie. Chez les homosexuels hommes, le diagnostic est le moins tardif et l'instauration du traitement est la plus précoce, mais le taux d'incidence est

néanmoins plus élevé montrant que les taux de dépistage et de traitement doivent être considérables pour contrôler l'épidémie par le traitement. [Fardet *et al.*, 2006]

Une nouvelle politique de dépistage va être mise en place afin d'identifier les 36 000 personnes estimées ignorant leur infection. Il faut donc s'attendre à voir les files actives hospitalières continuer à augmenter de manière significative dans les années à venir. De plus, pour la femme enceinte on note toujours des insuffisances d'accès aux soins ; encore un quart des femmes enceintes infectées découvrent leur séropositivité à l'occasion de leur grossesse.

3.3 Utilisation des schémas thérapeutiques

3.3.1 Situation béninoise

Les schémas thérapeutiques de première ligne recommandés pour les adultes sont strictement conformes aux recommandations établies par l'OMS ; on recommande lamivudine (3TC) plutôt qu'emtricitabine (FTC). Les schémas sont donc les suivants :

3TC + AZT + EFV ou NVP

3TC + TDF + EFV ou NVP. [PNLS, 2010]

Pour la première fois en 2008, le Bénin a réalisé une étude visant à évaluer la prévention de la transmission mère - enfant (PTME). Il s'agit d'une étude rétrospective qui a inclus 610 enfants nés de mères séropositives et 588 femmes séropositives ayant accouché durant la période allant du 1er juillet 2006 au 31 décembre 2007, dans 25% des maternités appliquant les protocoles de PTME. L'objectif principal de l'étude est de faire le bilan de la PTME, huit ans après sa mise en œuvre. Plus du quart d'entre elles (26%) n'a pas partagé le résultat de sa séropositivité avec son conjoint. La majorité des femmes de l'étude (58,7%) a bénéficié d'une monoprofylaxie avec névirapine (NVP) contre 23,5% de triprofylaxie, 7,8% de trithérapie et 10% sans protocole. Plus des deux tiers des femmes ont opté pour un allaitement exclusif de leur enfant (70,1 %). [Obey Megnigbeto *et al.*, 2010]

Mais selon une analyse situationnelle, en absence d'intervention le taux de transmission mère - enfant est de 17,02%. Ce taux est réduit à 6% sous monoprofylaxie et à 2,17% sous triprofylaxie. La prévalence du VIH chez les enfants nés de mères séropositives varie donc

significativement selon que la mère ait suivi un protocole de prévention ou non, et selon le type de protocole. Ainsi, la prévalence est trois fois moins élevée chez les enfants dont les mères ont accouché sous triprophylaxie/trithérapie que chez ceux dont les mères ont reçu la monoprophylaxie. [PNLS, 2010]

TABLEAU XIV : Les protocoles de PTME utilisés au Bénin (arrondis) [CNLS, 2010]

	2006	2008	2009
Grossesses attendues	ND	403 000	415 000
Dépistées séropositives	4 470	2 730	3 000
Taux de séropositivité	4,70 %	2,1 %	1,7 %
Protocole PTME	2 370	1440	1700
% de monoprophylaxie	83,1%	69,3 %	67,8 %
% de triprophylaxie / trithérapie	16,9%	30,7 %	32,2 %

3.3.2 En France

En 2008 en France, 85% des patients adultes recevaient un traitement, 9% des patients n'en recevaient pas et 5% en avaient déjà reçu mais l'avaient interrompu. Parmi les patients traités, 98 % recevaient une multithérapie, 1% une monothérapie d'inhibiteur de protéase boosté au ritonavir et 1% une bithérapie d'INTI. Les patients qui ont initié un traitement en 2008 recevaient le plus souvent une multithérapie comprenant deux INTI et un IP (61%), plus souvent utilisée en France que les multithérapies comprenant deux INTI et un INNTI (33%). [Cohorte FHDH ANRS CO4]

En ce qui concerne la prévention de la transmission mère - enfant (PTME), des progrès spectaculaires ont été faits. Grâce notamment au TAR, la transmission mère - enfant (TME) du VIH-1 en France est de l'ordre de 1-2 % (contre 15-20% en l'absence de traitement). Cela représente une quinzaine de nouveau-nés infectés par an. Actuellement, un tiers des femmes enceintes infectées reçoit un traitement pendant la grossesse uniquement à visée de PTME, mais l'extension des indications devrait réduire cette proportion. Des données issues d'études, renforcent la notion que le risque de transmission est faible lorsque la réplication virale est contrôlée, sans permettre de chiffrer avec précision ce risque. [Yeni *et al.*, 2010]

3.4 Evaluation des échecs thérapeutiques

En 2010, l'évaluation des échecs thérapeutiques des patients traités a été partielle sur quelques sites seulement au Bénin et basée sur l'évolution des CD4 : environ 35% des patients sont en situation d'échec immunologique. [Obey Megnigbeto *et al.*, 2010]

Avec la disponibilité de six classes d'ARV, l'objectif de réobtention d'une suppression virologique maximale est aujourd'hui possible en France dans la grande majorité des cas, y compris chez les patients avec un long historique d'ARV et la présence de résistance génotypique à plus d'une classe. Ainsi, en 2010, le succès virologique du traitement est obtenu chez plus de 80% des patients en France. [Yeni *et al.*, 2010]

3.5 Suivi des patients traités

En 2008, le PNLIS a mené une étude de cohorte sur tous les patients mis sous ARV du 1er juillet 2006 au 30 juin 2007 dans 47 sites de prise en charge. L'étude a porté sur 1 360 PVVIH dont le cinquième a un âge compris entre 25 et 30 ans (19,0%) et 84,1% sont observants. Elle a montré que 89,8% des patients suivis sous traitement ARV sont toujours en vie après un an. [Obey Megnigbeto *et al.*, 2010]

A l'opposé, compte tenu de l'intérêt des recommandations françaises d'atteindre un nombre de lymphocytes CD4 au-dessus de 500/mm³ pour tous les patients, il m'a paru important de suivre cet indicateur dans la population des patients pris en charge. Dans la cohorte FHDH ANRS CO4, le taux de patients traités avec des CD4 > 500/mm³ a augmenté à partir de 2006 pour atteindre 52% en 2008, alors qu'il stagnait à 40% entre 2000 et 2004. Cela s'explique probablement par la conjonction d'un traitement légèrement plus précoce et d'une augmentation de l'efficacité virologique.

3.6 Prise en compte des conditions de vie pour un succès thérapeutique

3.6.1 Le traitement ne résout pas à lui seul toutes les difficultés en France

Si le traitement a un bénéfice indéniable sur l'état immunitaire, il ne permet pas pour autant de résoudre toutes les difficultés auxquelles sont confrontés les patients : problèmes de revenu, d'emploi, de logement, de révélation du statut sérologique ou de vie affective et sexuelle. Il faut savoir également que les personnes vivant avec le VIH (PVVIH) ont plus de

facteurs de risque que la population générale pour la morbidité cardio-vasculaire, les maladies osseuses, neurologiques, rénales, hépatiques et les tumeurs [Anzouan – Kacou, 2010]. De plus, la prévalence du tabagisme est globalement plus élevée chez les patients infectés (environ 50%) que dans la population générale (environ 25%) ce qui augmente potentiellement le risque de complications (maladies cardio-vasculaires, cancers et pathologies respiratoires). La prise en charge doit donc aujourd'hui prendre en compte l'individu dans sa globalité. De plus, les phénomènes de stigmatisation et les pratiques discriminatoires font que, pour beaucoup de personnes encore, ces années de vie gagnées sont vécues dans l'isolement, l'insécurité, la perte d'estime de soi et la pauvreté si on ne prend pas en compte la dimension psychosociale [Yeni *et al.*, 2010].

En France, l'infection par le VIH figure dans la liste des affections de longue durée (ALD) qui ouvre droit à une prise en charge à 100% dès le diagnostic. Fin 2008, environ 90 000 patients sont en ALD pour l'infection à VIH, soit environ 1% du total des ALD [CNAMTS, 2009] et une augmentation de l'effectif de 4,0% par an depuis 2006 [Païta et Weill, 2009]. Même prises en charge au titre de l'ALD, les patients doivent assumer au minimum 500 € annuels, n'incluant pas la dépense d'une complémentaire santé, pour financer leurs soins. En effet, restent à leur charge les déremboursements de certains médicaments, les dépassements d'honoraires, les actes non inscrits à la nomenclature de l'assurance-maladie (par exemple, certains actes de kinésithérapie), le forfait hospitalier (18 € par jour), le forfait de 1 € par consultation et celui de 18 € sur les actes hospitaliers lourds [Yeni *et al.*, 2010]. La couverture additionnelle est donc indispensable mais elle est souvent jugée trop chère par les personnes les plus démunies. Or, la pathologie concerne globalement des populations socialement plus défavorisées qu'au début de l'épidémie ou entraîne une détérioration de leur situation sociale. En effet, plus du quart des 150 000 personnes séropositives en France vivent de minimas sociaux, en dessous du seuil de pauvreté [Sterdyniak, 2008]. Dans ces conditions, la nourriture et le logement sont souvent prioritaires face aux soins. Enfin, le nombre de patients de plus de 60 ans s'accroît. Or, avec l'âge, l'isolement, la précarité et la vulnérabilité augmente plus vite que dans la population générale.

3.6.2 Efforts béninois effectués et à effectuer

L'environnement juridique du VIH est défini par les instruments internationaux de protection des droits de la personne ratifiés par le Bénin. Un certain nombre de lois ont été prises ; on peut citer par exemple la loi N° 2005-31 du 10 Avril 2006 portant prévention, prise en charge et contrôle du VIH/SIDA en République du Bénin, et qui prévoit des dispositions protégeant les personnes infectées. Malgré ces avancées, l'amélioration de l'environnement juridique autour du VIH/SIDA demeure encore un énorme défi au Bénin. Au nombre des difficultés, on peut citer la faible vulgarisation de cette loi sur l'ensemble du territoire national et son absence de décret d'application. [PNLS, 2010]

Pourtant, la mise en œuvre de la stratégie de l'accès universel au traitement s'est matérialisée par une décision d'offre gratuite de service portant sur un paquet minimum en décembre 2004. Ce paquet minimum de prestations gratuites comprend la consultation avec les bilans biologiques (initiaux et de suivi prescrits au niveau d'un site de prise en charge), la prophylaxie des infections opportunistes et le traitement par les antirétroviraux. Le comptage des CD4 est gratuit à l'initiation du traitement, et au plus deux fois par an chez tout patient. Cependant, on m'a sensibilisé sur le fait que tout le monde n'est pas équipé pour ce comptage CD4, et que le véritable souci concerne les réactifs pour sa réalisation (les intrants) car il y a des situations de rupture. Pour la charge virale, celle-ci est gratuite et réalisée à l'initiation, au sixième mois et tous les douze mois. Une charge virale supplémentaire (optionnelle) est possible et laissée à l'appréciation du médecin prescripteur. Les prestations gratuites sont ensuite définies précisément selon que les patients soient éligibles pour le traitement (par exemple consultations gratuites à J14, M1, M6 et M12 la première année puis 2 par an) ou non éligibles (2 consultations gratuites par an). Il est nécessaire d'évaluer cette gratuité car tous les actes effectués en dehors du paquet minimum sont à la charge du patient. Par exemple, le diagnostic et le traitement des pathologies associées comme l'hépatite B et C ne sont pas prises en compte dans ce paquet gratuit bien qu'ils soient systématiquement faits. [Obey Megnigbeto *et al.*, 2010 ; CNLS, 2010]

Le VIH a aussi des conséquences nutritionnelles (perturbations métaboliques par exemple). La personne vivant avec le VIH (PVVIH) a donc besoin en plus de 10 % à 15 % d'énergie par jour. Durant mon séjour au Bénin, on m'a souligné les insuffisances de personnel qualifié et de matériel pour l'éducation nutritionnelle des patients. Il faut donc rendre disponible l'appui alimentaire et former du personnel sur la prise en charge nutritionnelle.

PARTIE III

Confrontation Nord - Sud

1 Justification de la mise en place de recommandations de prise en charge

1.1 Estimation de la mortalité chez des adultes infectés non traités avec plus de 200 CD4/mm³, dans plusieurs cohortes d'Afrique de l'Ouest (Burkina Faso et Côte d'Ivoire)

On parle dans ces cohortes de patients pas encore traités par les antirétroviraux (ARV), et ces données de mortalité sont importantes car elles sont peu nombreuses. On a logiquement des biais pour ces études car il faut sortir des données les patients qui sont perdus de vue et tenir compte des mises sous traitement. Pourtant, la mortalité est un paramètre capital à étudier dans le contexte d'une mise sous traitement de plus en plus précoce. Le groupe 12222 de l'Agence Nationale de Recherche sur le SIDA (ANRS) a donc effectué un suivi dans des pays à ressources limitées. Ces cohortes rapportent que pour des tranches de CD4 au-delà de 200/mm³, on a une incidence de décès de 3% entre 200 et 350 CD4/mm³, de 1,5 % pour ceux de 350 à 500 CD4/mm³ puis de 0,4 % pour les patients avec plus de 500 CD4/mm³. On a donc des incidences de décès élevées pour les strates entre 200 et 350 CD4/mm³ mais celles-ci diminuent à partir de 350 CD4/mm³, ce qui conforte bien la mise en place capitale de recommandations par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). De plus, on a observé que pour les patients mis sous traitements, les taux de décès deviennent alors très bas. [Lewden *et al.*, 2010]

1.2 Complications néoplasiques chez les patients africains infectés

Dans l'hémisphère Nord, le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est une pathologie infectieuse devenue chronique. Au Sud, on observe une augmentation des cancers chez les africains infectés par le VIH. Mais le surrisque reste beaucoup moins important par rapport au Nord ; une des explications est que les patients ont plus rapidement des infections opportunistes donc décèdent souvent plus tôt. Chez les personnes vivant avec le VIH (PVVIH) inclus dans la cohorte ANRS CO4, on a observé que le facteur de risque principal des cancers est un taux de CD4 bas [Lemoing, 2010], ce qui justifie encore une fois l'intérêt d'étudier l'initiation de plus en plus précoce du traitement antirétroviral (TAR). La prévention consiste donc à débiter le plus précocement les antirétroviraux (ARV), car l'utilisation de ces médicaments est la principale solution applicable immédiatement pour lutter contre les cancers associés au VIH en prévenant le déficit immunitaire. En effet, depuis l'introduction des ARV dans l'arsenal thérapeutique, on a une nette diminution des

cancers classant SIDA. De plus, le traitement pourrait prévenir le cancer du col utérin et la mise sous traitement aurait un effet préventif sur la dysplasie cervicale.

1.3 Impact social du traitement antirétroviral en Afrique

L'accès aux antirétroviraux (ARV) a donc révolutionné la survie et la qualité de vie des PVVIH. Cependant, l'usage à long terme des ARV à l'origine de complications biomédicales et d'effets psychosociaux est peu documenté en Afrique. Néanmoins, les données portant sur la proportion de patients continuant à recevoir un traitement au fil du temps ont encore montré que la réduction du nombre de patients traités survenait principalement au cours de la première année de traitement et que le taux de rétention se stabilisait par la suite [OMS, 2010]. En 2009, le taux de rétention moyen sur 12 mois était de 82% dans les pays à revenu faible ou moyen [WHO *et al.*, 2010]. De plus, dans la cohorte ANRS 1215 menée au Sénégal pendant plus de 10 ans (de 1998 à 2010) [Sow et Couterut, 2010], on a observé que beaucoup de patients traités considèrent désormais les ARV comme des médicaments « puissants » et « forts » qui sont intégrés dans leur quotidien : « je prends mes antirétroviraux comme mon café ». On a une dédramatisation de la pathologie VIH/SIDA qui est comprise de plus en plus comme une maladie chronique compatible avec la vie : « c'est seulement le traitement antirétroviral qui me rappelle que je suis séropositif » (patient sénégalais). Cependant, il y a de fréquents arrêts et on a une meilleure observance à long terme pour les femmes par rapport aux hommes. L'étude des ARV utilisés à long terme dans cette cohorte a donc montré que ceux-ci ont un impact social en permettant une réinscription dans une vie sociale ; cependant l'équilibre reste fragile.



Photographie 5 : Prise de traitement. [Landman, 2010]

2 Amplifier l'accès aux antirétroviraux au Sud

2.1 Environ 60% des patients ont besoin d'un traitement mais n'en n'ont pas

C'est en 1998 qu'ont été observées les premières initiatives gouvernementales en Afrique où le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) représente le plus lourd fardeau ; à l'époque les antirétroviraux (ARV) sont décriés.

En 2000, beaucoup de firmes ont diminué le prix des ARV et on a eu l'apparition des génériques sur le continent africain. Puis, l'année 2003 marque véritablement les débuts avec plusieurs millions de patients mis sous ARV.

Fin 2009, 5 250 000 personnes recevaient un traitement antirétroviral (TAR) dans les pays à revenu faible ou moyen, soit une augmentation de 30% par rapport à l'année précédente et de treize fois en six ans. C'est en Afrique subsaharienne que le nombre absolu de personnes recevant un traitement a connu la plus forte augmentation.

En décembre 2009, huit pays à revenu faible ou moyen étaient déjà parvenus à un accès universel au TAR, qui se définit par la fourniture d'un traitement à au moins 80% des patients qui en ont besoin. De plus, dans 95 pays ayant transmis des données, la couverture du TAR était plus élevée chez les femmes que chez les hommes, respectivement de 39% et de 31% selon les estimations.

Début 2010, en se fixant sur le seuil des anciennes recommandations à 200 CD4/mm³, seulement 60 % des patients en ayant besoin sont donc sous ARV pour les pays du Sud. Si on prend maintenant les patients infectés avec des CD4 < 350/mm³ (nouvelles recommandations), c'est seulement 30 à 40 % qui bénéficient d'un traitement ; on a donc 60 % de ces patients de la tranche < 350/mm³ qui ont besoin d'un TAR mais qui n'en ont pas. Le problème est que sur 20 ans, pour couvrir le traitement universel du VIH, on aurait besoin de 400 à 700 milliards de dollars ce qui représente un budget énorme. [WHO *et al.*, 2010]

TABLEAU XV : Nombre d'adultes et d'enfants recevant et nécessitant un traitement, et estimation de la couverture dans les pays à revenu faible ou moyen selon les nouvelles recommandations de l'OMS [WHO, 2010]

Région Géographique	Décembre 2008			Décembre 2009		
	Patients traités	Nécessitant un traitement	Couverture	Patients traités	Nécessitant un traitement	Couverture
Afrique subsaharienne	2 950 000	10 400 000	28%	3 911 000	10 600 000	37%
Afrique du Nord et Moyen-Orient	9 100	91 000	10%	12 000	100 000	11%
Pays à revenu faible ou moyen	4 053 000	14 300 000	28%	5 254 000	14 600 000	36%

2.2 Éliminer la transmission mère - enfant d'ici à 2015

La couverture des interventions de prévention de la transmission mère-enfant (PTME) déjà existantes reste faible sur le continent africain avec seulement 34% en 2008 [Becquet, 2010]. Les taux de transmission sont très élevés dans de nombreux pays du Sud, mais grâce à l'accès facilité au dépistage et aux interventions de PTME, l'OMS cherche à les diminuer considérablement. Une fois mises en œuvre, les recommandations de l'OMS peuvent donc permettre de réduire le risque de transmission mère - enfant (TME) à moins de 5 % dans les populations pratiquant l'allaitement maternel (où le risque de base est de 35 %) et à moins de 2 % dans celles ne le pratiquant pas (où le risque de base est de 25 %) [OMS, 2010]. Ces recommandations sont donc très ambitieuses et porteuses d'espoir. Grâce à elles, l'objectif des Nations Unies est l'élimination de la TME d'ici à 2015, comme cela est déjà le cas dans de nombreux pays. On peut tout de même s'interroger sur la mise en œuvre opérationnelle.

Dans de nombreux pays du Sud, le niveau de connaissance des femmes en matière de VIH et de la PTME est faible. Cependant, la proportion de femmes enceintes ayant réalisé un test de dépistage du VIH a légèrement augmenté. Selon les estimations, 26% des 125 millions de femmes enceintes des pays à revenu faible ou moyen ont réalisé un test de dépistage du VIH en 2009, par rapport à 21% en 2008 et 7% en 2005. De plus, environ 51% des femmes

enceintes testées séropositives ont bénéficié d'une évaluation afin de déterminer leur admissibilité pour commencer un traitement antirétroviral (TAR) pour leur propre santé. Plus de la moitié des 1,4 millions de femmes enceintes vivant avec le VIH a reçu des antirétroviraux (ARV) pour prévenir la transmission de cette infection à leur nourrisson. Ce taux est estimé à 53% en 2010, alors qu'elles étaient 45% en 2008 et 15% en 2005. Cependant, une large proportion d'entre elles continue à recevoir une dose unique de névirapine (NVP), c'est-à-dire le schéma prophylactique le moins efficace. [WHO, 2010]

TABLEAU XVI : La prise en charge des femmes enceintes infectées dans les pays à revenu faible ou moyen, en 2009 [WHO, 2010]

Région géographique	Nombre de femmes recevant des ARV pour la PTME	Nombre de femmes ayant besoin d'ARV pour la PTME	Estimation de la couverture
Afrique subsaharienne	672 800	1 240 000	54%
Afrique du Nord et Moyen-Orient	500	15 700	3%
Pays à revenu faible ou moyen	727 600	1 380 000	53%

Grâce aux stratégies de PTME, environ 200 000 contaminations semblent ainsi avoir été évitées sur les 12 dernières années, dont 134 000 en Afrique Subsaharienne. Cependant, en 2008, environ 430 000 enfants ont encore été contaminés par le VIH, majoritairement par transmission mère - enfant (TME) et lors de l'allaitement. L'Afrique Subsaharienne en paye le plus lourd tribut, avec 390 000 nouvelles infections [Beauvais – Remigereau, 2010]. Même si ce taux de contamination a diminué de 18 % par rapport à 2001, il reste encore trop élevé. De plus, chez les nourrissons et les enfants exposés au VIH, l'accès à un test de dépistage, à une prise en charge et au traitement précoce est insuffisant. En 2009, dans les 54 pays ayant transmis des données, un test VIH a été réalisé au cours des deux premiers mois de vie chez seulement 15% des nourrissons nés d'une mère séropositive. Enfin, le nombre de nourrissons qui a reçu une prophylaxie antirétrovirale pour les protéger de l'infection maternelle a augmenté modérément. La proportion de nourrissons ayant besoin d'antirétroviraux (ARV) pour prévenir la TME, et qui les ont reçus, est passée de 32% en 2008 à 35% en 2009 [WHO, 2010].

2.3 Des progrès chez l'enfant malgré une couverture encore trop faible

Même si le nombre de décès d'enfants de moins de quinze ans a été estimé en 2008 en Afrique Subsaharienne à 230 000, soit 82 % des décès d'enfants dus au VIH dans le monde, plusieurs études ont montré que l'accès aux antirétroviraux (ARV) des enfants a permis de diminuer d'un facteur six le risque de décéder du SIDA [Beauvais – Remigereau, 2010]. La proportion d'enfants ayant besoin d'un traitement antirétroviral (TAR), et qui le reçoivent, a continué à augmenter en 2009. Le nombre d'enfants de moins de 15 ans recevant un TAR est ainsi passé de 275 300 en 2008 à 356 400 en 2009 [WHO, 2010]. Selon les nouveaux critères pour définir les besoins en traitement, la couverture des enfants ayant besoin d'un TAR est estimée à 28% en 2009, par rapport à 22% en 2008. Les enfants représentent 6,8% des personnes vivant avec le VIH (PVVIH) recevant un TAR, et 8,7% des personnes en ayant besoin.

2.4 Amélioration du dépistage chez les tuberculeux

Le risque de développer une infection à *Mycobacterium tuberculosis* est accru d'un facteur sept chez les patients infectés par le VIH. Selon l'OMS, un tiers des patients infectés par le VIH dans le monde sont co-infectés par la tuberculose [Yeni *et al.*, 2010]. L'épidémie de VIH dans les pays à ressources limitées favorise donc l'accroissement du nombre de tuberculoses avec une mortalité importante liée notamment à la fréquence accrue des formes extra-pulmonaires et à la dissémination de souches résistantes à un ou plusieurs antituberculeux, qui sont plus fréquentes chez les patients infectés par le VIH. Au cours de ces dernières années, des progrès importants ont été accomplis pour augmenter le nombre de patients atteints de tuberculose bénéficiant d'un conseil et d'un dépistage du VIH. En 2008, près de 1,4 millions de patients atteints de tuberculose connaissaient leur statut par rapport au VIH, ce qui représentait 22% des cas déclarés, comparé à 16% en 2007 et 3,2% en 2004 [WHO, 2010]. Cependant, chez les patients vivant avec le VIH et la tuberculose, la couverture du TAR est faible dans les pays à revenus faibles ou moyens en 2010.

2.5 Problèmes de coût

2.5.1 Pour les schémas de première intention

La mise en place de schémas thérapeutiques de première intention présentant moins de problèmes de toxicité mais d'un coût plus élevé doit être prévue progressivement, même si elle n'est pas encore faisable ou coûte vraiment trop cher. Or, dans de nombreux endroits, les budgets sont limités et il y a compétition avec d'autres priorités dans le domaine de la santé. En décembre 2009, 45 pays avaient déjà intégré dans leurs directives nationales de traitement les nouvelles recommandations de l'OMS sur les critères d'admissibilité pour commencer un traitement et les schémas thérapeutiques à utiliser ; 33 pays avaient entrepris d'arrêter progressivement l'utilisation de stavudine (D4T) [WHO, 2010].

2.5.2 Pour la deuxième ligne

Face à l'amplification de l'accès au TAR, les besoins de seconde ligne augmentent dans les pays à revenus faibles ou moyens. Selon l'OMS, entre 500 000 et 800 000 patients en première ligne nécessitent un passage en deuxième ligne en 2010 [Landmann, 2010]. Mais le taux d'échec de cette deuxième ligne thérapeutique reste haut pour les patients les plus immunodéprimés, ceux avec les régimes les moins puissants et pour ceux les moins observants. Entre 2008 et 2009 le prix des différents schémas thérapeutiques de première intention a continué à diminuer, mais de façon limitée. Cependant le prix des schémas thérapeutiques de deuxième intention est resté lui considérablement plus élevé que celui des schémas thérapeutiques de première intention. En 2009, la moyenne du prix des six schémas thérapeutiques de première intention les plus utilisés était de 137\$ par personne et par an dans les pays à revenu faible, alors que pour ceux de deuxième intention les plus utilisés, la moyenne s'élevait à 850\$ [WHO, 2010]. Dans les pays à revenu faible ou moyen hors Amériques (soit 59 pays), 97,5% des patients adultes recevaient un schéma thérapeutique de première intention, et 2,4% un schéma thérapeutique de deuxième intention.

La réflexion sur des premières lignes plus efficaces reste donc toujours prioritaire sur l'utilisation de cette deuxième ligne. En effet, quand on regarde les patients en échec de la deuxième, on voit que souvent ceux-ci avaient déjà un échec de la première ligne à cause de

leur mauvaise observance. Or, l'observance de cette deuxième ligne est encore plus capitale du fait du nombre important de comprimés à prendre et des écarts qui sont moins tolérables. [Pujades, 2010]

Il faut donc axer le travail sur des premières lignes qui soient mieux tolérées. On réfléchit sur l'utilisation des inhibiteurs de protéase (IP) mais on évoque l'émergence de résistances.

TABLEAU XVII : Synthèse sur l'utilisation des premières et deuxièmes lignes de traitement (par molécules et classes) dans les pays à revenus faibles ou moyens en 2009
[WHO et al., 2010]

Molécules antirétrovirales		59 pays à revenu faible ou moyen (excepté les pays d'Amérique)	
		Pourcentages de combinaisons de premières lignes utilisées contenant la molécule (%)	Pourcentages de combinaisons de secondes lignes utilisées contenant la molécule (%)
INTI	3TC	94.2	31.6
	D4T	59.7	3.0
	AZT	32.1	47.2
	TDF	7.7	32.4
	ABC	0.4	22.3
	DDI	0.3	48.1
	FTC	5.4	15.5
INNTI	NVP	60.7	1.1
	EFV	38.5	1.6
IP	LPV	0.4	92.7
	NFV	0.0	0.3
	IDV	0.1	0.9
	SQV	0.0	0.3
	ATV	0.0	0.0
	FPV	0.0	0.0

2.5.3 Pour la troisième ligne

Les données sont manquantes pour utiliser la troisième ligne dans les pays à faibles ressources. En effet, il manque le profil de résistance des patients en échec de deuxième ligne de traitement, la réponse virologique et le profil d'adhérence à un traitement de troisième ligne d'antirétroviraux (ARV). De plus, il subsiste de grosses questions sur le coût avec les analyses de coût-efficacité. Même si on s'offrait une troisième ligne de traitement en Afrique, beaucoup de molécules ne seraient pas efficaces car il faut des données de génotypage pour les patients en échec de la deuxième ligne [Landman, 2010].

Malgré toutes les discussions sur cette troisième ligne de traitement, on doit garder en tête que la stratégie gagnante reste la première ligne avec l'association des inhibiteurs non nucléosidiques aux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse, car elle s'est révélée efficace pour des millions d'africains. Il faut donc trouver l'équilibre pour élaborer une politique permettant l'accès au traitement de troisième intention tout en continuant à améliorer l'accès au traitement de première intention.

2.5.4 Pour les co-infectés

Au Nord, le virus de l'hépatite C (VHC) est la première cause de carcinome hépatocellulaire chez les personnes vivant avec le VIH (PVVIH), d'où l'importance du traitement précoce du VHC [Le Moing, 2010]. On se pose désormais la question de l'utilisation de ribavirine et de l'interféron pégylé dans l'hémisphère Sud mais un gros problème de coût est relevé.

Au Bénin par exemple, la prise en charge de l'hépatite B et C chez les PVVIH n'a pas été introduite dans le paquet minimum gratuit [Medegan *et al.*, 2006]. L'équipement n'est pas mis en place dans les centres hospitaliers départementaux (CHD) béninois. Le centre national hospitalier et universitaire (CNHU) dispose par contre de matériel nécessaire, et réalise donc à titre payant les sérologies de l'hépatite à la demande des prescripteurs. Enfin, la formation du personnel de santé des sites de prise en charge n'a pas été faite pour la prise en charge de cette co-infection et aucun site n'est approvisionné en médicaments spécifiques [Obey Megnibeto *et al.*, 2010].

3 Amplification de l'accès aux antirétroviraux : inquiétudes et enjeux pour l'après - 2010

Le rapport ONU/SIDA classe l'épidémie dans une phase de contrôle ; adultes et enfants bénéficient dans le monde entier d'une combinaison d'interventions alliant prévention, traitement et prise en charge. Des avancées considérables ont donc été enregistrées dans les pays à revenu faible ou moyen en ce qui concerne l'élargissement de l'accès au traitement. En Afrique, plus de cinquante pays ont ainsi diminué leur taux d'infection [OMS, 2010]. Pour autant, la situation de certains pays reste problématique et il y a toujours deux malades sur trois qui devraient avoir un traitement mais qui ne l'ont pas. Les enjeux sont donc considérables tout comme les inquiétudes.

3.1 De nombreuses inquiétudes au niveau de l'hémisphère Sud

3.1.1 Les moyens

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) souhaite une plus grande harmonisation des efforts entre les pays du Sud. Une question importante concerne les moyens pour ces pays, puisque nous sommes dans une crise économique à la fois complexe et lourde. Il manque dix milliards de dollars, ce qui est énorme. Mais les progrès obtenus risquent d'être réduits à néant si les engagements financiers et programmatiques ne sont pas pérennisés et renforcés. Il faut tout de même se préoccuper de savoir si les pays ont la capacité d'utiliser correctement l'argent.

3.1.2 Nouvelle phase de prise en charge

Beaucoup de personnes vivant avec le VIH (PVVIH) sont traitées dans la phase aiguë pour les empêcher de mourir. Aujourd'hui, nous arrivons dans une nouvelle phase de prise en charge en Afrique, car nous observons de plus en plus de maladies chroniques (diabète, hypertension...) et nous ne sommes pas prêts. En effet, les infectiologues n'ont pas l'habitude de traiter ces maladies chroniques.

Pourtant, il est capital de donner des informations aux patients. Or, il manque les dossiers cliniques ou les patients doivent payer pour se le procurer. La base de données est donc

manquante à la fois sur l'observance, le suivi et les besoins. On peut ainsi ouvrir des pistes de réflexion sur ce dossier médical. De plus, les patients vieillissent et deviennent donc multimédicamentés ; on a désormais des interactions médicamenteuses avec la tuberculose, la malaria... Mais les données sont manquantes car on a très peu d'expérience. [Coriat *et al.*, 2010]

3.1.3 Délégation des tâches

3.1.3.1 Syndrome d'épuisement professionnel

L'insuffisance de personnel est une autre grande inquiétude. On compte en Afrique un médecin pour 40 000 habitants, alors qu'en France on en a un pour 300 [Kouanfack, 2010]. A ces chiffres s'ajoute un syndrome d'épuisement professionnel pour les médecins africains. On imagine très bien la difficulté d'un suivi optimal pour un médecin qui voit plus de cinquante patients séropositifs par jour.

3.1.3.2 Découragement des patients

Même s'ils savent qu'ils ont besoin d'un traitement, beaucoup de patients finissent par se décourager uniquement à cause d'un temps d'attente trop long ; on les appelle les perdus de vue. On a observé dans la cohorte sénégalaise ANRS 1215 de plus en plus de contacts de routine, plus superficiels, avec moins d'empathie et une lassitude partagée [Sow et Couterut, 2010]. On se pose donc la question d'une usure de la relation?

3.1.3.3 Solutions proposées

Les solutions proposées sont une décentralisation de la prise en charge et la délégation des tâches. Il faut aussi une standardisation et une simplification des pratiques. Tout d'abord, la mise en place d'un bon système de suivi marque une qualité de soin. En effet, il faut à tout prix que le personnel soignant africain prenne conscience que tout n'est pas fini quand on a prescrit le traitement. Car la non observance est multifactorielle. Elle peut être plus ou moins contrôlée par une attitude proactive qui peut donner un impact sur le suivi ; on peut aller jusqu'à rendre visite au patient à son domicile ou faciliter des rencontres avec une autre personne vivant avec le VIH (PVVIH). En Afrique, certaines tâches

réalisées par les médecins pourraient donc être déléguées à d'autres professionnels de la santé, en ayant en tête bien sûr que la prescription antirétrovirale et le suivi du patient sont toujours réalisés par le médecin. Il faudrait aussi impliquer d'avantage le personnel non médical. [Coriat *et al.*, 2010 ; Kouanfack, 2010]

Tous ces paramètres tendraient à réduire le temps d'attente et donc à diminuer ce problème d'accessibilité au traitement. On pourrait par exemple très bien imaginer l'aide apportée par un pharmacien au médecin sur la gestion des effets indésirables, de la toxicité et des échecs aux traitements. Quel temps de gagné pour le prescripteur ! Mais les médecins vont-ils accepter de déléguer certaines de leurs tâches, et surtout est-ce que les patients seront d'accord ?

3.1.3.4 Efforts béninois

A l'instar des autres pays africains, on observe au Bénin une insuffisance de ressources humaines qualifiées pour une file active sans cesse croissante [Obey Megnigbeto *et al.*, 2010]. Et cette insuffisance est plus marquée pour la prise en charge des enfants infectés [CNLS, 2010]. Des situations « d'occasions manquées de soins » conduisent très souvent à une perte de vue de certains patients, une aggravation de leur état clinique voire même au décès [PNLS, 2010]. De nouveaux ajustements méritent donc d'être envisagés également. Les activités en cours de réalisation concernent le renforcement des sites en personnel (agents de santé, psychologues, agents sociaux...).



Photographie 6 : File d'attente devant un centre de soin africain. [Kouanfack, 2010]

3.1.4 Difficultés dans l'approvisionnement et la distribution des traitements

Il faut d'abord remonter aux années antérieures à 2005 car elles marquent une période où l'accès est libre aux génériques et où l'Inde a fourni de nombreux médicaments avec des prix de plus en plus bas. De plus, les compagnies pharmaceutiques ont baissé les prix, et on a observé la montée en puissance de grands programmes de financement d'accès aux soins. Mais, depuis 2005, on observe une nouvelle période. La brevetabilité est devenue obligatoire et imposée au Sud. L'Inde ne peut donc plus produire des génériques pour les nouveaux médicaments. On a donc un blocage de certains médicaments [Coriat *et al.*, 2010]. Cette nouvelle période marque cependant un changement dans les recommandations thérapeutiques et évidemment la facture est élevée. Apparaît également la nécessité du suivi biologique avec le suivi de la charge virale. Pour la première fois les prix remontent et c'est donc un changement historique majeur. De plus, le fond mondial n'a pas pu sortir la somme requise, et beaucoup de patients sous traitement devraient déjà passer sur des molécules plus coûteuses [Coriat *et al.*, 2010]. On ne peut donc pas rester dans cette situation. Aujourd'hui, cinq millions de personnes sont traitées ; on ne peut pas dépendre d'une politique de charité et il faut des règles. Un business ne peut pas s'appliquer quand on touche une pandémie et surtout quand les pays n'ont pas les moyens de se payer cela. La santé est donc au sommet de la politique, mais derrière on observe des questions de financement avec des problèmes de régulation et des inégalités d'accès aux traitements.

L'approvisionnement en antirétroviraux (ARV) est donc problématique au Sud. Pourtant, on sait bien qu'une rupture de stock est associée à un risque d'émergence de résistances. L'idéal est donc de trouver le traitement combiné le plus efficace possible, le tout si possible en une gélule et le moins coûteux possible. Il faut ainsi convaincre les instances internationales et plaider avec les industries pharmaceutiques pour qu'elles prennent conscience qu'elles ont une forte responsabilité sur l'accès aux ARV. L'idée intéressante est en fait d'organiser avec elles des débats et d'entrer dans le dialogue avec les génériqueurs. Il faut maintenant augmenter l'accessibilité aux ARV pour aller jusqu'à 15 millions de patients traités. Les procédures pharmaceutiques doivent être harmonisées et les délais d'enregistrement à raccourcir [Coriat *et al.*, 2010].

Au Bénin par exemple, l'approvisionnement est assuré dans le secteur public par la centrale d'achats des médicaments essentiels et consommables médicaux (CAME) [Rochineux, 2008 ;

Obey Megnigbeto *et al.*, 2010]. Le non respect des délais de livraison des médicaments antirétroviraux a entraîné la consommation entière du stock de sécurité au plan national en 2010 [Obey Megnigbeto *et al.*, 2010]. Les sites de prise en charge commençaient donc à sortir d'une situation de rupture au moment où j'ai effectué mon stage.

3.1.5 Aide internationale

3.1.5.1 Engagement collectif pour l'accès universel

Les pays à revenu élevé doivent réaffirmer leur engagement collectif vis-à-vis de l'accès universel, comme il avait été convenu par les dirigeants du G8 en 2005 puis réaffirmé lors de l'Assemblée générale des Nations Unies en 2006 [WHO, 2010]. Il est important que les ressources provenant de l'aide bilatérale et multilatérale soient suffisantes pour appuyer les plans d'extension des services de lutte contre le VIH dans les différents pays du Sud. L'engagement français est par exemple manifeste, car la contribution française a doublé et des stratégies particulières de financement s'organisent [Coriat *et al.*, 2010].

3.1.5.2 Former

En fait, l'historique de la mise en place des formations est corrélé à la prise de conscience collective. Avant les années 1990, la pédagogie en Afrique sur le VIH est très limitée. Mais vers la fin des années 1990 on a une prise de conscience qui tire la pédagogie vers le haut. La motivation pour s'inscrire à ces formations reste encore souvent financière. Aujourd'hui, on a un empilement de formations très diverses et non articulées entre elles. Mais il y a toujours un besoin impératif de formation continue, de formateurs, et d'une évolution au niveau psychosocial. De plus, on a aussi un besoin en référentiels car si pour les médecins on en possède (encore que pour le Sud), au niveau du paramédical il n'existe presque rien. Or, le personnel paramédical devrait participer plus activement autour de la prescription. Mais ceci implique qu'il faut des formations d'un niveau suffisamment bon en théorie et en pratique. Enfin, sur le terrain il n'y a presque pas de pharmaciens. Or, les pharmaciens pourraient occuper une place capitale pour mieux gérer les médicaments et permettraient de faire évoluer les choses. Et il faut aussi un système d'évaluation. On a déjà l'évaluation classique (des enseignements) mais celle-ci n'est souvent pas prise en compte. En fait, il faudrait trois niveaux d'évaluation. Le premier correspondrait à la mesure de

l'impact des formations à moyen terme (6 mois) et à long terme (12 mois), le deuxième à l'évaluation des pratiques professionnelles et le troisième au devenir des étudiants. Mais, même si des formations existent, il faut que le personnel soignant accepte d'y rentrer. Les formations doivent donc prendre en compte les nouveaux besoins, autrement dit il doit toujours y avoir un temps d'avance avec des efforts pédagogiques. De plus, les prestataires de formations doivent accepter une labellisation pour harmoniser les contenus et les niveaux. Il faut bien retenir que la formation à elle seule ne suffit pas et qu'il faut y ajouter l'éducation thérapeutique, l'investissement des pharmaciens, le renforcement de l'équipe soignante, un diagnostic organisationnel, la dimension universitaire pour former les futurs professionnels de la santé et aussi une volonté politique du pays. [Bouchaud, 2010]

3.2 Des enjeux planétaires

3.2.1 Une passerelle nécessaire pour l'atteinte des objectifs du millénaire.

Malgré les résultats encourageants, il est improbable que les objectifs chiffrés pour l'accès universel au traitement antirétroviral (TAR) soient atteints dans le monde entier dès 2012. Pourtant, les avancées durement obtenues au cours de la dernière décennie doivent être maintenues et consolidées. En effet, l'accès à une prise en charge appropriée des personnes vivant avec le VIH (PVVIH) constitue avant tout une passerelle nécessaire pour atteindre l'ensemble des Objectifs du Millénaire pour le Développement (OMD). Pour « réduire la mortalité infantile » (OMD 4) par exemple, il faut protéger les nouvelles générations de l'infection à VIH par une prévention de la transmission mère - enfant (PTME) efficace. [WHO, 2010]

3.2.2 Réduction de la transmission du VIH dans le monde

L'expérience de certains pays à ressources limitées a montré que l'introduction et l'amplification du TAR sont possibles. La poursuite de l'extension du TAR permettra en conséquence d'augmenter son impact sur la réduction de la transmission du VIH chez l'adulte et l'enfant. Ce traitement a déjà contribué à diminuer à la fois l'incidence de la tuberculose et la mortalité qui lui est associée. [WHO, 2010]

3.2.3 Des avancées dans le domaine du développement humain

Le succès de la riposte au VIH permet aussi d'obtenir des avancées plus nombreuses dans le domaine du développement. En prenant en compte leurs conditions de vie, la prévention et le TAR permettent aux PVVIH de vivre en bonne santé, d'avoir une vie productive, d'accroître le résultat de leurs activités et de diminuer la vulnérabilité de leur foyer vis-à-vis de la pauvreté et de la faim. Ils permettent également aux enfants d'échapper à la condition d'orphelin, et de conserver un nombre d'instituteurs suffisant pour garantir un enseignement primaire de qualité. De plus, ils renforcent la position des femmes en révélant les inégalités entre les sexes, et en agissant en faveur de leur santé et de leurs droits. [WHO, 2010]

Si les efforts ne sont pas accrus, la plupart des pays ne parviendront pas à atteindre l'accès universel au traitement, ce qui par contre-coup réduira de manière générale l'impact des investissements dans le domaine du développement.

3.3 Réflexion sur la mise en place d'un traitement dès la primo-infection

Différents arguments s'accumulent en faveur d'un traitement précoce, sans qu'il soit pour autant possible actuellement d'aller vers une recommandation de traitement systématique en cas de diagnostic d'une primo-infection à VIH.

3.3.1 Période à haut risque de transmission

La primo-infection est une période à haut risque de transmission. On sait que la majorité des nouvelles infections est liée à une transmission sexuelle. Or, ce risque de transmission en l'absence de traitement antirétroviral (TAR) a été estimé comme étant 26 fois plus important en phase de primo-infection qu'en phase chronique au sein d'une cohorte ougandaise [Hollingsworth *et al.*, 2008]. Mais l'influence de la phase aiguë de la primo-infection sur la dynamique de la transmission du VIH est à nuancer, en fonction des pays et des données épidémiologiques sources. Les arguments épidémiologiques plaident en faveur d'une intervention thérapeutique précoce visant à diminuer la charge virale globale de l'organisme incluant la charge virale au niveau du tractus génital. Il a été montré que la prescription d'antirétroviraux (ARV) entraîne une diminution de la transmission du VIH au sein de couples hétérosexuels sérodifférents en Afrique subsaharienne.

3.3.2 Arguments immunovirologiques

La primo-infection est marquée par une dissémination virale rapide dans l'organisme et par l'archivage de souches virales dans des sites dits « sanctuaires », dont le cerveau, qui peuvent être ultérieurement difficilement accessibles aux ARV [Yeni *et al.*, 2010]. La taille du réservoir diminue de façon plus importante sous l'effet d'un traitement précoce comparé à un traitement en phase chronique [Ngo–Giang–Huong *et al.*, 2001 ; Celleraï *et al.*, 2010]. La diminution du réservoir pourrait limiter le niveau de réplication résiduelle et faciliter ainsi les conditions d'un contrôle virologique spontané ultérieur [Schmid *et al.*, 2010].

Plusieurs arguments immunologiques renforcent également cette idée. D'une part la restauration lymphocytaire, qui conditionne le risque de progression clinique, est plus importante après un traitement initié en primo-infection qu'au cours de l'infection chronique [Lacabaratz –Porret *et al.*, 2003]. D'autre part, on observe en primo-infection une activation massive et généralisée du système immunitaire et celle-ci est délétère. Le niveau d'activation est corrélé à celui de la charge virale, laquelle est en partie responsable [Deeks *et al.*, 2004]. Cette activation entraîne une sénescence accélérée des lymphocytes majorant le déficit immunitaire. Enfin, l'activation des CD4 favorise l'infection, la réplication virale et la destruction des cellules infectées, en particulier les lymphocytes T CD4+ spécifiques du VIH et les lymphocytes muqueux. Le traitement et sa précocité ont ainsi un impact sur le niveau de réponses immunes. En l'absence de traitement, la persistance de la réplication virale, même avec le maintien d'un taux de CD4 acceptable, conduit à une activation chronique dont les conséquences à long terme sont délétères pour le système immunitaire et pour d'autres organes (systèmes cardio-vasculaires, osseux, nerveux...) [Yeni *et al.*, 2010].

3.3.3 Limites

Les limites tiennent à la difficulté de compréhension et d'adhésion du patient qui est en situation de vulnérabilité. Par ailleurs, les patients sont exposés aux conséquences d'un traitement à vie. En parallèle est posée la question de la durée d'un tel traitement ; s'agit-il d'un traitement transitoire de la phase aiguë, ou d'un traitement à très long terme voire définitif ? Des essais thérapeutiques en cours (dont OPTIPRIM), évaluent des traitements « intensifiés » prescrits précocement, pour réduire le réservoir, limiter l'agression virale initiale et ses conséquences immunologiques, avec pour objectif à terme d'évaluer le risque

de rebond viral après interruption thérapeutique. A ce jour, aucun essai de traitement antirétroviral (TAR) instauré dès la primo-infection n'a montré le bénéfice de cette approche.

3.3.4 Développement d'un modèle statistique par l'OMS

L'OMS a développé un modèle statistique dont l'intérêt essentiel est d'identifier les variables susceptibles de réduire l'incidence et qui conclut par ailleurs à la perspective théorique d'une éradication de l'épidémie d'ici à 2050 [Granich *et al.*, 2009]. Ce modèle repose sur une stratégie de dépistage portant sur toute la population, et de traitement immédiat de ceux qui sont infectés. Dans chacun des modèles développés, la baisse de l'incidence apparaît à partir du moment où 50% des personnes infectées sont sous traitement [Dodd *et al.*, 2010]. L'ensemble des modèles conclut à un surcoût initial, mais à une diminution rapide des coûts dès que la prévalence de la maladie commence à diminuer.

3.3.5 Vers de nouvelles approches de prévention au Nord

Une réflexion sur la manière d'utiliser au mieux le traitement, comme un outil parmi d'autres des politiques de prévention, est donc justifiée. La prévention combinée associe ainsi les méthodes de prévention comportementales, l'élargissement des indications traditionnelles du dépistage et l'utilisation du TAR. Cependant, elle nécessite un engagement soutenu de l'ensemble des autorités et des professionnels de santé. [UNAIDS, 2009]

Il est donc déjà recommandé en France d'accéder à la demande des personnes infectées qui souhaiteraient bénéficier d'un traitement dans le seul but de réduire le risque de transmission à leurs partenaires, indépendamment du nombre de lymphocytes CD4. La diminution de la « charge virale communautaire » qui rend compte à la fois du nombre de personnes dépistées, du pourcentage de personnes traitées et de l'efficacité des traitements administrés dans une population donnée, pourrait représenter une très forte contribution à la réduction de la transmission [Das-Douglas, 2010]. Cette opportunité plaide très fortement en faveur de l'élargissement de l'offre de dépistage ainsi que pour l'augmentation du seuil d'indication thérapeutique des lymphocytes CD4 à 500/mm³.

CONCLUSION

L'accès universel au traitement n'est donc pas réalisé partout en 2011, et à première vue on pourrait s'exclamer de la sorte : « La majorité des malades est au Sud et les traitements au Nord ». Ainsi, faute d'un accès suffisant, des milliers de personnes meurent encore chaque jour. Or, plus vite une prise en charge de qualité sera disponible à grande échelle, plus les avancées seront substantielles en ce qui concerne la diminution de la mortalité, le prolongement de la vie en bonne santé et la résolution de la marginalisation sociale de millions de personnes vivant avec le VIH (PVVIH). Cependant, ma thèse nous montre que la riposte mondiale contre l'infection s'accélère ces dernières années grâce aux nouvelles recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et qu'elle s'est déjà révélée payante.

Les actions à mener sont encore loin d'être achevées, car on sait que demain il faudra traiter tout le monde, que les aides extérieures seront capitales, qu'il faudra rationaliser les financements et créer les notions du dossier médical au Sud. Auparavant, on avait des régimes différenciés dans les hémisphères Nord et Sud, mais le régime est devenu unique alors que les conditions économiques sont très défavorables. Il manque en fait un véritable modèle de prise en charge en Afrique ; il faut dès lors penser à un nouveau modèle qui intègre la réalité socio-culturelle. En effet, pour l'instant le continent africain imite notre système de prise en charge sans que ce soit efficace puisque les moyens ne sont pas identiques.

A l'heure de ce bilan mondial, j'ai constaté en me rendant directement sur place que beaucoup d'efforts ont été faits par le Bénin, malgré des obstacles importants qui subsistent. Les échanges observés m'ont fait comprendre que les recommandations des Nations Unies sont faites avant tout dans un cadre de santé publique et non de santé individuelle. Autrement dit, le prescripteur peut s'en détacher certaines fois pour raisonner au cas par cas. Elles ne doivent donc pas être envisagées dans tous les cas comme des règles de conduite. Si un patient est au stade 2 (=modéré) avec des CD4 à $370/\text{mm}^3$, j'ai observé que les prescripteurs n'hésitent pas à le mettre sous traitement. On m'a sensibilisé également sur le fait qu'on ne devait pas s'enfermer et réfléchir tout seul. J'ai eu le sentiment sur le terrain que, bien qu'il soit difficilement réalisable, l'accès universel au traitement est une bonne

chose car il permet au pays de faire un peu plus d'efforts. Comme me l'ont signalé certains médecins, les recommandations se doivent d'être prises en compte et d'être adaptées à la réalité du pays. Ainsi, en suivant régulièrement les directives internationales, certains prescripteurs ont pu aisément anticiper les recommandations nationales et disposer d'un temps d'avance.

Parallèlement, en France il n'existe aujourd'hui aucun doute sur le fait que le traitement contribue à réduire le risque de transmission. Malheureusement, le taux médian de CD4 lors de l'initiation du traitement est toujours inférieur au taux recommandé. Bien que les nouvelles recommandations françaises tendent vers de nouvelles approches de prévention grâce au traitement, la prise en charge reste encore trop tardive sur le sol français.

Dans l'attente de preuves implacables sur le bénéfice du traitement systématique dès le diagnostic de primo-infection dans les années à venir, ma thèse nous invite à anticiper une question capitale : serons-nous capable d'appliquer cette recommandation équitablement et de trouver la cohésion nécessaire entre tous les pays du monde entier ?

« ...Et le docteur Lise reçu une fois de plus un mail pour l'avertir d'un nouvel étudiant sur le sujet du VIH au Bénin.... mais que va-t-il faire celui-ci, se dit-elle une fois de plus. Car chaque année, de par son rôle dans une institution internationale et par sa double nationalité, elle est amenée à recevoir de nombreux étudiants. Beaucoup pour la première fois et pour la plupart "débarquent", d'autres s'accrochent mais souvent le vol retour vers Paris signe leur disparition presque totale. Quel désarroi, quel dépit, quelle envie de recommencer et d'accueillir de nouveau ?...

Et bien voilà, Alexandre lui a tenu et a renvoyé le travail, a continué à solliciter et a montré que le terrain est là et reste présent même une fois retourné dans l'hémisphère nord. Alors pour des étudiants comme Alexandre, il est bon et agréable de se rendre utile et d'ouvrir son annuaire pour lui faciliter le

travail. C'est avec plaisir que je le fais, c'est pour aider mon pays, et c'est avec respect que je remercie Alexandre de n'avoir pas oublié son terrain, pour tous mes collègues et compatriotes qui œuvrent dans la lutte contre le VIH... »

Docteur Lise – Hélène Adjahi

Bibliographie

AKINOCHE E *et al.* (mai 2009), **Surveillance de l'infection par le VIH et de la syphilis au Bénin**, Rapport de surveillance épidémiologique pour l'année 2008 du Programme National de Lutte contre le SIDA au Ministère de la Santé, 71p.

ALDROVANDI GM *et al.* (2009), **Morphologic and metabolic abnormalities in vertically HIV-infected children and youth**, Pediatric AIDS Clinical Trials Group P1045 Team, p 661-672.

ALTFELD M *et al.* (1998), **Reactivation of hepatitis B in a long-term anti-HBs-positive patient with AIDS following lamivudine withdrawal**, Journal of Hepatology, p 306-309.

ANZOUAN – KACOU J-B (2010), **Épidémiologie des maladies cardio-vasculaires en Afrique subsaharienne**, Cinquième Rencontre Nord - Sud « Antirétroviraux en Afrique : l'épreuve du temps » au Palais de l'Unesco à Paris le 29 novembre 2010 organisée par l'Institut de Médecine et d'Épidémiologie Appliquée, 20p.

ARRIBAS JR *et al.* (2008), **Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz compared with zidovudine/lamivudine and efavirenz in treatment-naive patients : 144 week analysis**, Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes, p 74-78.

BAE *et al.* (2008), **Hematologic and hepatic toxicities associated with antenatal and**

postnatal exposure to maternal highly active antiretroviral therapy among infants, Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes, p 1633-1640.

BAZZOLI C *et al.* (2010), **Intracellular pharmacokinetics of antiretroviral drugs in HIV-infected patients : their correlation with drug actions**, Clinical Pharmacokinetics, p 17-45.

BEAUVAIS-REMIGEREAU L *et al.* (2010), **Grandir avec le VIH « De l'enfance à l'adolescence »**, Lettre trimestrielle de la fondation GlaxoSmithKline, p 1-4.

BECQUET R (2010), **Incidence et devenir des grossesses sous antirétroviraux en Afrique**, Cinquième Rencontre Nord - Sud « Antirétroviraux en Afrique : l'épreuve du temps » au Palais de l'Unesco à Paris le 29 novembre 2010 organisée par l'Institut de Médecine et d'Épidémiologie Appliquée, 18p.

BENHAMOU Y *et al.* (2006), **Anti-hepatitis B virus efficacy of tenofovir disoproxil fumarate in HIV-infected patients**, Journal of Hepatology, p 548-555.

BONNET D *et al.* (2004), **Arterial stiffness and endothelial dysfunction in HIV-infected children**, Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes, p 1037-1041.

BOUCHAUD O (2010), **Offre de formation aux soignants**, Cinquième Rencontre Nord - Sud « Antirétroviraux en Afrique : l'épreuve du temps » au Palais de l'Unesco à Paris le 29 novembre 2010 organisée par l'Institut de Médecine et d'Épidémiologie Appliquée, 25p.

BRAU N *et al.* (2006), **Slower fibrosis progression in HIV/HCV-coinfected patients with successful HIV suppression using antiretroviral therapy**, Journal of Hepatology, p 47-55.

BROWN KC *et al.* (2009), **Drug interactions with new and investigational antiretrovirals**, Clinical Pharmacokinetics, p 211-241.

CARRAT F *et al.* (2004), **Pegylated interferon alfa-2b vs standard interferon alfa-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV-infected patients : a randomized controlled trial**, Journal of the American Medical Association, p 2839-2848.

CAZEIN F *et al.* (2008), **Surveillance du dépistage et du diagnostic de l'infection VIH et du Sida**, Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire France, 15p.

CELLERAI C *et al.* (2010), **Immunological and virological comparison between long-term antiretroviral-treated HIV-1 seroconverters and long-term non progressors**, 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections in San Francisco (USA), 22p.

CHASELA CS *et al.* (2010), **Maternal or infant antiretroviral drugs to reduce HIV-1 transmission**, New England Journal of Medicine, p 2271-2281.

CNAMTS (2009), **Les personnes en affection de longue durée au 31 décembre 2008**, Point de repère n°27, 12p.

CNLS (2010), **Accès universel au traitement**, Revue des progrès en matière de VIH/SIDA pour

le passage à l'échelle de l'Accès Universel à la prévention, au traitement, aux soins et au soutien au Bénin, 30p.

COMTE L *et al.* (2007), **Estimation of the comparative therapeutic superiority of QD and BID dosing regimens, based on integrated analysis of dosing history data and pharmacokinetics**, Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics, p 549-558.

COUTINHO A *et al.* (2008), **Utility of routine viral load, CD4 cell count, and clinical monitoring among HIV-injected adults in Uganda : a randomized trial**, 15th conference on retroviruses and opportunistic infections in Boston, 30p.

CORIAT B *et al.* (2010), **Accès aux antirétroviraux et aide internationale**, Cinquième Rencontre Nord - Sud « Antirétroviraux en Afrique : l'épreuve du temps » au Palais de l'Unesco à Paris le 29 novembre 2010 organisée par l'Institut de Médecine et d'Épidémiologie Appliquée, 16p.

DAS – DOUGLAS M *et al.* (2010), **Decreases in community viral load are associated with a reduction in new HIV diagnoses in San Francisco**, 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic infections in San Francisco, p 16-19.

DEEKS SG *et al.* (2004), **Immune activation set point during early HIV infection predicts subsequent CD4+ T-cell changes independent of viral load**, Journal Blood, p 942-947.

DODD PJ *et al.* (2010), **Examining the promise of HIV elimination by “test and treat” in hyperendemic settings**, Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes, p 729-735.

DRESSER GK *et al.* (2000), **Pharmacokinetic-pharmacodynamic consequences and clinical relevance of cytochrome P450 inhibition**, Clinical Pharmacokinetics, p 41-57.

EGGER M *et al.* (2002), **Prognosis of HIV-1 infected patients starting highly active antiretroviral therapy : a collaborative analysis of prospective studies**, The Lancet Oncology, p 119-129.

EL-SADR WM *et al.* (2006), **CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment**, New England Journal of Medicine, p 2283-2296.

EMERY S *et al.* (2008), **Major clinical outcomes in antiretroviral therapy-naïve participants and in those not receiving antiretroviral at baseline in the SMART study**, Clinical Infectious Diseases, p 1133-1144.

ENGLAND K *et al.* (2009), **Use of neonatal antiretroviral prophylaxis for prevention of mother-to-child transmission of HIV is decreasing in Western Europe**, Clinical Infectious Diseases, p 1797-1800.

FARDET L *et al.* (2006), **Influence of gender and HIV transmission group on initial HAART prescription and treatment response**, Journal HIV Medicine, p 520-529.

GALLANT JE *et al.* (2006), **Ténofovir, Emtricitabine, and Efavirenz vs Zidovudine, Lamivudine, and Efavirenz for HIV**, New England Journal of Medicine, p 251-260.

GHOSN J *et al.* (2010), **Despite being highly diverse, immunological status strongly correlates with clinical symptoms during primary HIV-1 infection : a cross-sectional study based on 674 patients enrolled in the ANRS CO 06 PRIMO cohort**, Journal of Antimicrobial Chemotherapy, p 741-748.

GOLUB JE *et al.* (2008), **Long-term effectiveness of diagnosing and treating latent tuberculosis infection in a cohort of HIV-infected and at-risk injection drug users**, Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes, p 532-537.

GRAY GE *et al.* (2005), **A randomized trial of two postexposure prophylaxis regimens to reduce mother-to-child HIV-1 transmission in infants of untreated mothers**, Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes, p 1289-1297.

GUIGUET M *et al.* (2009), **Effect of immunodeficiency, HIV viral load, and antiretroviral therapy on the risk of individual malignancies (FHDH-ANRS CO4) : a prospective cohort study**, The Lancet Oncology, p 1152-1159.

GRANCH RM *et al.* (2009), **Universal voluntary HIV testing with immediate antiretroviral therapy as a strategy for elimination of HIV transmission : a mathematical model**, The Lancet Oncology, p 48-57.

HOFFMANN CJ *et al.* (2009), **Hepatitis B and long-term HIV outcomes in coinfecting HAART recipients**, Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes, p 1881-1889.

HOLLINGSWORTH TD *et al.* (2008), **HIV-1 transmission, by stage of infection**, Clinical Infectious Diseases, p 687-693.

KELLEY CF *et al.* (2009), **Incomplete peripheral CD4+ cell count restoration in HIV-infected patients receiving long-term antiretroviral treatment**, Clinical Infectious Diseases, p 787-794.

KORA BATA P *et al.* (2008), **Statistiques sanitaires du Bénin**, Annuaire des statistiques sanitaires avec la Direction de la Programmation et de la Prospective, 270p.

KOUANFACK C (2010), **Délégation des tâches**, Cinquième Rencontre Nord - Sud « Antirétroviraux en Afrique : l'épreuve du temps » au Palais de l'Unesco à Paris le 29 novembre 2010 organisée par l'Institut de Médecine et d'Épidémiologie Appliquée, 46p.

LACABARATZ – PORRET C *et al.* (2003), **Impact of antiretroviral therapy and changes in virus load on human immunodeficiency virus (HIV)-specific T cell responses in primary HIV**

infection, *Clinical Infectious Diseases*, p 748-757.

LACOMBE K *et al.* (2010), **HIV/hepatitis B virus co-infection : current challenges and new strategies**, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, p 10-17.

LANDMAN R (2010), **Questionnement sur les traitements antirétroviraux de troisième ligne en Afrique**, Cinquième Rencontre Nord - Sud « Antirétroviraux en Afrique : l'épreuve du temps » au Palais de l'Unesco à Paris le 29 novembre 2010 organisée par l'Institut de Médecine et d'Épidémiologie Appliquée, 51p.

LAPADULA C *et al.* (2008), **Risk of early virological failure of once-daily tenofovir-emtricitabine plus twice-daily nevirapine in antiretroviral therapy-naive HIV-infected patients**, *Clinical Infectious Diseases*, p 1127-1129.

LARSEN C *et al.* (2005), **Prévalence des co-infections par les virus des hépatites B et C dans la population VIH**, *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire France*, p 109-112.

LAWN SD *et al.* (2009), **Epidemiology of HIV-associated tuberculosis**, *Current Opinion in HIV and AIDS*, p 325-333.

LE MOING V (2010), **Complications néoplasiques chez les patients africains infectés par le virus de l'immunodéficience humaine**, Cinquième Rencontre Nord - Sud « Antirétroviraux en Afrique : l'épreuve du temps » au Palais de l'Unesco à Paris le 29 novembre 2010 organisée par l'Institut de Médecine et d'Épidémiologie Appliquée, 29p.

LEWDEN C *et al.* (2010), **Comparison of early CD4 T-cell count in HIV-1 seroconverters in Côte d'Ivoire and France : the ANRS PRIMO-CI and SEROCO cohorts**, *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, p 260-265.

LEWDEN C *et al.* (2010), **Analyse de la survie dans plusieurs cohortes d'Afrique de l'Ouest**, Cinquième Rencontre Nord - Sud « Antirétroviraux en Afrique : l'épreuve du temps » au Palais de l'Unesco à Paris le 29 novembre 2010 organisée par l'Institut de Médecine et d'Épidémiologie Appliquée, 23p.

LYNEN L *et al.* (avril 2006), **Les stades cliniques du VIH/SIDA**, « Prise en charge clinique du VIH/SIDA : recommandations pour les milieux limités en ressources » par Médecins Sans Frontières, 335p.

MALLAL S *et al.* (2008), **HLA B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir**, *New England Journal of Medicine*, p 568-579.

MAMETTE A (2002), **Virologie médicale**, Collection Azay, Imprimé par les Presses

universitaires de Lyon, 719 p.

MARIN B *et al.* (2009), **Non-AIDS-defining deaths and immunodeficiency in the era of combination antiretroviral therapy**, *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, p 1143-1153.

MAY M *et al.* (2007), **Prognosis of HIV-1 infected patients up to five years after initiation of HAART : collaborative analysis of prospective studies**, *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, p 1185-1197.

MEDEGAN F *et al.* (2006), **Cadre Stratégique National de Lutte contre le VIH/SIDA de 2006 à 2010**, Secrétariat Permanent du CNLS au Bénin, 126p.

MOH R *et al.* (2007), **Incidence and determinants of mortality and morbidity following early antiretroviral therapy initiation in HIV-infected adults in West Africa**, *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, p 2483-2491.

MOLINA JM *et al.* (2008), **Once-daily atazanavir/ritonavir versus twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients : 48 week efficacy and safety results of the CASTLE study**, *The Lancet Oncology*, p 646-655.

MOORE RD *et al.* (2007), **CD4+ cell count 6 years after commencement of HAART in persons with sustained virologic suppression**, *Clinical Infectious Diseases*, p 441-446.

MUGYENYI P *et al.* (2009), **Impact of routine laboratory monitoring over 5 years after antiretroviral therapy initiation on clinical disease progression of HIV-infected African adults : the DART trial final results**, 5th conference on HIV pathogenesis, treatment and prevention in Cape Town, 36p.

NDAWINZ JND *et al.* (2010), **Evolution récente de l'incidence du VIH en France**, Cinquième conférence francophone VIH/SIDA à Casablanca, 25p.

NGO-GIANG-HUONG N *et al.* (2001), **Proviral HIV-1 DNA in subjects followed since primary HIV-1 infection who suppress plasma viral load after one year of highly active antiretroviral therapy**, *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, p 665-673.

OBEY MEGNIGBETO A *et al.* (2010), **Rapport national de situation à l'intention de l'Ungass Bénin**, Comité National de Lutte contre le SIDA, 79p.

OBEY MEGNIGBETO A *et al.* (août 2010), **Revue conjointe à mi-parcours du cadre stratégique national de lutte contre le VIH/SIDA/IST (2007-2011) au Bénin**, Rapport du Secrétariat Permanent du CNLS au Ministère de la Santé, 125p.

OMS (2006), **Traitement antirétroviral de l'infection à VIH chez l'adulte et l'adolescent en**

situation de ressources limitées : vers un accès universel, Ed Bibliothèque de l'OMS, Imprimé en Suisse, 132p.

OMS (octobre 2009), **Recommandations sur le traitement antirétroviral de l'infection à VIH chez l'adulte et l'adolescent**, Ed Bibliothèque de l'OMS, Imprimé en Suisse, 29p.

OMS (2010), **Recommandations pour l'utilisation des antirétroviraux pour traiter la femme enceinte et prévenir l'infection à VIH chez l'enfant**, Bibliothèque de l'OMS, imprimé en Suisse, 15p.

PAITA M et WEILL A (2009), **Les personnes en affection de longue durée au 31 décembre 2008**, Points de repères n°29 CNAMTS, 12p.

PNLS (2008), **Annuaire des statistiques du Programme National de Lutte contre le Sida au Bénin**, Service de suivi – évaluation du PNLS au Ministère de la Santé, 135p.

PNLS (mars 2010), **Politique, normes et procédures pour la prise en charge des personnes vivant avec le VIH au Bénin**, Direction Nationale de la Protection Sanitaire du Ministère de la Santé, 128p.

PUJADES M (2010), **Les traitements ARV de seconde ligne en Afrique**, Cinquième Rencontre Nord - Sud « Antirétroviraux en Afrique : l'épreuve du temps » au Palais de l'Unesco à Paris le 29 novembre 2010 organisée par l'Institut de Médecine et d'Épidémiologie Appliquée, 14p.

REY D *et al.* (2009), **High rate of early virological failure with the once-daily tenofovir/lamivudine/nevirapine combination in naive HIV-1-infected patients**, *Clinical Infectious Diseases*, p 380-388.

ROCHIGNEUX C (2008), **Circuit du médicament et gestion des antirétroviraux : le cas du Bénin**, Equipe Afrique Occidentale de l'Organisation Mondiale de la Santé, 29p.

ROSENBACH KA *et al.* (2002), **Daily dosing of highly active antiretroviral therapy**, *Clinical Infectious Diseases*, p 686-692.

SCHMID A *et al.* (2010), **Profound depletion of HIV-1 transcriptionally active PBMC by early ART during primary HIV-1 infection but not by treatment during chronic infection : Results of the Zurich Primary HIV Infection Study**, 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco USA, 46p.

SEVERE P *et al.* (2009), **A randomized clinical trial of early versus standard antiretroviral therapy for HIV-infected patients with a CD4 T cell count of 200-350/ml (CIPRAHT001)**, 49th Interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy in San Francisco, 15p.

SHAPIRO RL *et al.* (2010), **Antiretroviral regimens in pregnancy and breast-feeding in Botswana**, *New England Journal of Medicine*, p 2282-2294.

SOW K et COUTHERUT J (2010), **Vieillir avec les antirétroviraux : impact sur la qualité de vie**

et la sexualité avec les données de la cohorte ANRS 1215 au Sénégal, Cinquième Rencontre Nord - Sud « Antirétroviraux en Afrique : l'épreuve du temps » au Palais de l'Unesco à Paris le 29 novembre 2010 organisée par l'Institut de Médecine et d'Épidémiologie Appliquée, 30p.

STERDYNIAK H (janvier 2008), **Prestations et minima sociaux : la peau de chagrin**, Observatoire français des conjonctures économiques.

TABURET AM *et al.* (2003), **Once-daily administration of antiretrovirals : pharmacokinetics of emerging therapies**, *Clinical Pharmacokinetics*, p 1179-1191.

TARCIENNE *et al.* (mars 2010), **Draft sur les normes et procédures pour la prévention de la transmission mère – enfant du VIH au Bénin**, UNICEF et PNLS, 32p.

TORRIANI FJ *et al.* (2004), **Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients**, *New England Journal of Medicine*, p 438-450.

TUBIANA R *et al.* (2010), **Factors associated with mother-to-child transmission of HIV-1 despite a maternal viral load < 500 copies/mL at delivery : a case-control study nested in the french perinatal cohort (EPF-ANRS CO1)**, *Clinical Infectious Diseases*, p 585-596.

VIOLARI A *et al.* (2008), **CHER Study Team. Early antiretroviral therapy and mortality among HIV-infected infants**, *New England Journal of Medicine*, p 2233-2244.

WARSAWSKI J *et al.* (2008), **Mother-to-child HIV transmission despite antiretroviral therapy in the ANRS French perinatal cohort**, *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, p 289-299.

WHO (octobre 2008), **Epidemiological Fact on HIV and AIDS Benin**, WHO, UNAIDS et UNICEF, 19p.

WHO (2010), **Achieving Sustainable Health Development in the African Region « Stratégic Directions for WHO »**, Bureau régional de l'Afrique à Brazzaville, Ed Bibliothèque de l'OMS, Imprimé au Royaume-Uni, 25p.

WHO (septembre 2010), **Beyond 2010**, Towards universal access : Scaling up priority HIV/AIDS interventions in the health sector, chapitre 6, p 105-107.

WHO (septembre 2010), **Scaling up HIV services for women and children**, Towards universal access : Scaling up priority HIV/AIDS interventions in the health sector, chapitre 5, p 83-104.

WHO (septembre 2010), **Treatment and care for people living with HIV**, Towards universal access : Scaling up priority HIV/AIDS interventions in the health sector, chapitre 4, p 51-82.

WOOD E *et al.* (2003), **Higher baselines levels of plasmahuman immunodeficiency virus type 1 RNA are associated with increased mortality after initiation of triple-drug antiretroviral therapy**, *Clinical Infectious Diseases*, p 1421-1425.

YENI P *et al.* (2010), **Co-infections par les virus des hépatites**, Rapport Yéni 2010 « Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH », Ministère de la santé, Ed La documentation française, chapitre 14, p 265-298.

YENI P *et al.* (2010), **Conditions de vie pour un succès thérapeutique**, Rapport Yéni 2010 « Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH », Ministère de la santé, Ed La documentation française, chapitre 18, p 363-380.

YENI P *et al.* (2010), **Dépistage et nouvelles stratégies de prévention de la transmission du VIH**, Rapport Yéni 2010 « Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH », Ministère de la santé, Ed La documentation française, chapitre 4, p 35-51.

YENI P *et al.* (2010), **Épidémiologie de l'infection à VIH**, Rapport Yéni 2010 « Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH », Ministère de la santé, Ed La documentation française, chapitre 3, p 24-34.

YENI P *et al.* (2010), **Organisation des soins**, Rapport Yéni 2010 « Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH », Ministère de la santé, Ed La documentation française, chapitre 19, p 386-395.

YENI P *et al.* (2010), **Pharmacologie des antirétroviraux**, Rapport Yéni 2010 « Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH », Ministère de la santé, Ed La documentation française, chapitre 11, p 222-237.

YENI P *et al.* (2010), **Primo-infection par le VIH**, Rapport Yéni 2010 « Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH », Ministère de la santé, Ed La documentation française, chapitre 10, p 211-221.

YENI P *et al.* (2010), **Prise en charge des enfants et adolescents infectés par le VIH**, Rapport Yéni 2010 « Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH », Ministère de la santé, Ed La documentation française, chapitre 9, p 186-210.

YENI P *et al.* (2010), **Procréation et infection par le VIH**, Rapport Yéni 2010 « Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH », Ministère de la santé, Ed La documentation française, chapitre 8, p 147-185.

YENI P *et al.* (2010), **Traitement antirétroviral**, Rapport Yéni 2010 « Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH », Ministère de la santé et des sports, Ed La documentation française, chapitre 5, p 52-80.

YENI P *et al.* (2010), **Tuberculose**, Rapport Yéni 2010 « Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH », Ministère de la santé, Ed La documentation française,

chapitre 15, p 301-303.

Nombre total de références : 104.

Sites internet consultés :

CONSEIL NATIONAL DE L'ORDRE DES MÉDECINS

Site : <http://www.conseil-national.medecin.fr>

INSTITUT NATIONAL DE LA STATISTIQUE ET DES ÉTUDES ÉCONOMIQUES

Site : <http://www.insee.fr>

ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ

Site : <http://www.who.int.fr>

Vu, le Président du jury,

Vu, le Directeur de thèse,

Vu, le Directeur de l'UFR,

Nom – Prénoms : SEROUX Alexandre

Titre de la thèse : Recommandations de prise en charge du virus de l'immunodéficience humaine dans les hémisphères Nord et Sud : expérience partagée France – Bénin

Résumé de la thèse :

Des millions de personnes infectées par le virus de l'immunodéficience humaine sont encore en vie grâce aux investissements réalisés ces dernières années. Mais l'Organisation Mondiale de la Santé préconise de nouvelles lignes directrices, avec notamment l'instauration du traitement antirétroviral à un stade plus précoce de la maladie. Un vaste chantier s'ouvre, car seulement un tiers des patients qui en ont besoin a accès à un traitement dans le monde. Faut d'un accès suffisant, de nombreuses personnes meurent encore chaque jour. Bien que l'amplification de l'accès aux antirétroviraux devienne une urgence pour le Sud, on aborde déjà de nouvelles approches de prévention au Nord. En France par exemple, il n'existe aujourd'hui aucun doute sur le fait que le traitement contribue à réduire le risque de transmission. Cette thèse étudie donc à la fois les recommandations des Nations Unies et celles de la France, tout en développant mes expériences de terrain béninoises et françaises, pour élargir ensuite mon analyse vers la confrontation aux recommandations de prise en charge des patients infectés. Il faudra obligatoirement franchir certains obstacles pour amplifier définitivement l'accès au traitement sur tout le globe ces prochaines années.

MOTS CLÉS

- | | |
|---------------------------------------|--------------|
| - VIRUS DE L'IMMUNODÉFICIENCE HUMAINE | - NORD / SUD |
| - RECOMMANDATIONS | - AFRIQUE |
| - TRAITEMENTS | - BÉNIN |
-

JURY

PRÉSIDENT : Mme Françoise BALLEREAU, Professeur de Pharmacie clinique et de Santé publique, Faculté de Pharmacie de Nantes

ASSESEURS : Mme Virginie FERRE, Professeur de Virologie, Faculté de Pharmacie de Nantes
Mme Clotilde ALLAVENA, Médecin au Service de maladies infectieuses, Centre hospitalier universitaire de Nantes
