

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



UNIVERSITE DES SCIENCES ET DE LA TECHNOLOGIE
HOUARI BOUMEDIENE
USTHB/ALGER
FACULTE DE BIOLOGIE



MEMOIRE

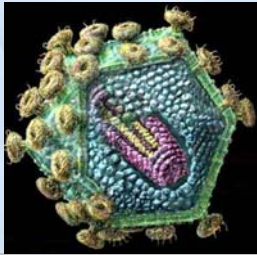
Présenté pour l'obtention du diplôme de Magistère
En Sciences de la nature
Spécialité: Microbiologie de l'environnement

Par

Mme ZEMMAL – ABDELLAZIZ Akila

SUJET

**Suivi biologique des malades récemment dépistés
atteints de VIH et mise en
évidence
des échecs thérapeutiques
entre 2006 et 2008**



Soutenance, le 07/07/2010 devant le jury composé de :

Mme TOUIL BOUKOFFA Chafia	Professeur	USTHB	Président
Mr HACENE Hocine	Professeur	USTHB	Examineur
Mme KHALED Safia	Professeur	Faculté d'ALGER	Directeur de thèse
Mme BOUZGHOUB Salima	Docteur	IP ALGER	Examineur
Mr MESBAH Smail	Professeur	Faculté d'ALGER	Examineur
Melle OUERDANE Dalila	Biologiste	EHS El Hadi Flici	Invitée du jury

Résumé :

Sur un total de 4440 charges virales effectuées entre 2006 et 2008, nous avons 310 nouveaux cas dépistés au niveau des différents centres et services de l'EHS El Hadi Flici. Sur les 310 malades, nous avons 216 mis sous traitement et suivi régulièrement.

Dans un premier temps nous avons mesuré la charge virale initiale pour ces nouveaux malades avant leur mise sous traitement (malades naïfs). Une deuxième charge virale est pratiquée à un mois après la mise sous traitement. Le suivi des malades se fait ensuite tous les trois mois, parallèlement l'évaluation du système immunitaire est contrôlée par la mesure du taux des lymphocytes CD4+ par la technique de Cytométrie en flux.

La charge virale plasmatique est mesurée par la technique de RT-PCR (Polymerase Chain Reaction) sur le thermocycleur Cobas Amplicor avec la tousse Cobas Amplicor HIM Monitor procédure standard.

Le taux de CD4 est mesuré par la technique de Cytométrie en flux sur le système FACSCOUNT de Becton Dickinson.

D'après la mesure de la charge virale initiale des malades récemment dépistés, nous constatons que 44% des malades ont une charge virale plasmatique supérieure à 100 000 copies/ml tandis que leur taux de CD4 est généralement inférieur à 200 cellules/mm³, car les malades sont généralement dépistés au stade SIDA de la maladie à l'occasion de survenue de maladies opportunistes telle que la tuberculose, cryptococcose, candidoses.....

A un mois de traitement antirétroviral, nous remarquons que la plupart des malades répondent très bien au traitement dans 91.2% des cas d'évolution favorable où la charge virale devient soit indétectable (62.03%) ou diminue de plus d'un log (29.16%), contre 8.79% d'évolution défavorable où la charge virale soit augmente soit ne diminue pas de plus d'un demi log.

Nos résultats, appuyés par des tests statistiques ont montré que la réponse aux antirétroviraux de première ligne est similaire à la réponse aux antirétroviraux de deuxième ligne à un mois de traitement.

Au cours du suivi, nous avons 79,63% de malades en succès virologique et 20,37% de malades en échecs virologiques.

Nous constatons que les malades sous ARV de deuxième ligne présentent plus d'échecs virologiques (25,83% sur le total des malades sous ARV de deuxième intention) que les malades sous ARV de première ligne (16,53% sur le total des malades sous ARV de première intention).

Les malades dont la charge virale initiale est faible (<100 000 copies/ml) présentent moins d'échecs (avec une moyenne de <4% d'échecs) que les malades dont la charge virale initiale est forte > 100 000 copies/ml (avec une moyenne >5% d'échecs) d'où l'importance de la précocité du traitement.

Les malades qui évoluent favorablement à un mois de traitement présentent moins d'échecs (34,93% du total des malades qui ont bien évolué) que ceux qui évoluent défavorablement à un mois de traitement (68,42% du total des malades qui ont évolué défavorablement) ce qui plaide encore en faveur d'une mise sous traitement précoce.

DEDICACES

A mes très chers parents :

*Du plus profond de ma mémoire vous avez été à mes côtés,
Pour me soutenir, me donner confiance et m'offrir votre assistance...*

*Du plus profond de ma mémoire,
Vous avez représenté pour moi une véritable source d'inspiration
Par votre force, votre grand cœur et sa bonté....*

*Du plus profond de ma mémoire
Vous avez toujours su offrir un équilibre familial, mêlé de rires et de tendresse...*

Je vous dois tant pour la femme et la mère que je suis devenue aujourd'hui.

*Je voudrais que vous sachiez combien vous comptez pour moi
Et les mots seuls ne pourraient exprimer combien je vous aime et vous remercie*

*Maman comment ne pas commencer par toi
Celle que j'aime et de qui je suis si fière
Ces nuits parsemées d'insomnies au moment même où j'ai rencontré la vie
Ta patience, ta douceur dans aucun berceau il n'y avait plus de bonheur
Ta douce voix rassurante m'enchantait de tes mots, ils se sont posés comme un baume sur mon cœur*

*Toi mon père
Symbole de la force et de la droiture
Tout ce que tu fais devient l'étendard de mes actions
Comment se tenir droit dans la vie si on a un tuteur qui se fléchit
Tu es l'arbre solide et droit que l'on m'envie*

*Si un jour j'accomplis des choses
Je sais que c'est sur vous qu'il faudra que je pose les lauriers qui me seront décernés
Parque c'est grâce à vous que je les aurai mérités
On peut se permettre d'avancer droit et fort dans la vie quand de tels parents tracent le chemin que je
suis
Je sais que je ne parle pas souvent ainsi mais il était temps pour moi et je vous le dis
Mes parents chéris que j'aime plus que tout au monde
Sachez que partout à la ronde je veux que vous soyez toujours fières de moi
Etre ce symbole que vous êtes pour moi vous le premier amour que j'ai connu
Et jamais ce sentiment ne sera interrompu
Merci de m'aimer comme vous le faites si merveilleusement
Merci d'être mes parents*

REMERCIEMENTS

Je rends grâce au Bon Dieu Lequel par sa Bonté Divine m'a permis d'atteindre ce stade.

Je remercie ma promotrice madame KHALED. S chef de service du laboratoire central de l'EHS El Hadi Flici ex El Kettar, de m'avoir fait confiance et permis d'effectuer ce modeste travail.

Je tiens à remercier également la présidente du jury Pr TOUIL BOUKOFFA. C qui a bien voulu honoré par sa présence ce jury.

Mes vifs remerciements vont aux examinateurs :

Pr HACENE.H qui malgré ses nombreuses occupations a bien voulu examiner notre modeste mémoire.

Dr BOUZGHOUBE. S qui a bien voulu participer à ce jury et corriger notre travail.

Pr MESBAH. S qui a aimablement bien voulu apporté ses lumières et sa longue expérience pour juger de notre modeste travail.

UN GRAND MERCI à Mlle OUERDANE. D qui n'a jamais ménagé ni ses efforts ni son temps et qui m'a offert en plus de sa sympathie une aide précieuse ainsi que de judicieux conseils avisés.

Mes sincères remerciements à Mme NATECHE. F pour son inestimable aide et soutien et son inépuisable bonne humeur en toute circonstance.

Je n'oublierais pas de remercier ma fille, la prunelle de mes yeux, mon amour, ma perle précieuse, mon trésor, ma chérie SARAH qui m'a aidé à sa manière bien à elle et qui a eu son lot de sacrifices pour l'élaboration de ce mémoire.

Mes sincères remerciements vont à toute personne qui m'a aidé ne serait-ce que par la pensée pour l'accomplissement de ce mémoire.

Je n'omettrais pas de remercier également l'ensemble du personnel du laboratoire central de l'EHS El Hadi Flici pour sa convivialité.

PLAN

INTRODUCTION.....	1
GENERALITES	
1. LE VIRUS DE L'IMMUNODEFICIENCE HUMAINE VIH.....	2
1. 1. historique.....	2
1. 2. Classification.....	2
1. 3. Structure.....	3
1. 4. Organisation génétique du VIH.....	4
1. 5. Réplication	6
1. 6. Modes de transmission	7
1. 7. Cellules cibles.....	7
1. 8. Les acteurs de l'infection et de la réponse immunitaire acquise.....	7
2. THERAPEUTIQUE.....	8
2. 1. Molécules et modes d'action.....	9
2. 2. Objectifs et stratégies du traitement antirétroviral.....	9
2. 3. Limites du traitement antirétroviral.....	10
2. 4. Quand débiter un traitement antirétroviral ?.....	10
2. 5. Quel traitement antirétroviral proposer ?.....	10
2. 5. 1. Traitement de première ligne.....	10
2. 5. 2. Traitement de deuxième ligne.....	10
2. 5. 3. Traitement de troisième ligne.....	12
2. 6. La résistance aux antirétroviraux.....	12
2. 7. Physiopathologie.....	13
3. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE.....	15
4. VIH DANS LE MONDE ET EN ALGERIE.....	17

MATERIEL ET METHODES

1. Matériel biologique.....	19
1.1. Les malades.....	19
1.2. Traitement des prélèvements.....	19
2. Matériel non biologique	19
2.1. Organisation des paillasses.....	19
2.2. Choix du matériel.....	20
2.3. Matériel nécessaire par secteur.....	20

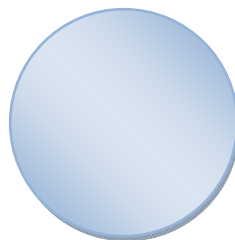
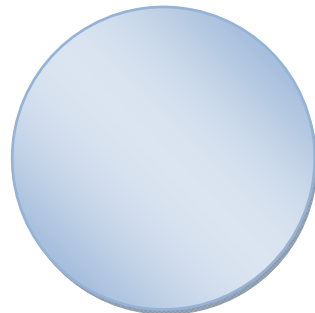
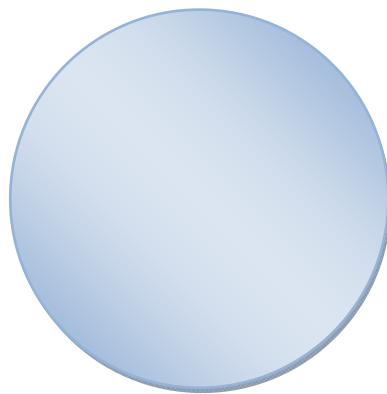
1-	LA PCR	21
1.1.	HISTORIQUE DE LA PCR.....	21
1.2.	PRINCIPE ET ETAPES.....	21
1.3.	RESULTATS ET RENDEMENT.....	23
1.4.	AVANTAGES DE LA TECHNIQUE.....	23
1.5.	INCONVENIENTS DE LA TECHNIQUE.....	23
1.6.	AUTOMATISATION DE LA PCR.....	23
1.7.	PROTOCOL POUR LA DETERMINATION DE LA CHARGE VIRALE PLASMATIQUE DU VIH : HIM.....	23
1.7.1	Extraction du materiel génétiques.....	23
1.7.2.	Préparation du Master Mix.....	23
1.7.3.	Zone post-PCR.....	23
2	– LA CYTOMETRIE EN FLUX	25
2.1.	Principe.....	25
2.2.	Le cytomètre en flux.....	26
2.3.	Inconvénients.....	26
2.4.	Technique.....	26
3	– L’OUTIL STATISTIQUE.....	27

RESULTATS ET DISCUSSIONS

1.	Analyse de la cohorte	28
1.1.	Résultats globaux.....	28
1.2.	Analyse des résultats par rapport au sexe	28
1.3.	Analyse des résultats par rapport à la tranche d’âge	29
1.4.	Analyse des résultats par rapport à la charge virale initiale	30
1.5.	Analyse des résultats par rapport au régime antirétroviral appliqué.....	31
2.	Analyse des résultats par rapport à la charge virale initiale et au régime antirétroviral appliqué	33
2 -1	- Malades dont la CV initiale est inférieure à 50 000	34
2- 1 – 1	- Malades dont la CV initiale est inférieure à 50 000 traités par ARV de première ligne.....	34
2 – 1 – 2	- Malades dont la CV initiale est inférieure à 50 000 traités par ARV de deuxième ligne.....	36
2-2	- Malades dont la CV initiale est entre 50 000 et 100 000 copies/ml	39
2 – 2 – 1	- Malades dont la CV initiale est entre 50 000 et 100 000 copies/ml traités par ARV de première ligne.....	39
2 – 2 – 2	- Malades dont la CV initiale est entre 50 000 et 100 000 copies/ml traités par ARV de deuxième ligne.....	40
2 -3	- Malades dont la CV initiale est entre 100 000 et 750 000 copies/ml.....	43
2 – 3 – 1	- Malades dont la CV initiale est entre 100 000 et 750 000 copies/ml traités par ARV de première ligne.....	43

2 – 3 – 2 - Malades dont la CV initiale est entre 100 000 et 750 000 copies/ml traités par ARV de deuxième ligne.....	47
2 -4 - Malades dont la CV initiale est > 750 000 copies/ml	51
2 – 4 – 1 - Malades dont la CV initiale est > 750 000 copies/ml traités par ARV de première ligne.....	51
2 – 4 – 2 - Malades dont la CV initiale est > 750 000 copies/ml traités par ARV de deuxième ligne.....	54
3 – Evolution des CD4 par rapport à la charge virale initiale et au régime antirétroviral administré.....	57
4 - Résultats comparatifs selon les paramètres étudiés	58
4 – 1 - Résultats par rapport à la charge virale initiale à la mise sous traitement....	60
4 – 2 - Résultats par rapport au rapport au régime antirétroviral appliqué.....	61
4 – 3 - Résultats par rapport au rapport à l'évolution à un mois de traitement.....	62
DISCUSSION GENERALE	63
CONCLUSION	67
BIBLIOGRAPHIE.....	69
ANNEXES	

introduction



La prise en charge thérapeutique antirétrovirale et le pronostic de l'infection VIH/sida ont été bouleversées par la mise à disposition des antirétroviraux et leur accès universel et gratuit depuis 1998 au niveau des CDR que compte le pays, l'élaboration périodiquement actualisée de recommandations thérapeutiques consensuelles et la mise en place graduelle d'un suivi biologique et viro immunologique. Cela s'est traduit par une chute de la mortalité avec pour conséquence une augmentation notable de la file active. Toutefois, il y a lieu de signaler que la plupart des patients consultent tardivement si l'on en juge par le pourcentage élevé de patients mis sous traitement ARV (67% en 2006 et 65% en 2007) et le nombre de décès, ce qui pose à l'évidence le problème du dépistage précoce de l'infection à VIH.

La trithérapie antirétrovirale était prescrite sur la base du seul suivi clinique. Au cours de l'année 2004 le centre de référence national EL KETTAR a acquis les outils biologiques moléculaire et cytométrique pour le suivi de l'évolution de la maladie du SIDA, à savoir la mesure du taux de CD4 et de la charge virale par RT-PCR. Notre travail met en évidence l'importance des mesures de la charge virale pour la prise en charge des personnes infectées par le VIH, notamment pour permettre de prédire le passage vers le stade SIDA et d'évaluer le risque d'infection périnatale chez le fœtus d'une mère infectée. Par ailleurs, la mesure de la charge virale permet d'évaluer l'évolution sous traitement, d'en vérifier l'efficacité, ou d'identifier un échec virologique.

Une stratégie nationale a été mise en place pour la prise en charge de l'épidémie du SIDA avec des actions de communications, de préventions et des actions de réduction de l'impact par la prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH.

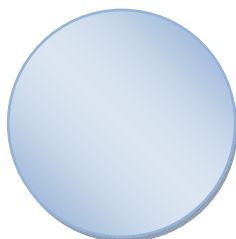
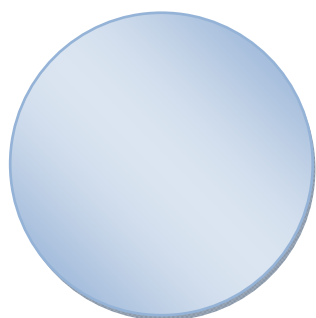
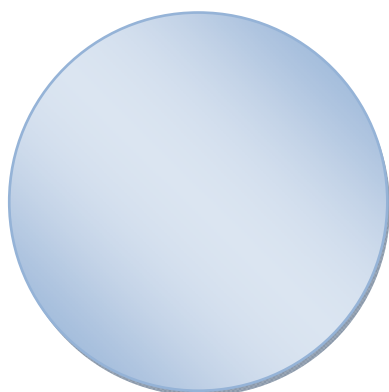
A la fin 2008, quasiment 33,4 millions de personnes étaient infectées par le VIH dans le monde. Cette même année, on a recensé quelque 2,7 millions nouvelles infections et 2 millions de décès liés au VIH/sida dont 280 000 enfants. Les deux-tiers des personnes infectées vivent en Afrique subsaharienne et 6,7 millions d'entre elles ont besoin de traitements antirétroviraux(1). En Algérie, 878 cas du Sida ont été enregistrés en Algérie de 1985 au 30 octobre 2008, pour 3416 déclarés séropositifs.

Notre étude a été réalisée sur trois années consécutives (2006, 2007 et 2008) et a porté sur les nouveaux cas récemment dépistés au niveau des différents centres et services de l'EHS El Hadi Flici.

L'objectif de notre étude est de mettre en valeur l'importance des mesures de la charge virale pour la prise en charge des personnes infectée par le VIH en évaluant la réponse aux différents régimes antirétroviraux administrés aux malades ainsi que la détection des échecs virologiques. Un autre volet de cette étude portera sur l'évaluation de la réponse virologique au traitement par rapport au taux de la charge virale initiale et l'intérêt de la précocité du dépistage et de la mise sous traitement. Des tests statistiques ont été effectués pour l'évaluation et la comparaison des réponses aux traitements après un mois d'administration.

Dans un premier temps nous avons mesuré la charge virale initiale pour ces nouveaux malades avant leur mise sous traitement (malades naïfs). Une deuxième charge virale est pratiquée un mois après la mise sous traitement. Le suivi des malades se fait ensuite tous les trois mois, parallèlement, l'évaluation du système immunitaire est contrôlée par la mesure du taux des lymphocytes CD4+.

GENERALITES



1 – LE VIRUS DE L'IMMUNODEFICIENCE HUMAINE VIH

1 – 1 - HISTORIQUE

Vers la fin des années '70 et début '80, on a diagnostiqué, chez un nombre croissant de patients souffrant de troubles immunitaires, une lymphadénopathie généralisée. Les médecins ont alors donné à cette pathologie le nom de SIDA, signifiant syndrome d'immunodéficience acquise. Ce syndrome était parfois accompagné d'infections opportunistes (pneumonies, encéphalites et de méningites) et de cancers plutôt rares pour l'époque tels que le lymphome non-Hodgkinien et le sarcome de Kaposi. L'atteinte physiologique principale observée chez ces patients était une diminution en lymphocytes T CD4+. Par ailleurs, ce syndrome cible principalement deux populations : les utilisateurs de drogues intraveineuses et les homosexuels. Quelques cas ont été associés aux transfusions sanguines et aux partenaires sexuels de patients immunosupprimés. Jusqu'alors, il demeurait envisageable que l'agent causal de cette infection soit un champignon, soit une réaction à un composé chimique ou même une réaction auto-immune. Cependant, la grande majorité des hypothèses ont mis en cause l'infection virale (Gallo *et* Montagnier., 2003). Le profil épidémiologique de la propagation du syndrome suggérait l'émergence d'un nouveau pathogène.

Les recherches sur la cause du SIDA ont été particulièrement rapides et encourageantes. Trois ans seulement après la description de la maladie, le Pr. L. Montagnier (Prix Nobel 2008) et son équipe ont découvert que l'agent infectieux était un rétrovirus.

La simple identification du pathogène et de ses voies de propagation a non seulement permis d'éliminer les cas de transmission par transfusions sanguines, mais également a permis la création d'un plan de prévention efficace. (Delphin., 2004)

1 – 2 - CLASSIFICATION

Le VIH1 appartient à la famille des rétrovirus caractérisée par la possibilité paradoxale, quand il infecte une cellule, de transcrire sa molécule d'ARN (génome du virus) en une molécule d'ADN virale à partir de l'ADN de la cellule infectée grâce à une enzyme (reverse transcriptase). Rappelons que l'ensemble des autres cellules vivantes ne peuvent transmettre leur code génétique qu'en transcrivant ce code dans le sens ADN vers ARN (puis formation de protéines).(1)

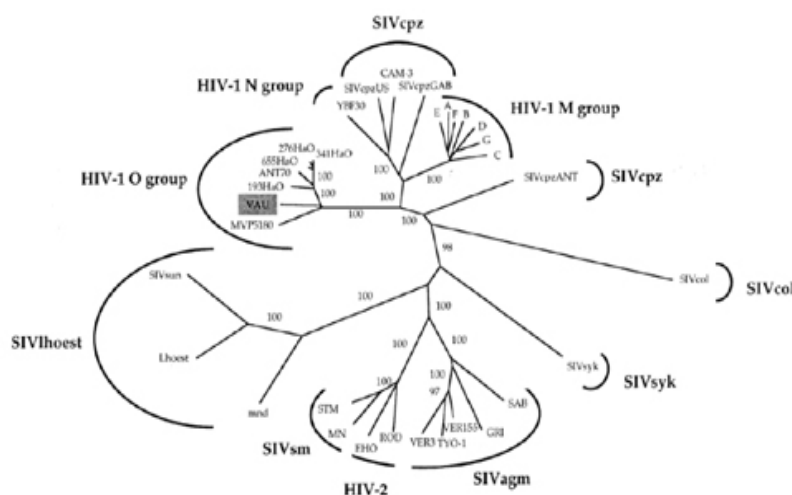


Figure n°1 : Relation phylogénétique entre les principaux rétrovirus sur la base de leur séquence *env*.

Le clonage et le séquençage de l'ADN proviral du VIH, purifié à partir de lymphocytes T infectés, ont permis de classer ce virus parmi les *lentiviridae* (Ratner *et al.*, 1985). Les *lentivirus* sont connus pour causer de lentes et irrémédiables atteintes des lymphocytes et des macrophages différenciés chez la chèvre, le cheval et le bovin. D'autres lentivirus, génétiquement distincts, ont également été découverts et classés en fonction du VIH : le VIS (virus d'immunodéficience simienne), le visna virus, l'EIAV (equine infectious anemia virus) et le VIH-2. Contrairement à d'autres rétrovirus (le MuLV (Murine leukemia virus), l'ALV (Avian leukosis virus) et le HTLV (Human T-cell leukemia virus)) qui présentent tous une homogénéité génétique, l'ADN proviral du VIH-1, provenant d'isolats de l'Europe, de l'Amérique du Nord et de l'Afrique, ont été comparés /et présentent tous une hétérogénéité de séquences (Rothlein *et al.*, 1994). La séquence la plus variable analysée correspond à l'*env* et plus particulièrement à cinq régions hypervariables (V₁ à V₅) distribuées parmi cinq régions conservées (C₁ à C₅) Des classifications phylogénétiques plus récentes d'isolats provenant d'Europe et de l'Amérique du Nord ont permis l'identification de plusieurs catégories de virus (« clades » M, O et N). (Willey *et al.*, 1986).

La grande diversité génétique du VIH est en partie expliquée par un haut taux de recombinaison inter-virus. Notons qu'il s'agit d'une propriété importante des rétrovirus. (3).

1 – 3 – STRUCTURE DU VIH-1

La figure ci-dessous montre la structure du VIH-1

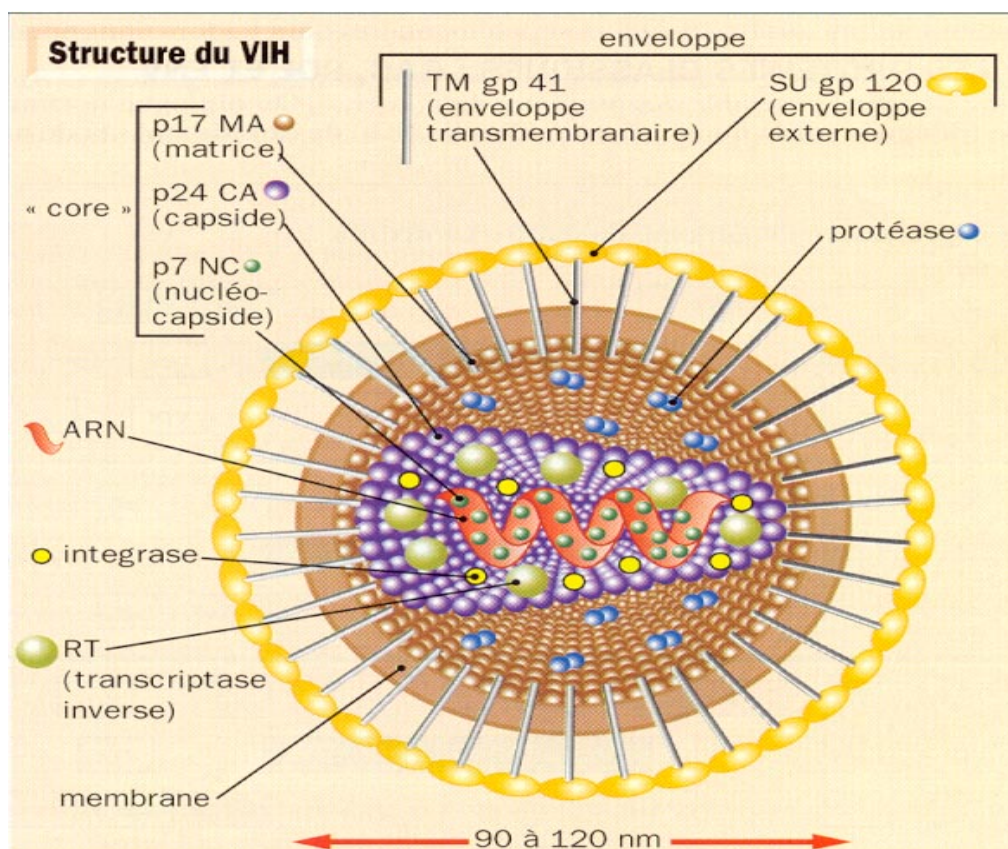


Figure n°2 : Schéma organisationnel de l'HIV-1

La structure du VIH-1 comporte (figure n°2) :

- Une **enveloppe virale** constituée d'une double bicouche lipidique et de deux sortes de glycoprotéines : gp120 et gp 41. La molécule gp 41 traverse la bicouche lipidique tandis que la molécule gp120 occupe une position plus périphérique : elle joue le rôle de récepteur viral de la molécule membranaire CD4 des cellules hôte. L'enveloppe virale dérive de la cellule hôte : il en résulte qu'elle contient quelques protéines membranaires de cette dernière, y compris des molécules du CMH.

- Un **core viral** ou **nucléocapside**, qui inclut une couche de protéine p17 et une couche plus profonde de protéines p24.

- Un **génom**e constitué de deux copies d' ARN simple brin associées à deux molécules de transcriptase inverse (p64) et à d'autres protéines enzymatiques (protéase p10 et intégrase p32) (4)

1 – 4 – ORGANISATION GENETIQUE DU VIH

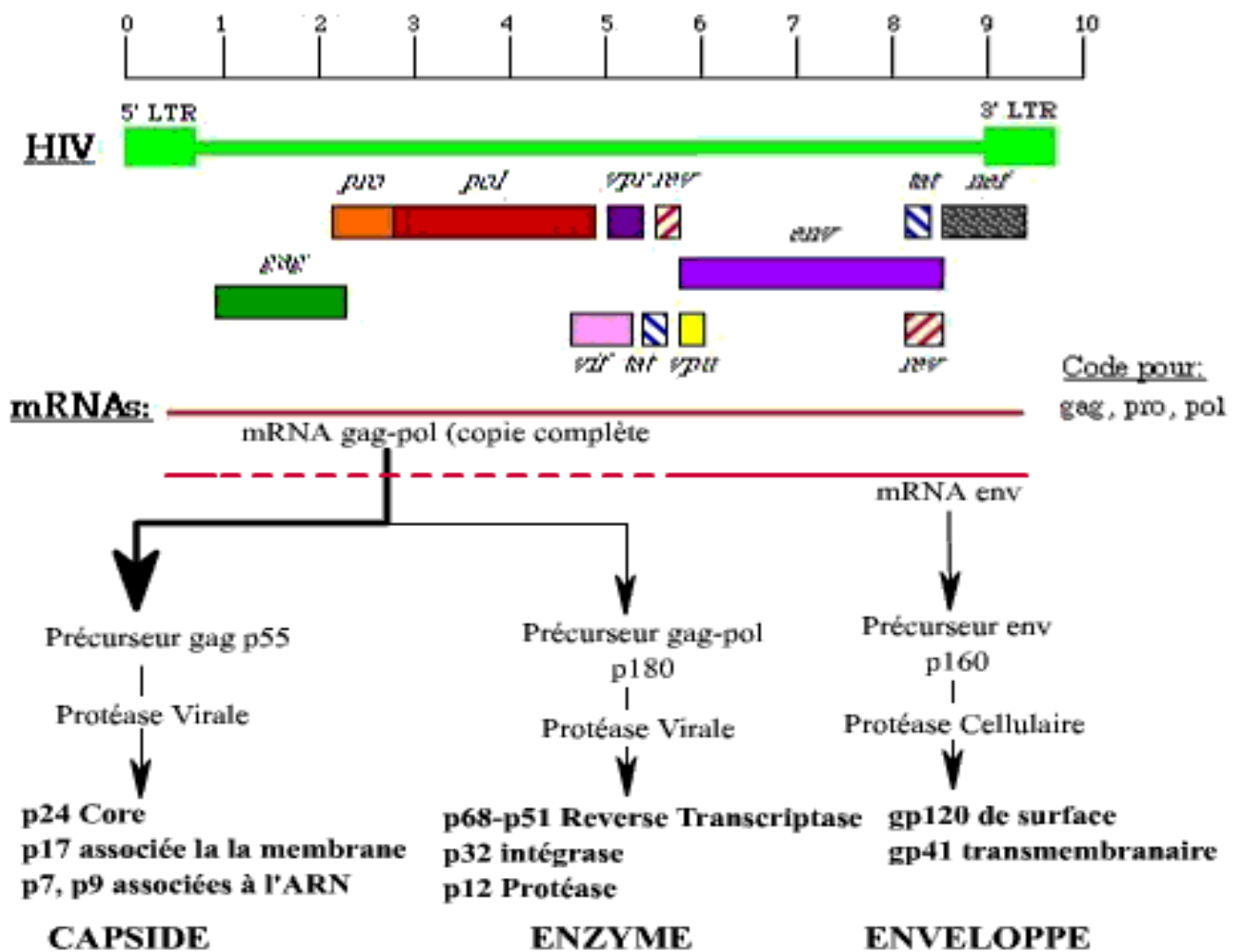


Figure n°3 organisation génétique du VIH-1

Les différentes protéines codées par le génome viral ont été identifiées et l'on connaît la fonction d'un grand nombre d'entre elles (figure n°3). Le tableau ci-après indique les produits d'expression des divers gènes du génome viral et leurs fonctions :

Tableau n°I : produits d'expression des divers gènes du génome viral et leurs fonctions(4) :

Gène	Protéine produite	Fonction de la protéine
gag : code pour les protéines de la nucléocapside	p17	forme la couche protéique externe du core
	p24	forme la couche protéique interne du core
	p9	est un composant du core
	p7	se lie directement au RNA génomique
env : code pour les glycoprotéines de l'enveloppe	gp41	protéine membranaires associée à gp 120 et nécessaire à la fusion
	gp 120	fait saillie au niveau de l'enveloppe et se lie au CD4
pol : code pour des enzymes	p64	activité de transcriptase inverse et une activité de RNase
	p51	activité de transcriptase inverse
	p10	protéase qui clive le précurseur des protéines codées par le gène gap
	p32	intégrase
vif	p23	à l'origine du pouvoir infectieux de la particule virale
vpr	p15	active faiblement la transcription de l'ADN proviral
tat	p14	active fortement la transcription de l'ADN proviral
rev	p19	permet l'exportation des ARNm du noyau
nef	p27	augmente la réplication virale ; diminue le nombre de cellules hôte
vpu	p16	nécessaire à un assemblage viral efficace et au bourgeonnement

1 – 5 – REPLICATION

Après pénétration dans les cellules, le virus s'intègre à leur matériel génétique. La production de nouveaux virus dépend du type et de l'état de la cellule infectée, elle est régulée par des gènes viraux. Le virus peut rester à l'état de provirus latent, sous forme d'ADN proviral intégré dans le génome de la cellule hôte. S'il se réplique, les virus nouvellement produits quittent la cellule hôte en bourgeonnant à sa surface. Ils infectent ensuite de nouvelles cellules, et peuvent se disséminer dans l'organisme.

La réplication du VIH dans l'organisme a lieu dans de nombreux tissus (ganglions lymphatiques, cerveau, muscles, etc.) et/ou liquides biologiques (sang, liquide broncho-alvéolaire, etc.), dans lesquels on retrouve les cellules cibles du VIH. L'infection des cellules cibles explique la baisse élective de l'immunité liée à la disparition des lymphocytes CD4+ et des macrophages, ainsi que le tropisme particulier du virus pour les ganglions et le système nerveux central. Les organes lymphoïdes, qui sont le siège de la production et de la maturation des cellules du système immunitaire, sont ainsi atteints, dès les stades précoces de l'infection.

En dépit de la réponse immunitaire du sujet infecté, l'infection par le VIH est chronique : le VIH a la capacité de se répliquer constamment dans l'organisme et sa grande variabilité génétique lui permet d'échapper à la réponse immunitaire (2).

Réplication du virus HIV (VIH)

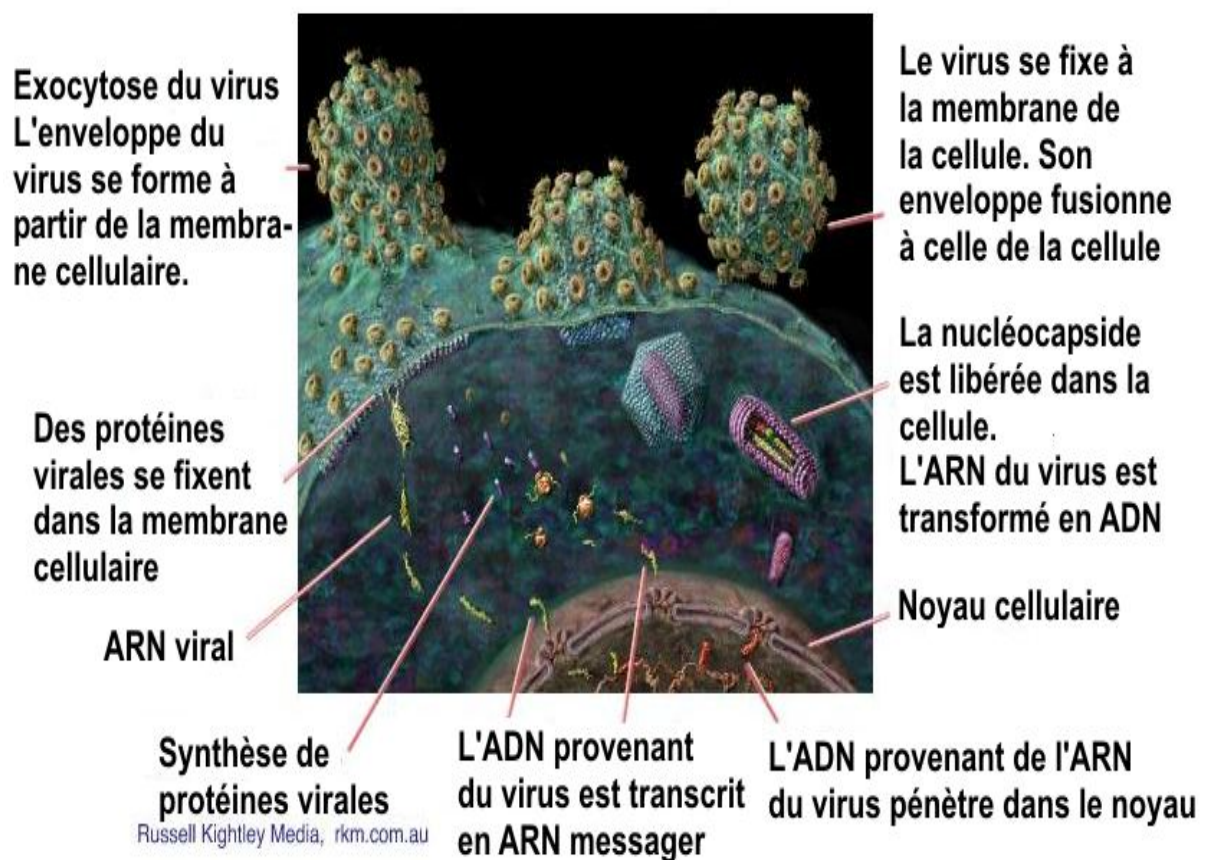


Figure n°4 : Les différentes étapes de la réplication du VIH

1 – 6 - MODES DE TRANSMISSION

Le virus peut être isolé de la plupart des liquides biologiques : sang, sperme, sécrétions vaginales, lait maternel, salive, larmes, LCR, urine. Mais le VIH, est un virus fragile qui ne peut donc se transmettre qu'à l'occasion de contacts interhumains "rapprochés".

Les voies de transmission des virus sont pour cette raison :

- avant tout sexuelle
- toxicomanie par voie IV (intra veineuse)
- transfusions sanguines
- accidents professionnels
- materno-foetale (5)

1 – 7 – CELLULES CIBLES DU VIH

Le VIH doit infecter une cellule hôte afin de se répliquer. Pour cela, des protéines qui composent son enveloppe doivent interagir avec des molécules de surface des cellules appelées récepteurs : la principale étant le récepteur CD4. Ainsi, les cellules cibles du VIH sont celles qui présentent à leur surface la molécule CD4 :

- les lymphocytes T CD4+ (helper) (*sont infectés par des souches de HIV-1 dites à tropisme T*). Présence d'un corécepteur membranaire CXCR4 nécessaire pour l'entrée du VIH dans les cellules et pour une infection efficace
- les monocytes/macrophages. (*sont infectés par des souches de HIV-1 dites à tropisme M*). Présence d'un corécepteur membranaire CCR5 nécessaire pour l'entrée du VIH dans les cellules et pour une infection efficace
- d'autres cellules de la même origine que les monocytes et les macrophages, telles que : les cellules dendritiques, les cellules de Langerhans, les cellules nerveuses (microgliales).

1 – 8 - Les acteurs de l'infection et de la réponse immunitaire acquise

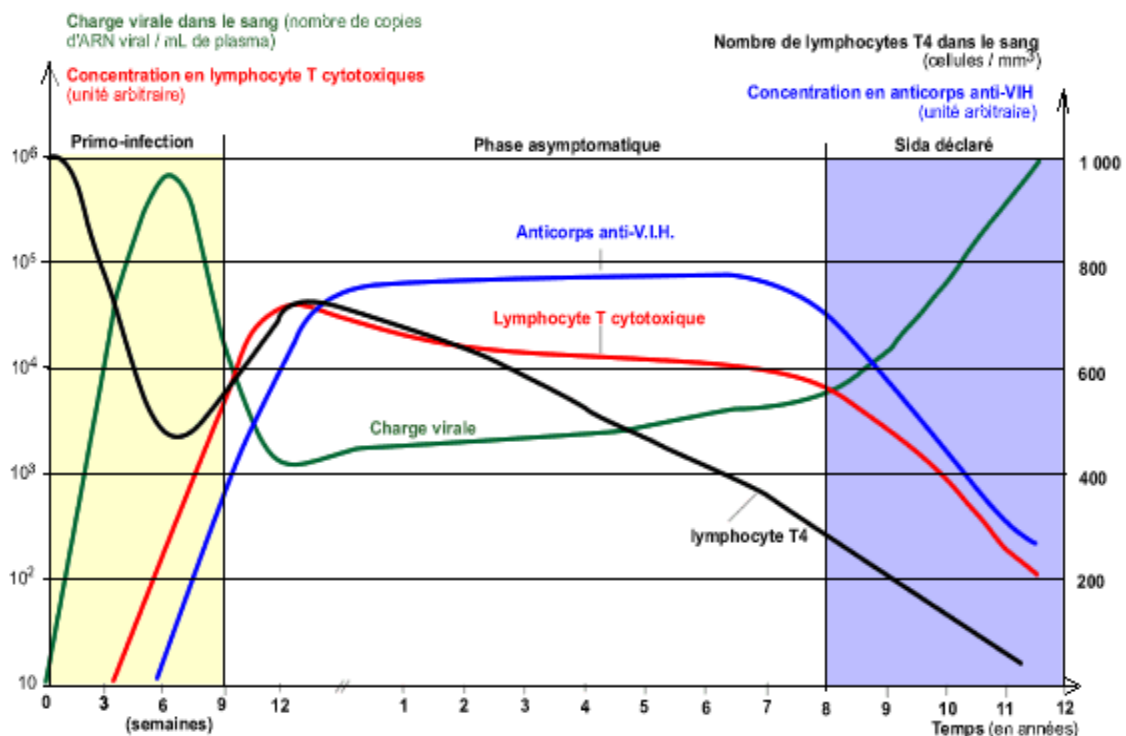


Fig n°5 : Les acteurs de l'infection et de la réponse immunitaire acquise

L'observation du graphe montre :

- Une augmentation de la charge virale au cours de la phase aiguë de l'infection
- L'apparition des acteurs de la réponse immunitaire induite et diminution de la charge virale à la fin de la phase aiguë et la plus grande partie de la phase symptomatique : structure et rôle des anticorps (utilisation de données moléculaires), évolution des taux de CTL et de LT4 (utilisation de données cytométriques), les autres acteurs de la réponse immunitaire (utilisation de données cytométriques). (6)

2 – THERAPEUTIQUE :

Le HIV, apparaît dans un monde thérapeutique dominé par les antibiotiques découverts dans les années 1950. (7)

La fin du XXième siècle et le début du XXIième voient apparaître de nombreux antiviraux qui résultent avant tout de l'étude des génomes viraux. Ces nouvelles molécules tentent d'agir sur les différentes étapes de l'infection virale (fig n°5) :

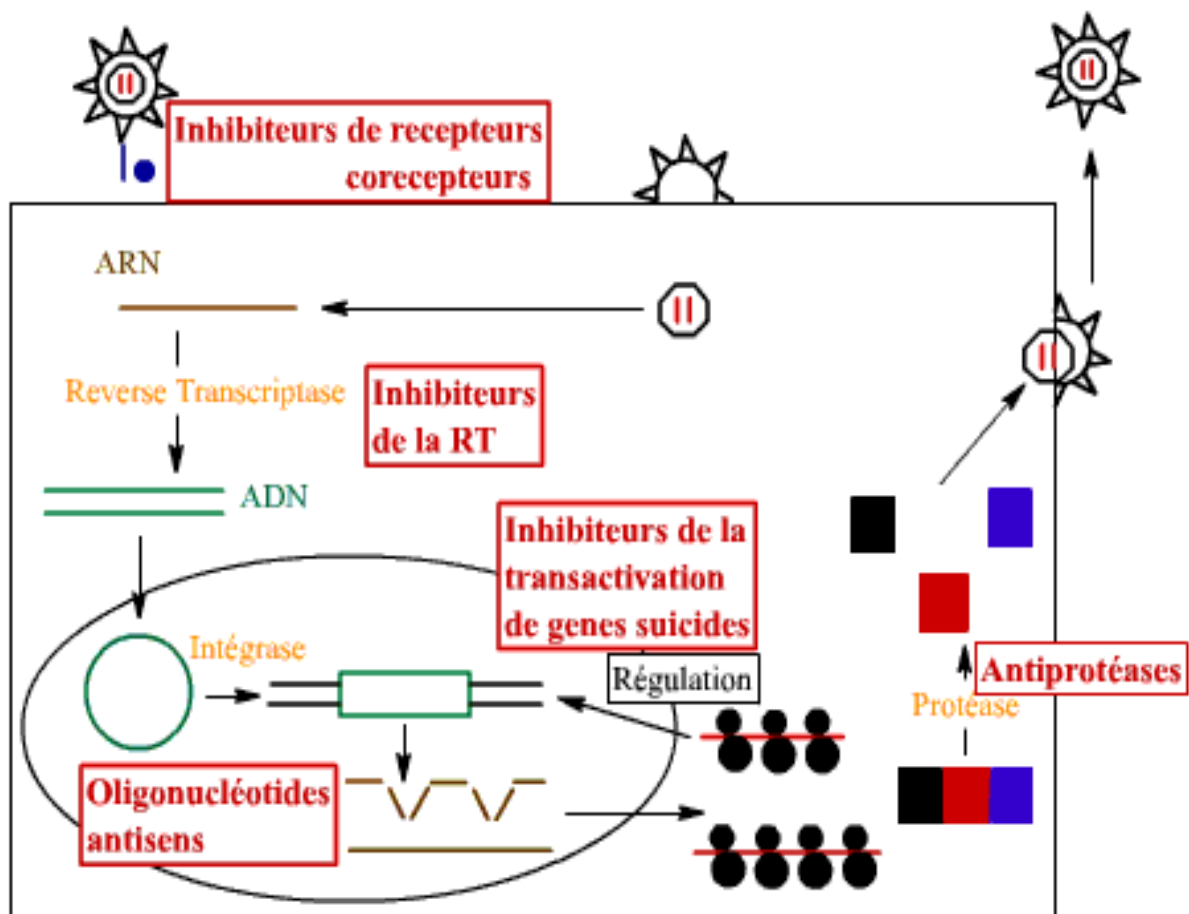


Figure n° 6 Action des différents rétroviraux (8)

2 – 1 – Molécules et modes d'action :

Le traitement ART relève actuellement de 4 catégories de molécules qui agissent en perturbant la réplication virale à différentes étapes :

* **Les inhibiteurs de fusion et d'entrée** (2001), avec un seul représentant l'Enfuvirtide (T20), inhibiteur de la gp 41 qui empêche la fusion de l'enveloppe du virus avec celle de la cellule. Il n'est pas encore disponible.

***Les inhibiteurs de la reverse transcriptase** empêchent la formation de l'ADN viral :

- **Les inhibiteurs nucléosidiques IN** (1986) : les molécules retenues lors du consensus sont la Zidovudine (AZT), la Stavudine (d4T), la Didanosine (ddI), la Lamivudine (3TC) et l'Abacavir (ABC).

- **Les inhibiteurs non nucléosidiques INN** (1998) : les molécules retenues lors du consensus sont l'Efavirens (EFV) et la Névirapine (NVP).

- **Les inhibiteurs nucléotidiques ITI** (2001) : Tenofovir disoproxil fumarate retenu lors du consensus pour son indication dans le traitement en cas de co-infection VIH/VHB

***Le inhibiteurs d'intégrase** : actuellement en cours d'évaluation ont pour but d'empêcher l'ADN viral de s'insérer dans l'ADN cellulaire.

***Les inhibiteurs de la protéase IP** (1996) vont empêcher la production de virus matures. Les molécules retenues lors du consensus sont : l'Indinavir (IDV), le Nelfinavir (NFV), le Ritonavir (RTV) et l'association Lopinavir-Ritonavir (LPV-RTV).

2 – 2 – Objectifs et stratégies du traitement antirétroviral

Les objectifs du traitement antirétroviral actuel sont de :

- * atteindre et maintenir une charge virale indétectable
- * maintenir ou restaurer une immunité correcte pour prévenir la survenue des IO (infections opportunistes)
- * allonger la survie des patients avec la meilleure qualité de vie possible

La stratégie du traitement antirétroviral repose sur l'association de 3 molécules antirétrovirales qui est indispensable pour assurer l'efficacité du traitement.

Le suivi de la thérapeutique ARV est un impératif dans la prise en charge, il repose essentiellement sur :

- ❖ **La mesure de la charge virale** qui permet d'évaluer l'efficacité des ARV.
- ❖ **La quantification des lymphocytes CD4 par mm³** qui permet d'évaluer la restauration immunitaire et de décider, le cas échéant, la mise en route ou l'arrêt d'une prophylaxie primaire contre les IO.
- ❖ **L'examen clinique régulier** qui permet d'apprécier l'observance et la tolérance des ARV et de rechercher l'apparition de signes d'immunodéficience.

2 – 3 – Limites du traitement antirétroviral

Le traitement antirétroviral actuel ne permet pas d'obtenir l'éradication du virus même s'il est prescrit au cours de la primo-infection. Il existe, en effet, des sites tissulaires (réservoirs) où persiste une répllication virale résiduelle, le virus étant à l'abri d'ARV et du système immunitaire : cerveau, tissus lymphoïde....

2 – 4 – Quand débiter un traitement antirétroviral ?

* **Chez les patients symptomatiques**, le traitement antirétroviral est indiqué devant les situations cliniques suivantes :

- Stade C « CDC 1993 »
- Candidose oro-pharyngée récidivante
- Zona multimétamérique
- Amaigrissement supérieur à 10 Kg
- Fièvre prolongée
- Diarrhée prolongée
- Episodes mineurs répétés
- Leishmaniose viscérale

* **Chez les patients asymptomatiques**, le traitement antirétroviral est indiqué : si le taux des CD4 est < 350/mm³ et/ou < 15% à deux examens pratiqués à au moins un mois d'intervalle.

2 – 5 – Quel traitement antirétroviral proposer ?

D'après le consensus national de 2004, la trithérapie est la règle.

2 . 5 . 1 EN PREMIERE LIGNE

La trithérapie repose sur l'association de **02 IN + 01 INN** selon les combinaisons suivantes :

AZT + 3TC + EFV

D4T + 3TC + EFV en cas de problème hématologique

AZT + 3TC + NVP chez la femme en âge de procréer et chez le nourrisson

2 . 5 . 2 EN DEUXIEME LIGNE

Le traitement de deuxième ligne peut être envisagé dans trois situations : celle qui est due à la toxicité du traitement ARV, celle qui est en rapport avec une mauvaise acceptabilité du traitement ARV par le patient et enfin celle qui résulte de l'échec thérapeutique.

* TOXICITE DU TRAITEMENT :

Il y a lieu de remplacer la molécule incriminée par une molécule nouvelle :

- Toxicité hématologique à l'AZT : le remplacer par D4T
- Toxicité neurologique à l'EFV : le remplacer par NVP
- Toxicité hépatique à la NVP : le remplacer par EFV
- Toxicité neurologique au D4T : le remplacer par AZT

***MAUVAISE ACCEPTABILITE DU TRAITEMENT PAR LE PATIENT :**

Il y a lieu d'envisager la simplification du traitement par l'introduction d'associations d'ARV à doses fixes et l'adaptation des prises d'ARV au rythme de vie du patient, chaque fois que possible.

***ECHECS THERAPEUTIQUES :**

L'échec thérapeutique doit faire distinguer trois éventualités : l'échec clinique, l'échec immunologique et l'échec virologique.

L'ECHEC CLINIQUE :

L'échec clinique s'observe entre 3 et 6 mois après le début du traitement de 1^{ère} ligne, il se traduit par la progression clinique de la maladie : apparition des symptômes liés au VIH, nouvelle infection opportuniste, rechute d'une infection préexistante, survenue de tumeurs.

L'ECHEC IMMUNOLOGIQUE :

L'échec immunologique s'observe entre 3 et 6 mois après le début du traitement de première ligne, il se traduit par la stagnation des CD4 en dessous de 200/mm³ et/ou <15% à 02 examens successifs à un mois d'intervalle

L'ECHEC VIROLOGIQUE :

L'échec virologique s'observe à 03 mois après le début du traitement de première ligne, il se traduit par une augmentation de la charge virale après avoir été indétectable sous l'effet du traitement.

Il convient de distinguer l'échec virologique de deux situations bien différentes :

- ✓ un arrêt de traitement, qu'il soit lié ou non à une rupture d'observance
- ✓ un « blip » de la charge virale, qui correspond à une virémie transitoire de faible amplitude (détection d'une charge virale plasmatique comprise entre 50 et 1 000 copies/ml sur un prélèvement, le prélèvement de contrôle réalisé dans les meilleurs délais retrouvant une charge virale inférieure à 50 copies/ml).

Ce blip est le plus souvent expliqué par la sensibilité de la technique de détection mais peut aussi correspondre à un accident répliatif ponctuel (NETTLES *et al.*, 2005). Son caractère isolé ou répété, chez un patient en première ligne de traitement, n'a pas de conséquence en termes de risque d'échec virologique ultérieur ou d'évolution des lymphocytes CD4 (NEBBIA *et al.*, 2005). Hormis la vérification de la charge virale, un blip chez un patient en première ligne de traitement ne doit conduire à aucune autre intervention.

2 . 5 . 3 . EN TROISIEME LIGNE

DEFINITION : l'échec du traitement de deuxième ligne s'observe entre 03 à 06 mois après le début du traitement de 2^{ème} ligne, il se traduit par :

- l'absence d'amélioration clinique
- la stagnation des CD4 en dessous de 200/mm³ et/ou <15% à 02 examens successifs à un mois d'intervalle
- une charge virale détectable sur 02 examens successifs à un mois d'intervalle

CONDUITE A TENIR : changer au moins deux molécules et introduire au moins deux molécules parmi les ARV suivants : LPV/RTV, ABC, dDI. (9)

De nouvelles molécules sont sans cesse nécessaires pour déjouer les mutations virales nombreuses et fréquentes. Cette course ne pourra prendre fin que lorsqu'un vaccin efficace aura vu le jour.

2 – 6 – La résistance aux antirétroviraux

La résistance aux antirétroviraux est la sélection de quasi-espèces virales comportant des mutations dans les gènes de la transcriptase inverse, de la protéase, de la gp41 ou de l'intégrase lorsque la réplication virale persiste en présence de l'antirétroviral.

La sélection de mutations de résistance dépend de facteurs pharmacologiques (taux suboptimaux d'antirétroviral, interactions), de la puissance du traitement antiviral, et de la « barrière génétique » du virus vis à vis des différents antirétroviraux, c'est à dire du nombre de mutations virales requises pour que le virus devienne résistant.

2 – 7 - PHYSIOPATHOLOGIE

Elle évolue en trois phases successives (figure n°9):

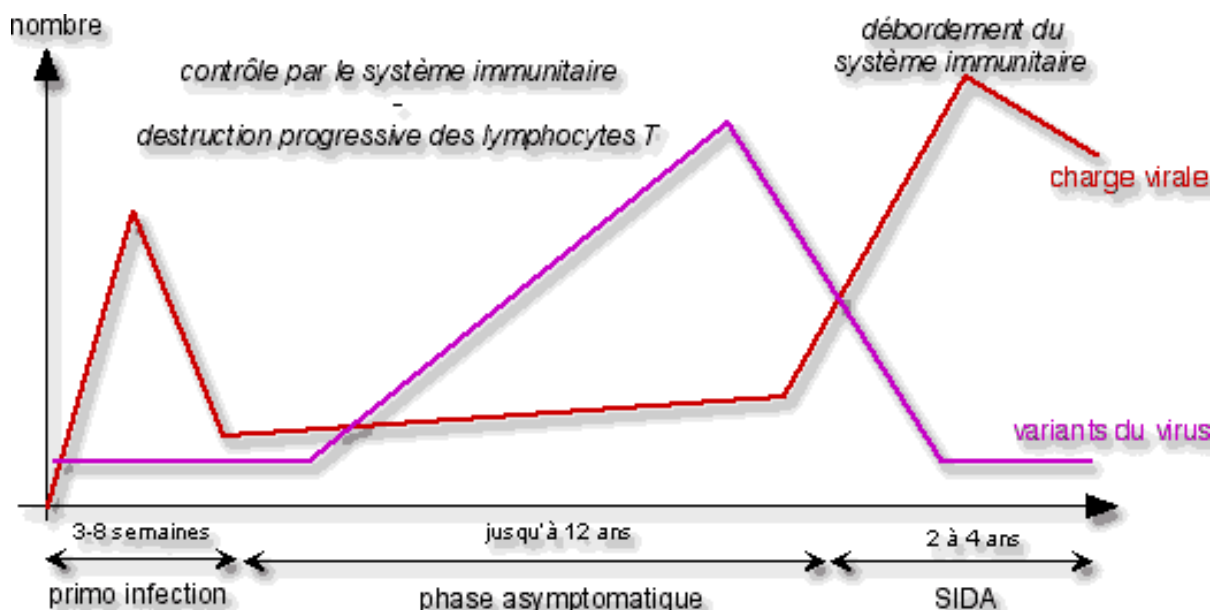


Figure n° 9 : Evolution d l'infection virale par le VIH.

✓ la phase de primo-infection

Elle est symptomatique ou asymptomatique, c'est à dire cliniquement silencieuse.

Quand la primo-infection est symptomatique (chez 50 % des sujets infectés), elle se manifeste par des signes généraux peu spécifiques et risque souvent de passer inaperçue.

Après une primo-infection symptomatique (on constate en effet une charge virale très élevée), l'évolution vers le Sida est plus rapide. Les premiers signes de primo-infection apparaissent en moyenne 20 jours après la contamination. La primo-infection dure de 1 à 3 semaines. Cette phase correspond à une multiplication virale intense et à la dissémination du virus.

Le système immunitaire réagit à l'infection et, en quelques semaines, des anticorps apparaissent dans le sérum, dirigés contre l'ensemble des protéines du VIH, c'est la séroconversion : le sujet infecté devient séropositif.

✓ la phase asymptomatique

La deuxième phase est asymptomatique et peut être très prolongée (10 à 15 ans). Le virus se réplique continuellement dans les gîtes lymphoïdes : les lymphocytes TCD4 vont lentement, mais inexorablement, diminuer.

✓ la phase clinique

La phase clinique correspond au Sida proprement dit, lorsque le nombre de lymphocytes TCD4 devient inférieur à $200 / \text{mm}^3$, le syndrome d'immunodéficience apparaît.

Les manifestations les plus fréquentes sont les infections opportunistes : Une infection opportuniste est une infection grave provoquée par un micro-organisme, habituellement non pathogène parce que contenu par le système immunitaire mais qui profite de l'opportunité offerte par l'immunodéficience. (11)

Tableau n°II : les principaux micro-organismes opportunistes lors d'une infection à VIH

PARASITES	Toxoplasme ; <i>Cryptosporidium</i> ; <i>Microsporidium</i> ; <i>Leishmania</i> .
BACTERIES	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> ; <i>Mycobacterium avium</i> ; <i>Salmonella</i> .
CHAMPIGNONS	<i>Pneumocystis carinii</i> ; <i>Cryptococcus neoformans</i> ; <i>Candida</i> ; <i>Histoplasma capsulatum</i> .
VIRUS	<i>Herpes simplex (HSV)</i> ; <i>Cytomegalovirus (CMV)</i> ; <i>Virus varicelle-zona (VVZ)</i> .

L'immunodépression est également responsable de l'apparition de cancers :

- le sarcome de Kaposi : un virus de la famille des *Herpesvirus*, le HHV-8 (human herpesvirus 8), pourrait en être la cause ou le co-facteur).
- des lymphomes. (11)

- les non-progresseurs à long terme

Dans la majorité des cas, les signes cliniques de déficit immunitaire apparaissent pendant les dix années suivant la séroconversion.

Néanmoins, un nombre restreint de sujets (5 à 10 %) demeurent cliniquement sains et immunologiquement normaux au-delà d'une décennie (jusqu'à 18 ans, à ce jour) : ce sont les sujets dits "non-progresseurs à long terme".

Les critères retenus pour les non-progresseurs à long terme sont :

- une séropositivité depuis au moins huit ans
- un état clinique asymptomatique
- un taux de CD4 stables > à 500/ mm³
- pas de traitement antirétroviral

Chez ces sujets, la charge virale plasmatique est basse voire indétectable, mais elle persiste.

Ce groupe de sujets dits "non-progresseurs" est en fait hétérogène : certains sont véritablement "non-progresseurs au long cours" tandis que d'autres subissent une détérioration beaucoup plus lente de leur système immunitaire.

- la résistance à l'infection

On a remarqué dans des groupes de sujets à haut risque (homosexuels dont les partenaires étaient morts du Sida, hémophiles ayant reçu du sang contaminé) que quelques sujets n'étaient pas cliniquement atteints du Sida. Ces sujets sont homozygotes pour une mutation portant sur le gène codant le co-récepteur CCR5 :

La protéine mutée a perdu le domaine transmembranaire. Elle est absente de la membrane et ne peut donc plus jouer le rôle de co-récepteur pour l'entrée du VIH.

Cette anomalie atteindrait environ 1 % de la population de race blanche.

(Raffi *et al.*, 1999)

LA LYMPHOPENIE CD4

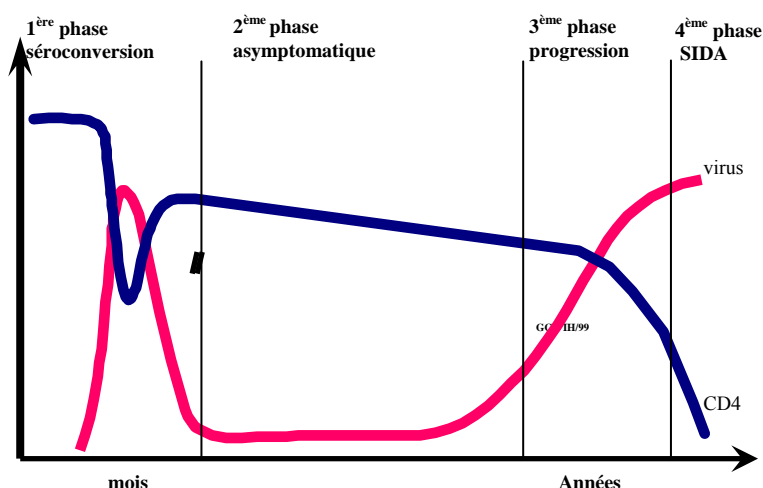


Fig n°10 : évolution naturelle de la charge virale plasmatique et du taux de CD4 lors des différentes phases du SIDA

3 – DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

L'infection par le VIH entraîne une réponse immunitaire qui fait apparaître des anticorps dirigés contre toutes les protéines virales : la présence d'anticorps anti-VIH est le témoin de l'infection : un individu qui les possède est déclaré séropositif.

Le diagnostic sérologique s'opère en deux étapes :

✓ **le test de dépistage :**

Le test de dépistage se fait par la technique ELISA et doit permettre le dépistage des anticorps anti-VIH-1 et anti-VIH-2 :

- si la recherche est négative, on en reste là.
- si la recherche est positive, on passe à la 2^{ème} étape.

✓ **le test de confirmation :**

Pour confirmer un test, il est important d'éviter des résultats faussement positifs : on utilise pour cette raison, une technique spécifique : le Western-blot.

Autres tests pour le diagnostic biologique

- la recherche de l'antigène p 24
- la détection du matériel génétique viral pour les nouveau-nés de mère séropositive.

Examens de laboratoire accompagnant le sida : Pour évaluer le pronostic de l'infection on fait appel à l'interprétation de deux marqueurs biologiques:

1° - Évaluer l'atteinte du système immunitaire : les lymphocytes CD4

Le seul paramètre immunologique utile pour surveiller et prendre en charge les patients infectés par le VIH est le nombre absolu de lymphocytes CD4 circulants dans le sang.

Pour les distinguer des autres lymphocytes, on pratique un immuno-marquage avec des anticorps anti-CD⁴ fluorescents et on compte les cellules marquées par cytométrie de flux (une technique de numération automatique).

Valeurs normales des T CD4 : entre 600 et 1200/mm³

Il y a normalement 1500 à 4000 lymphocytes / mm³ dont 70 % de lymphocytes T (dont 60 % de TC D4 et 40 % de TC D8). Ainsi, le taux de T CD4 est normalement supérieur à 600 / mm³

Le taux de lymphocytes T CD4 peut varier d'une mesure à l'autre en raison de la variabilité du nombre de lymphocytes circulants

2° - Évaluer la réplication virale : la charge virale

La mesure de la concentration plasmatique de l'ARN du VIH (ou charge virale) évalue l'intensité de la réplication du virus dans l'organisme qui se situe en fait non dans le sang mais dans les organes lymphoïdes.

Le niveau de réplication du virus, évalué par la charge virale, est le paramètre le plus précis et le plus précoce pour prédire l'évolution clinique ultérieure.

L'ARN viral est évalué par une technique d'amplification génique, la technique de polymérisation en chaîne PCR (polymerase chain reaction).

Compte tenu des variations de sensibilité des tests utilisés, il est important qu'un patient soit suivi dans un même laboratoire avec la même technique.

Les résultats sont présentés à la fois sous la forme de la charge virale proprement dite (nombre de molécules d'ARN viral ou copies par ml de sérum) et sous sa transformation logarithmique (\log_{10} du nombre de copies / ml)

L'incertitude sur la mesure de la charge virale est élevée.

On considère que seule une variation de 0,5 du \log_{10} est significative : ce qui correspond à un nombre de copies multiplié ou divisé par 3. Ainsi :

- une charge virale qui passe de 10 000 à 50 000 copies / ml correspond à *une réelle augmentation*,
- alors que le fait de passer de 100 000 à 200 000 copies / ml *n'est pas significatif*.

La variabilité de la mesure est liée à deux phénomènes : l'un technique, lié à variabilité des conditions de mesure au laboratoire, l'autre biologique, dû à la fluctuation de la quantité de virus présents dans le plasma. (12)

4 - VIH DANS LE MONDE ET EN ALGERIE :

La pandémie de VIH/sida ne marque toujours pas le pas. Les statistiques les plus récentes de l'OMS /ONUSIDA donnent une impression d'apparente stagnation, alors que la dynamique de cette infection létale reste particulièrement élevée : 2,1 millions d'adultes et 420.000 enfants se sont ainsi contaminés en 2007 (96% dans les pays en développement), soit plus que le nombre total de décès estimés pour cette même année (1,7 million d'adultes et 290.000 enfants). L'Afrique subsaharienne reste plus que jamais l'épicentre de la pandémie. Pourtant ce sont près de 2,5 millions de personnes qui vivent avec le VIH qui sont désormais sous traitement antirétroviral, soit un tiers de ceux qui en ont un besoin immédiat.(DABIS. F., 2008)

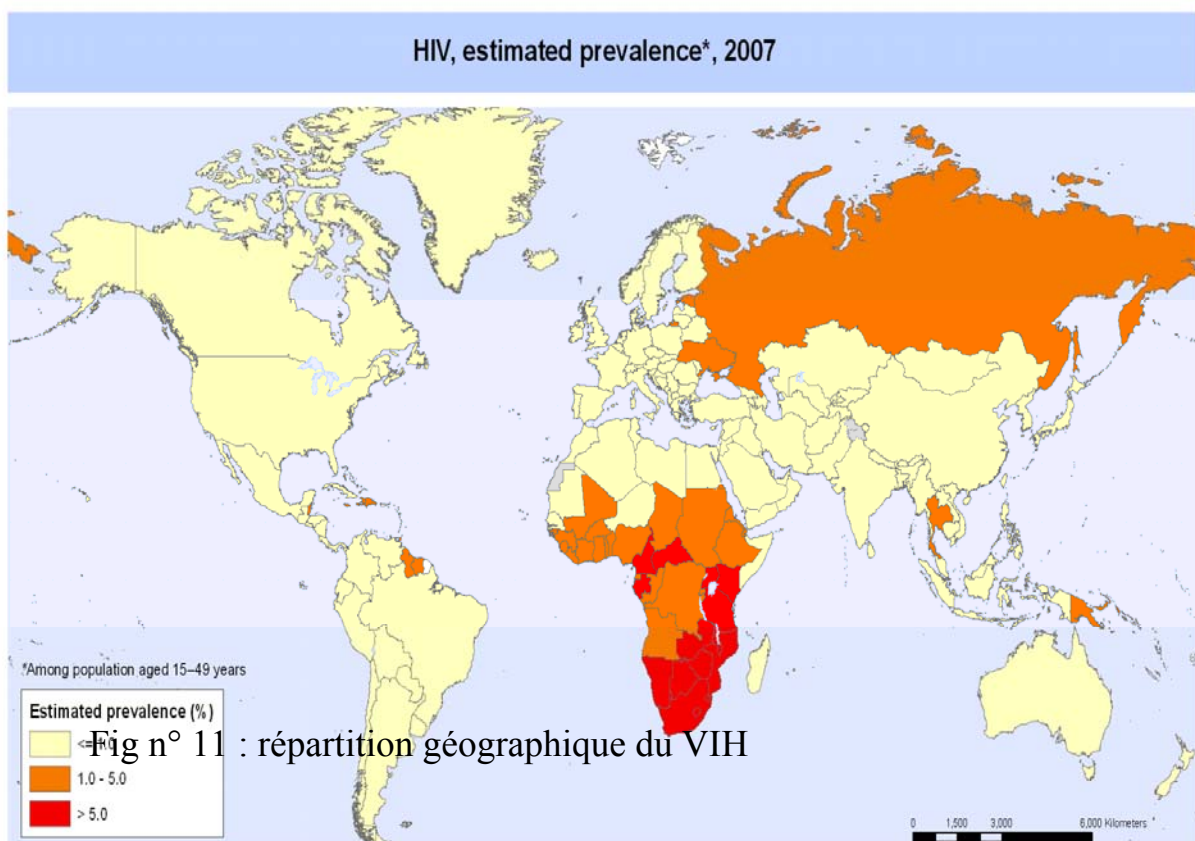


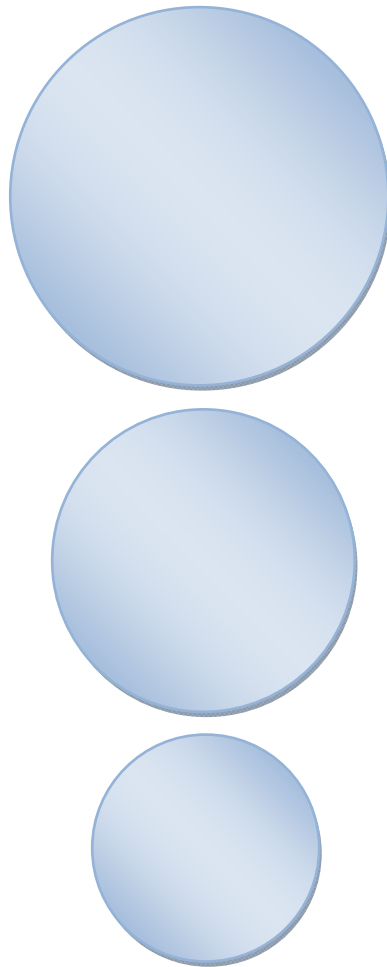
Fig n° 11 : répartition géographique du VIH

Les données épidémiologiques, sur la base du système de séro-surveillance sentinelle du VIH et d'enquêtes spécifiques, confirment les arguments en faveur de la classification de l'épidémie en Algérie, qui passe d'une épidémie peu active à une épidémie concentrée dans certains sites et départements au cours de ces dernières années. Les prévalences élevées dans les groupes les plus à risques ont été établies d'une part grâce aux enquêtes de séro-surveillances sentinelles de 2000, 2004 et 2007 et d'autre part grâce aux résultats de l'enquête sur la consommation de drogues injectables réalisées en 2004 (rapport ministériel. 2008).

L'Algérie est un pays caractérisé par une épidémie de sida de type peu active à concentrée selon les wilayates (Départements), en raison d'une part, de la faible prévalence du VIH dans la population générale, qui a été estimée à moins de 1% dans les différents sites de séro-surveillance sentinelle du VIH et de la syphilis et d'autre part, des taux de séroprévalence relativement élevés, enregistrés chez les professionnelles du sexe (supérieurs à 5% pour certains sites).(Rapport ministériel. 2008)

La séropositivité au VIH chez les groupes à risques (professionnelles du sexe) n'est pas distribuée de manière égale sur le territoire algérien. La prévalence fluctue de 1,7% à Oran à 9,1% à Tamanrasset en 2000. En 2007 elle a varié de 2,4% à Sidi bel-abbes, à 12,9% à Freneda (wilaya de Tiaret). En effet, dans l'enquête de 2007 les sites de Tiaret et de Freneda présentent respectivement une prévalence de 10,7% et 12,9% et le site de Tamanrasset une prévalence de 7%. Ces prévalences sont toutes supérieures à 5% apportant des arguments en faveur de la révision de la classification de l'épidémie dans le pays qui passe à une épidémie de type concentrée. L'interaction entre ce groupe et la population générale, notamment par l'intermédiaire des « populations passerelles» joue probablement un rôle déterminant dans la propagation de l'infection VIH. (Rapport ministériel 2008)

MATERIEL ET METHODES



1. MATERIEL BIOLOGIQUE

1.1. LES MALADES :

Notre étude s'est étalée sur trois années consécutives (2006 ; 2007 ; 2008) et notre intérêt s'est porté sur les nouveaux cas dépistés au niveau des différents services de l'EHS EL HADI FLICI, (au nombre de 310 cas) il s'agit soit de malades hospitalisés au sein des services cliniques, soit de malades venants régulièrement sur rendez-vous à des consultations externes au niveau des hôpitaux du jour.

1.2. TRAITEMENT DES PRELEVEMENTS :

Les prélèvements sanguins des malades ayant une sérologie ELISA positive confirmée par un WESTERN blot se font sur tube anticoagulant EDTA. Ces prélèvements doivent être acheminés au laboratoire à température ambiante et traités dans les 6 heures qui suivent leurs prélèvements.

A la réception, les prélèvements sont centrifugés à 3000 tours/mn pendant 10mn, le surnageant est ensuite récupéré et aliquoté dans des tubes *DNase*, *RNase free* et congelés à -20°C .

Les prélèvements seront décongelés avant l'extraction. Il ne faut pas faire plus de trois cycles de congélation/décongélation pour ne pas altérer l'ARN et donc avoir une charge virale inférieure à la charge virale réelle.

2 - MATERIL NON BIOLOGIQUE

La charge virale plasmatique a été mesurée par la technique de RT-PCR (Polymerase Chain Reaction) sur le thermocycleur Cobas Amplicor avec la tousse Cobas Amplicor HIM Monitor procédure standard.

2 – 1 Organisation des paillasse :

Afin d'éviter que des amplicons ne viennent contaminer les futurs échantillons (ce qui révélerait de faux positifs), il est indispensable de travailler par zone.

Nous avons à distinguer :

- la zone de préamplification (zone 1) divisée en deux secteurs :

- ❖ un secteur de préparation des réactifs (secteur 1)
- ❖ un secteur de préparation des échantillons (secteur 2).

- La zone d'amplification et de détection (zone 2) appelée aussi secteur 3. C'est dans cette zone que l'on manipule les amplicons.

Ces zones étant nécessairement séparées par une cloison car les amplicons sont volatiles. Dans ce même but, il est impératif de changer de blouse et de gants lors de tout passage d'une zone à l'autre.

2 -2 Choix du matériel :

Il est impératif d'utiliser une pipette dédiée " Témoin + ", HCV, secteur 2. En effet, cette pipette ne doit servir qu'aux prélèvements concernant le " Témoin + " afin de ne pas contaminer notre " Témoin - " et les échantillons qui, dans ce cas, seraient révélés comme de faux positifs.

Lors de la préparation des témoins et des échantillons, il est essentiel aussi d'utiliser des tubes Sarstedt (de 2 mL). Le protocole Roche n'a été validé qu'en utilisant ce type de tube car il possède un joint torique et un bouchon vissé de sécurité qui évitent les disséminations éventuelles lors de l'utilisation du bain-marie à sec et de la centrifugeuse.

De même, l'utilisation de cônes à filtre est très importante. Elle évite les contaminations de pipettes et ainsi, la contamination de n'importe quel prélèvement. Cependant, le filtre constituant ces embouts anti-aérosols sont détruits lors d'un contact avec l'alcool. Donc, dans ce dernier cas, seule l'utilisation de cônes non protégés s'impose.

De plus, lorsque l'on a préparé l'éthanol à 70%, il faut veiller à ne pas le stocker dans des tubes en plastique, ce composant ayant des propriétés absorbantes à 450 nm. Il faut donc utiliser des tubes en isopropylène.

2 – 3 Matériel nécessaire par secteur : voir annexe (1)



Fig n° 12 : Paillasse d'extraction
vue d'ensemble.



Fig n°13 :
Paillasse d'amplification/détection
vue d'ensemble.

1- LA PCR

1 -1- HISTOIRE DE LA PCR

La découverte de la PCR par Kary Mullis en 1983 (Prix Nobel dès 1993), a révolutionné la Biologie Moléculaire. Elle a ouvert des perspectives extraordinaires en recherche médicale et donné des outils d'une performance inégalée pour le diagnostic infectieux. L'automatisation de ces techniques a permis la standardisation et la sécurisation de la biologie moléculaire pour une utilisation en routine dans les laboratoires de biologie médicale. De la recherche à la routine, cette technique connaît un essor considérable à partir de la commercialisation (vers 1988), d'une ADN polymérase résistante aux températures élevées (la Taq polymérase ou rTth DNA Polymérase), c'est en utilisant cette enzyme thermostable que l'on peut effectuer les étapes de dénaturation (90°C) et d'hybridation (90°C à 60°C) sans que cette enzyme de polymérisation soit dénaturée. (13)

1 - 2 - PRINCIPE ET ETAPES

La PCR permet d'amplifier, par une réaction enzymatique répétée, un fragment-cible d'ADNc double brin ou « matrice » balisé par deux amorces ou « primers », une pour chaque brin. Le procédé nécessite la succession de nombreux cycles avec 3 étapes, chacune se déroulant pendant un temps très court (1 minute) et à une température bien précise.

Les 3 étapes sont:

La **dénaturation** : Comme l'ADN contenant le fragment à amplifier est généralement sous forme double-brin, il doit être dénaturé en simples brins. L'ADN monocaténaire est obtenu par chauffage à 94°C qui entraîne l'ADN double brin à se séparer en deux simples brins.

L'**hybridation** entre les amorces spécifiques de l'ADN à amplifier et cet ADN simple brin, se fait du côté 3' par complémentarité des bases. Deux amorces, sens et anti-sens sont préparées. Ce sont de petits brins d'ADN d'environ 20 bases, (les oligonucléotides) capables de s'hybrider de façon spécifique, grâce à la complémentarité des bases, sur le brin d'ADN ou sur son brin complémentaire. Les amorces sont choisies de façon à encadrer la séquence d'ADN à amplifier. La température d'appariement couramment utilisée est entre 50 à 70°C et dépend de la longueur et de la composition en bases de l'amorce. Pour obtenir l'hybridation, la température est rapidement abaissée à 55°C. Les amorces "reconnaissent" leur séquence complémentaire sur les brins d'ADN cibles. Elles s'hybrident chacune sur son brin respectif. Cette étape dure une minute pour laisser le temps aux amorces de s'hybrider correctement. L'ADN total étant plus long, n'aura pas le temps de se ré hybridier.

L'**élongation** fait intervenir :

-la **Taq Polymerase (Taq Pol)** (ADN polymérase thermorésistante extraite de la bactérie *Thermus aquaticus*) : sa température optimale d'action est de 72°C et elle est capable de résister à des passages successifs à 95°C ce qui a rendu possible l'automatisation de la procédure.

-les **4 nucléotides : dGTP, dATP, dTTP, dCTP** appelés dNTPs (DésoxyNucléotides-Tri-Phosphates), sont les éléments de bases utilisés par la Taq Pol pour synthétiser les brins d'ADN complémentaires qui se réalisent par réaction enzymatique avec une ADN polymérase.

L'association d'un brin et d'une amorce est le substrat de l'ADN polymérase Taq1 pol, qui avec l'apport de nucléotides extérieurs, permet la synthèse du brin complémentaire. Cette extension se fait à partir de l'extrémité 3' où se situe l'amorce, à une température de 72°C. A la fin de l'élongation, on obtient un duplex ADN, brin ancien/brin néo-synthétisé.

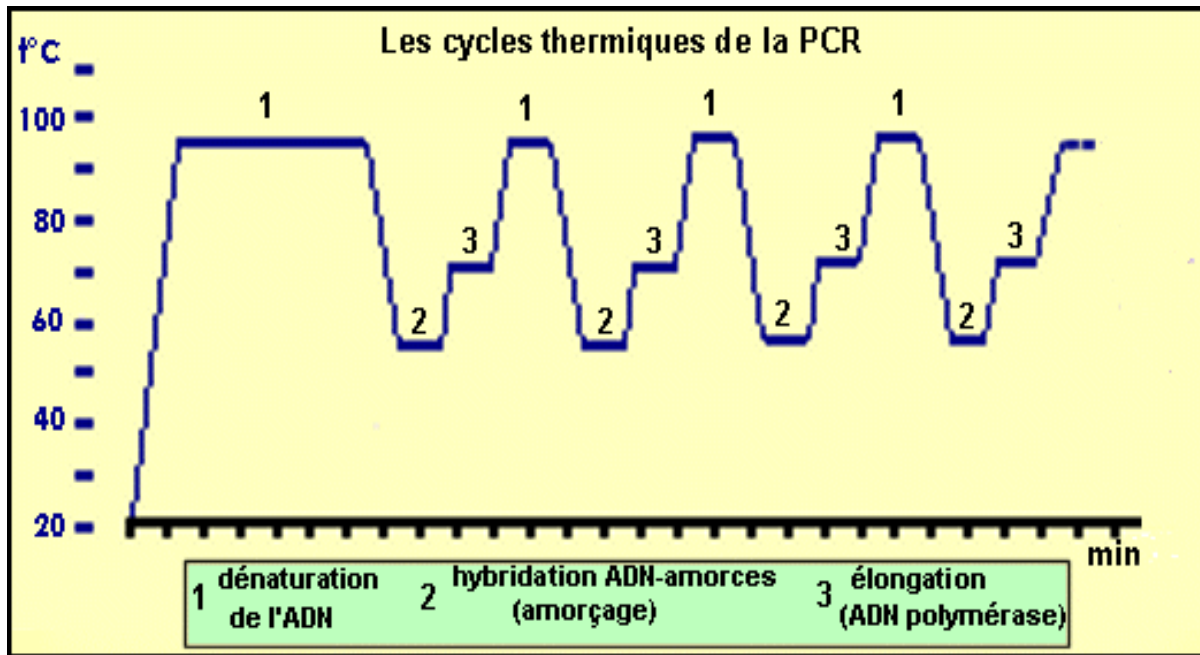


Fig n° 14 : les cycles thermiques de la PCR

Ces trois étapes représentent un cycle et on peut répéter autant de fois que nécessaire ce cycle. Un **premier cycle** permet de synthétiser autant de brins complémentaires (plus courts puisque bornés par une amorce) que de brins cibles présents dans le tube. Ils deviennent à leur tour des ADN cibles. Lors d'un **deuxième cycle**, la quantité d'ADN continue de doubler et les premiers brins dont la taille est limitée par les deux amorces, font leur apparition. Au **3ème cycle** apparaissent les premiers **amplicons**, ADN double-brins bornés par les amorces, correspondant au fragment d'ADN recherché (figure n°14). La taille des fragments varie généralement de 50 paires de bases (pb) à 2 kilobases (Kb). (14)

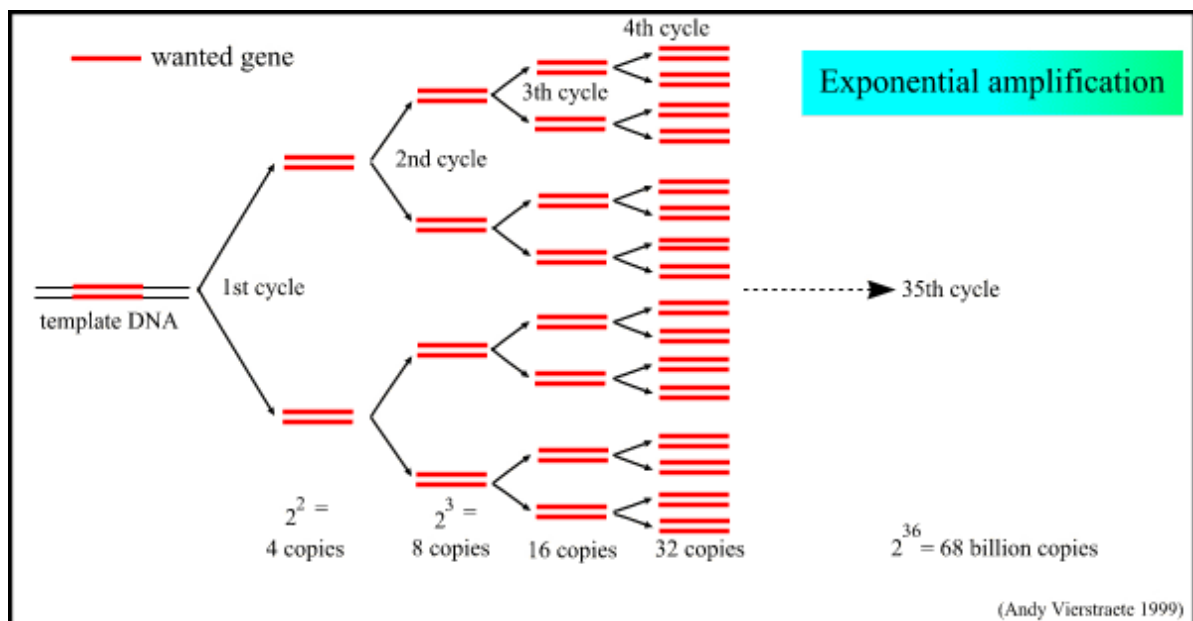


Fig n° 15 : l'amplification exponentielle des séquences cibles par PCR

1 - 3 - RESULTATS ET RENDEMENT DE LA TECHNIQUE

Au fil des cycles la quantité d'amplicons va augmenter de façon exponentielle. La quantité d'ADN est multipliée par deux à chaque cycle. On obtient, théoriquement 2^n copies pour n cycles. Dans la pratique, pour un rendement de 85%, une PCR de 30 cycles produit environ 1 000 000 copies (amplicons de taille prévue). On peut encore exprimer les résultats en disant qu'au bout de n cycles, la quantité initiale A_0 d'ADNc cible devient : $A_n = A_0 \times 2^n$. En théorie, après 20 cycles, il y a environ un million de copies, après 30 cycles environ un milliard de copies de la séquence d'ADN cible. En réalité, le rendement n'est pas aussi élevé, il diminue d'ailleurs fortement quand la cible comporte plus de 1000 pb.(15)

1 - 4 - AVANTAGE DE LA TECHNIQUE

Elle permet d'obtenir, à partir d'un échantillon complexe et peu abondant, d'importantes quantités d'un fragment d'ADN spécifique et de longueur définie. L'ordre de grandeur à retenir est celui du million de copies en quelques heures.

1 - 5 - INCONVENIENTS DE LA TECHNIQUE

Le principal inconvénient de la PCR est la contamination aisée du milieu réactionnel par d'autres ADN. On remédie à ce problème en utilisant des pointes de pipettes automatiques à filtre pour empêcher la formation d'aérosols et en travaillant dans un lieu où peu de préparations d'ADN sont réalisées en parallèle.

1 - 6 - AUTOMATISATION DE LA PCR

Il existe actuellement plusieurs modèles d'appareils de PCR ou « thermocyclers » qui assurent automatiquement « les cycles » et permettent de travailler sur un grand nombre d'échantillons.

- Pour notre étude, nous avons utilisé la trousse Amplicor HIV-1 Monitor Test de Roche version 1.5.

1 - 7 –PROTOCOLE DE L'EXTRACTION DU MATERIEL GENETIQUE : voire annexe (2)

1 – 8 – PREPARATION DU MASTER MIX : voire annexe (3)

1 – 9 – ZONE POST-PCR : voire annexe (4)



Fig n° 16 : PHOTO DU COBAS AMPLICOR.

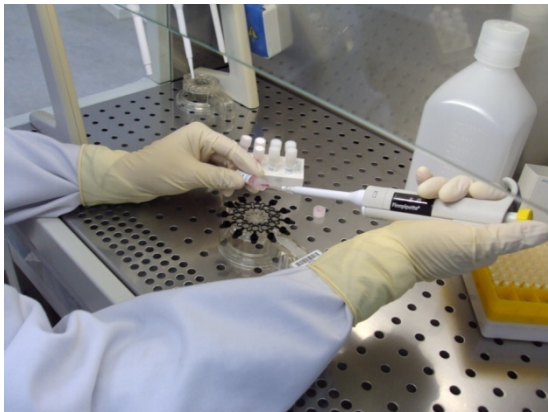


Fig n° 17 : distribution du Master Mix dans la couronne.

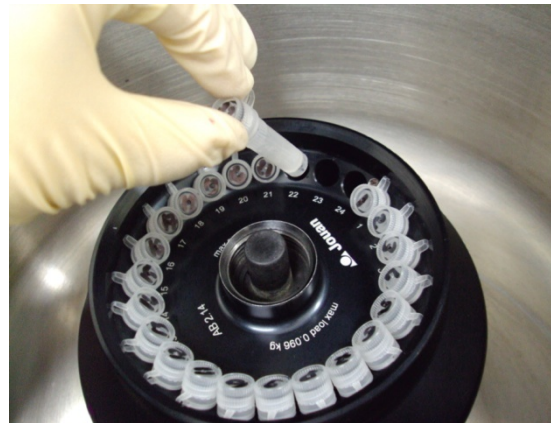


Fig n° 18 : disposition des tubes d'extraction dans la centrifugeuse.

Fig n° 19 :
Organisation de la paillasse d'extraction



2 – LA CYTOMETRIE EN FLUX

La quantification exacte des cellules du sang périphérique a fait des progrès extraordinaires au cours de ces dernières années, grâce à l'utilisation largement répandue de la cytométrie en flux. Lorsque les lymphocytes du sang périphérique sont marqués par des anticorps fluorescents sur leurs marqueurs de surface, des mesures extrêmement sensibles, spécifiques et rapides peuvent être effectués avec un cytomètre en flux (Schnittman *et al.*, 1999).

2 – 1 - PRINCIPE :

La cytométrie en flux permet l'analyse de nombreux constituants cellulaires (acides nucléiques, lipides, protéines), d'organites isolés (noyaux, mitochondries, plastes, chromosomes) ou de certaines fonctions cellulaires (viabilité, activités enzymatiques, gènes rapporteurs, pH, potentiels, activités ioniques). Typiquement l'analyse se fait à plusieurs milliers d'objets par seconde. (18)

Cette technique consiste à faire défiler très rapidement (plusieurs milliers/seconde) les unes derrière les autres, des cellules en suspension monocellulaire devant un faisceau laser. Pour chaque cellule, sont mesurées très précisément : la fluorescence émise à diverses longueurs d'ondes (de 3 à 9 signaux de fluorescence analysés simultanément suivant les appareils) et la lumière diffusée, recueillie dans 2 directions différentes (l'une peut être corrélée avec la taille et la seconde avec la réfringence et la granulosité de la cellule). (19)

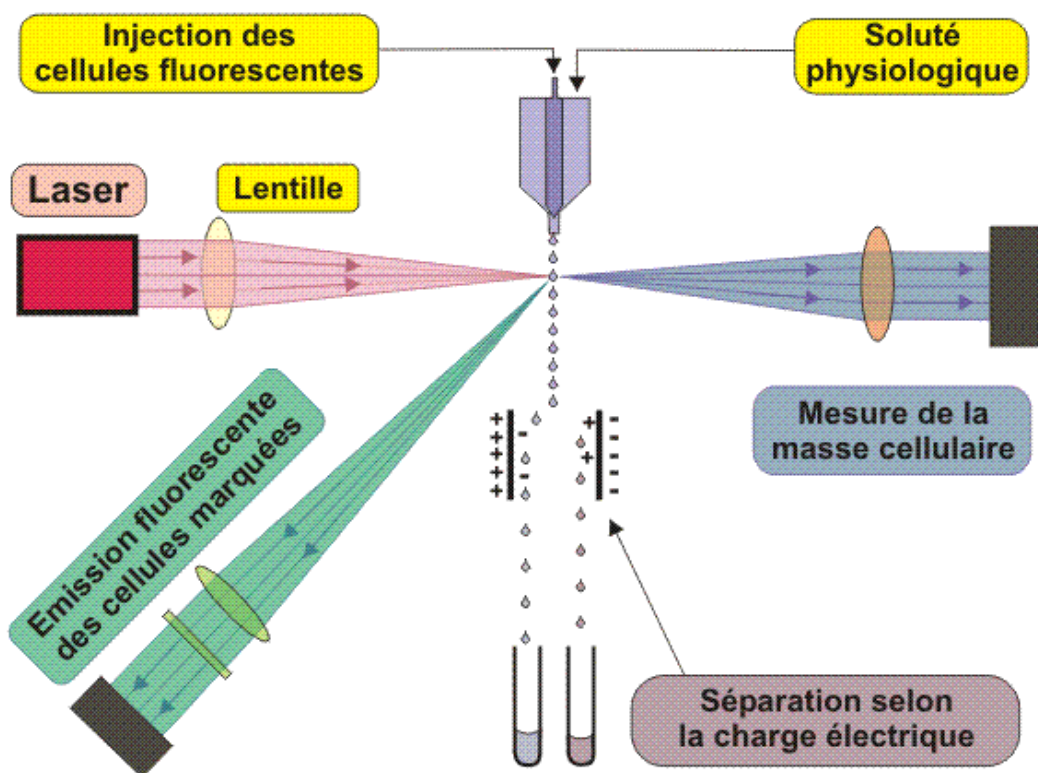


Fig n°20 : principe simplifié de la cytométrie en flux.

2 – 2 -Le cytomètre en flux :

Il comprend trois parties :

- un réseau fluïdique constitué d'une veine liquide s'écoulant à vitesse constante qui entraîne et focalise un deuxième flux liquide contenant l'échantillon
- un banc optique avec une ou plusieurs sources lumineuses et ses détecteurs du type photodiode (pour la diffusion de la lumière) et des photomultiplicateurs et filtres optiques qui permettent de quantifier les diverses fluorescences émises par chaque objet
- un microprocesseur qui convertit les signaux électriques en signaux numériques, coordonne les données, prépare les représentations graphiques et les analyses statistiques. Certains appareils, comme celui de l'ISV, comprend un dispositif de tri. En polarisant brièvement le jet, on obtient des gouttelettes chargées (+ ou -) qui seront déviées, avec leurs contenus, dans un champ électromagnétique. Les analyses se feront à plusieurs milliers d'objets par seconde. (18)

L'appareil peut ainsi analyser les cellules selon plusieurs paramètres, et définir des "sous populations" homogènes pour les regrouper selon des critères choisis. Pour chaque sous population on peut calculer l'effectif, le pourcentage qu'il représente par rapport à la population totale, la moyenne de chacun des paramètres, les écarts standards, etc. On peut également voir si deux paramètres sont liés entre eux (coefficient de corrélation...). Dans le cas d'un tri, chaque sous-population peut être séparée physiquement de l'ensemble.

Selon la spécificité des réactifs fluorescents utilisés pour colorer les cellules, on a accès à l'étude quantitative de nombreuses caractéristiques : présence d'un antigène, quantité d'ADN ou d'ARN, activité enzymatique, viabilité, etc. Tous ces critères peuvent être mis en corrélation. L'avantage de cette technique est de réaliser des analyses précises sur des critères très différents et très nombreux, de séparer les cellules (y compris clonage et tri de populations très rares) avec une très grande pureté en condition stérile, de ne pas abîmer les cellules. (19)

2 – 3 - Inconvénients :

Par contre, les cellules doivent être impérativement mises en suspension. Leur nombre, pour envisager une analyse, doit être de quelques centaines de milliers au minimum. De plus, on ne possède pas d'image des cellules analysées (seulement une quantification en unités arbitraires de chaque paramètre mesuré); on ne peut donc localiser le signal mesuré dans la cellule. Enfin, chaque cellule n'étant analysée qu'à un unique instant donné, on ne peut faire de véritable étude cinétique portant sur une même cellule. Les applications sont très diverses en raison de la grande variété des réactifs utilisables. On citera : l'étude des marquages immunofluorescents, la quantification de l'ADN (étude du cycle et de la ploïdie cellulaire...), caryotype en flux (analyse et tri de chromosomes), activité enzymatique, flux ioniques, typage lymphocytaire pour le suivi de SIDA, etc... (19)

2 – 4 - TECHNIQUE DE LA CYTOMETRIE EN FLUX voire annexe n°5

3 - L'OUTIL STATISTIQUE :

Pour l'analyse statistique, nous avons utilisé le test de l'écart réduit (test de Student) pour la comparaison des moyennes où les valeurs calculées ont été comparées à des valeurs théoriques correspondant à un taux de risque α de 5%.

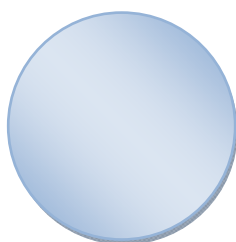
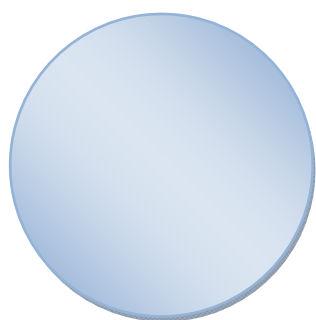
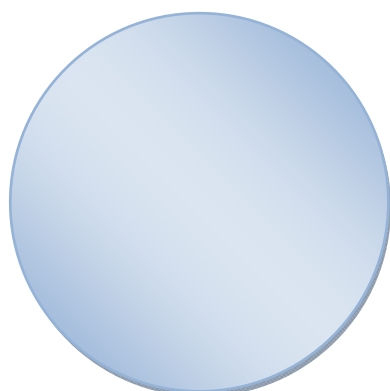
Nous avons comparé les moyennes des charges virales avant et après traitement par le test de *Student* en admettant l'hypothèse nulle $H_0 : m_1 = m_2$ donc pas de différence significative de la charge virale avant la mise sous traitement et après un mois d'administration.

Nous avons pratiqué le test de *Student* pour comparer la réponse au traitement de première ligne à celle du traitement de deuxième ligne à m_1 . En admettant l'hypothèse nulle $H_0 : m_1 = m_2$ donc pas de différence significative entre la réponse au traitement de première ligne et la réponse au traitement de deuxième ligne après un mois d'administration.

Le test de *Student* a été effectué selon la formule suivante :

$$\text{Ecart - type} = \sqrt{\frac{\sum (x_i - \text{moyenne})^2}{N-1}}$$

RESULTATS



3. Analyse de la cohorte :

1 – 1 – Résultats globaux :

Notre étude a été réalisée sur trois années consécutives (2006, 2007 et 2008) et a porté sur 310 nouveaux cas dépistés au niveau des différents centres et services de l'EHS El Hadi Flici parmi 4440 charges virales effectuées durant cette période dans le cadre du suivi.

Dans un premier temps, nous avons mesuré la charge virale initiale pour ces malades avant leur mise sous traitement (malades naïfs). Une deuxième charge virale est pratiquée à un mois après la mise sous traitement. Le suivi des malades se fait ensuite tous les trois mois,

Tableau n° IV : répartition de la cohorte par année.

Année	2006	2007	2008	Total
Nombre de nouveaux cas	70	96	144	310

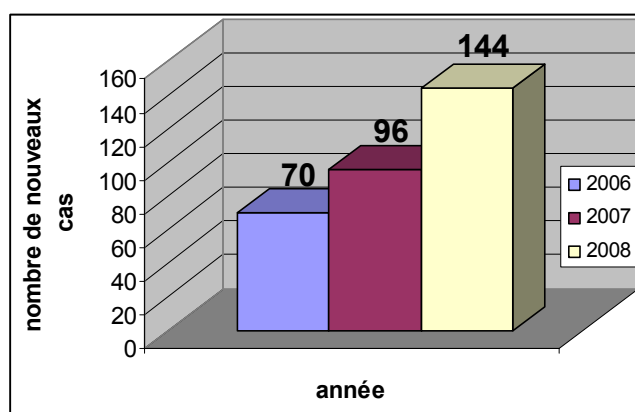


Figure n° 21 : Histogramme de la répartition de la cohorte par année.

Nous avons recensé entre 2006 et 2008, 310 nouveaux cas HIV positifs répartis comme suit : 70 en 2006, 96 en 2007 et 114 en 2008. Nous notons l'augmentation constante du nombre de nouveaux cas chaque année.

1.2. Analyse des résultats par rapport au sexe :

L'analyse des résultats selon le sexe nous démontre qu'il y a presque autant de malades de sexe féminin que de malades de sexe masculin avec un sexe ratio de 1,2 en faveur du sexe masculin. Ceci pourrait être expliqué par le fait qu'en Algérie nous avons une population homogène.

Tableau n° V : répartition de la cohorte selon le sexe.

	2006	2007	2008	TOTAL
TOTAL	70	96	144	310
MASCULIN	41	55	79	175
FEMININ	29	41	65	135
SEXE RATIO H/F	1,41	1,34	1,2	1.29

Nous avons recensé 175 malades de sexe masculin et 135 malades de sexe féminin avec un sexe ratio H/F de 1,29, cette répartition est dû au fait qu'on ait une population homogène.

La répartition par année est comme suit :

En 2006, nous avons pris en charge 70 nouveaux cas VIH positifs, dont 41 de sexe masculin et 29 de sexe féminin, donc un sexe ratio de 1.41.

En 2007, nous avons pris en charge 96 nouveaux cas VIH positifs, dont 55 de sexe masculin et 41 de sexe féminin, donc un sexe ratio de 1.34.

En 2008, nous avons pris en charge 144 nouveaux cas VIH positifs, dont 79 de sexe masculin et 65 de sexe féminin, donc un sexe ratio de 1.2.

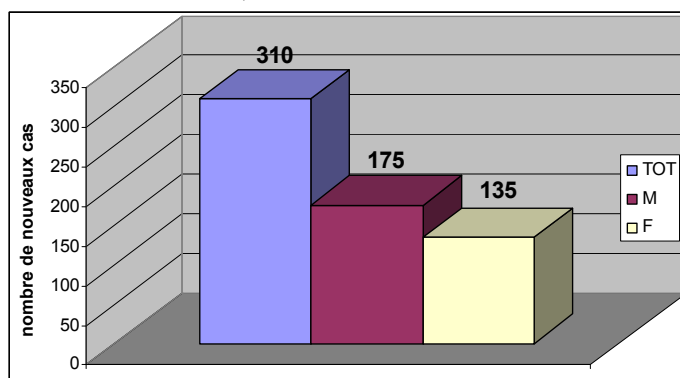


Fig n° 22 : Histogramme de la répartition de la cohorte selon le sexe.

1.3. Analyse des résultats par rapport à la tranche d'âge :

La probabilité de contamination par le sang s'est réduite voire devenue presque négative, vue les dispositions draconiennes que l'Algérie a adopté pour la prévention de la contamination par le sang et les dérivés sanguins en dépistant automatiquement tout don de sang,

Tableau n° VI : Etude de la cohorte selon la tranche d'âge.

	2006	2007	2008	TOTAL	%
< 15 ans	6	2	8	16	5,1
15 - 25 ans	4	7	19	30	9,6
25 - 35 ans	20	32	40	92	29,6
35 - 45 ans	30	35	42	97	31,9
45 - 55 ans	7	11	17	35	11,2
> 55 ans	3	9	18	30	9,6
Total	70	96	144	310	100

Nous avons le même nombre de cas concernant les tranches de 15-25ans et >55ans :30 malades soit 9,6% de notre cohorte. On n'a pas beaucoup de demande pour les malades âgés de plus de 55 ans vue que sans traitement, rares sont ceux qui vivent longtemps. Enfin les patients de moins de 15 ans avec un total de 16 cas soit 5,1%, en effet, ce sont des enfants nés de mères séropositives.

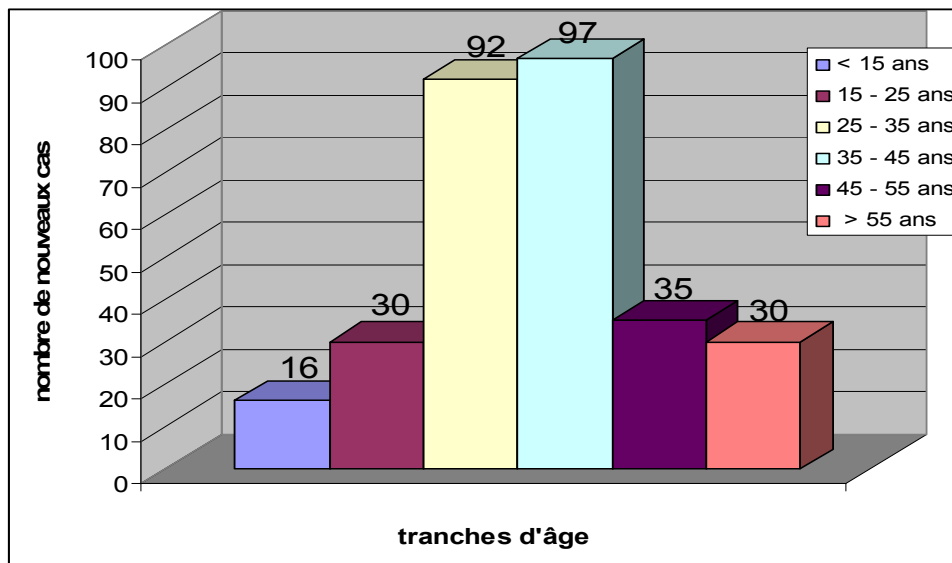


Figure n° 23 : Histogramme de la répartition de la cohorte selon la tranche d'âge.

Nous remarquons d'après l'histogramme ci-dessus que la tranche d'âge la plus touchée est celle de 25 – 45 ans avec un total de 97 cas pour la tranche de 35-45 ans soit 31,29% et 92 cas pour la tranche 25-35 ans soit 29,6%. En effet, c'est la tranche sexuellement la plus active et la plus touchée par le fléau de la drogue, suivie par la tranche de 45-55 ans avec un effectif de 35 malades (11,29%).

1.4. Analyse des résultats par rapport à la charge virale initiale :

Parmi ces malades pris en charge, nous avons 94 malades perdus de vue ou décédés depuis la première charge virale et seront donc exclus de notre étude de suivi ce qui réduit le nombre de notre étude à 216 patients.

Notons que la plus grande partie de la cohorte a une charge virale initiale supérieure à 100 000 copies/ml (44%). La plupart des malades sont dépistés au stade SIDA de la maladie lorsqu'ils développent des infections opportunistes notamment la tuberculose, candidose, méningites à cryptocoques.....

Toutefois il y a lieu de signaler que la plupart des patients consultent tardivement si l'on juge le pourcentage élevé de patients mis sous traitement ARV (67,2% en 2006 et 64, 8% en 2007) et le nombre de décès, ce qui pose à l'évidence le problème du dépistage précoce de l'infection VIH.(6)

Pour une meilleure approche pratique, nous avons choisi de partager les charges virales initiales en quatre classes à savoir : < 50 000 copies/ml ; 50 000 – 100 000 copies/ml ; 100 000 – 750 000 copies/ml et > 750 000 copies/ml.

Tableau n° VII : Analyse de la cohorte selon la charge virale initiale :

	2006	2007	2008	TOTAL	Pourcentage
< 50 000	16	27	32	75	24%
50 000 - 100 000	6	08	10	24	8%
100 000 – 750 000	31	40	66	137	44%
> 750 000	17	21	36	74	24%

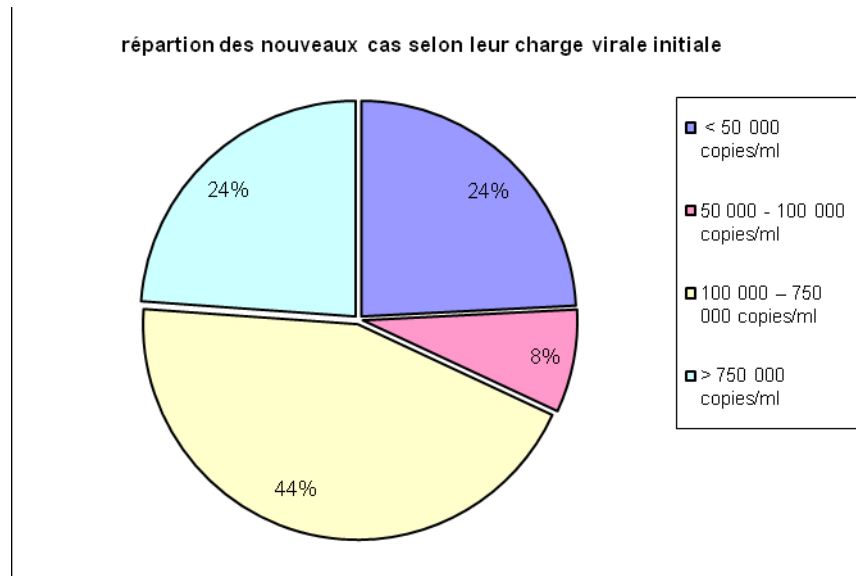


Figure n° 24 : Répartition de la cohorte selon la charge virale initiale.

1.5. Analyse des résultats par rapport au régime antirétroviral appliqué :

Dans notre cohorte, nous avons 127 malades mis sous régime antirétroviral de première ligne soit 58,79 % et 89 malades mis sous régime antirétroviral de deuxième ligne soit 41,2%.

La distribution des malades selon les différentes combinaisons d' ARV de première ligne et comme suit :

62 malades sous 3TC DDI EFV soit 49%

49 malades sous AZT 3TC EFV soit 39%

05 malades sous 3TC D4T EFV soit 4%

03 malades pour chacun des régimes AZT DDI EFV et AZT 3TC NVP soit 2%

02 malades sous 3TC ABC EFV soit 1%

01 seul malade pour chacune des combinaisons suivantes : AZT 3TC DDI, 3TC D4T DDI et 3TC D4T ABC soit 1%

Nous rappelons que seul le médecin traitant est apte à dresser le régime adéquat selon les paramètres physiopathologiques du malade (allergies, intolérance, traitement associé observance du patient...) ainsi que la disponibilité des médicaments.

Tableau n° VIII : Distribution de l'échantillon selon les combinaisons du régime antirétroviral administré

COMBINAISONS D'ARV	NOMBRE
AZT 3TC EFV	49
3TC DDI EFV	62
AZT DDI EFV	3
AZT 3TC DDI	1
3TC D4T EFV	5
AZT 3TC NVP	3
3TC D4T NVP	1
3TC ABC EFV	2
3TC D4T ABC	1

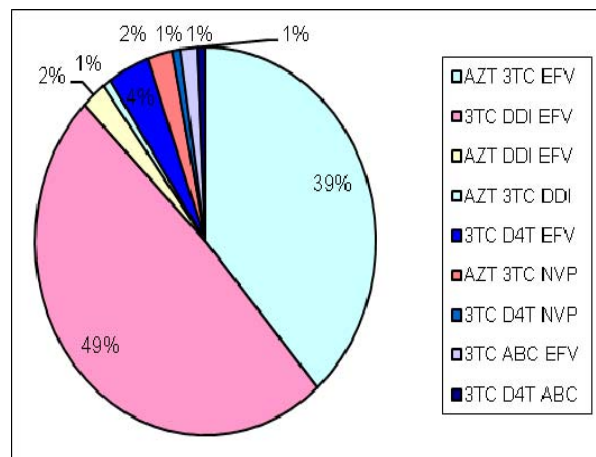


Figure n° 25 : Répartition de la cohorte selon les Combinaisons du régime antirétroviral administré

La distribution des malades selon les différentes combinaisons d'ARV de deuxième ligne est comme suit :

59 malades sous AZT 3TC IDV RTV soit 66%

12 malades sous 3TC DDI IDV RTV soit 14%

06 malades sous 3TC D4T IDV RTV soit 7%

05 malades sous AZT DDI IDV RTV soit 6%

02 malades sous AZT 3TC NFV soit 2%

01 seul malade soit 1% pour chacune des combinaisons : 3TC DDI NFV, AZT TDF RTV, 3TC ABC IDV RTV, 3TC IDV RTV NVP et AZT IDV RTV.

Tableau n°9 : Distribution de l'échantillon selon les combinaisons du régime antirétroviral de deuxième ligne administré

COMBINAISONS D'ARV	NOMBRE
AZT 3TC IDV RTV	59
3TC DDI IDV RTV	12
AZT DDI IDV RTV	5
3TC D4T IDV RTV	6
3TC DDI NFV	1
AZT 3TC NFV	2
AZT TDF RTV	1
3TC ABC IDV RTV	1
AZT IDV RTV	1
3TC IDV RTV NVP	1

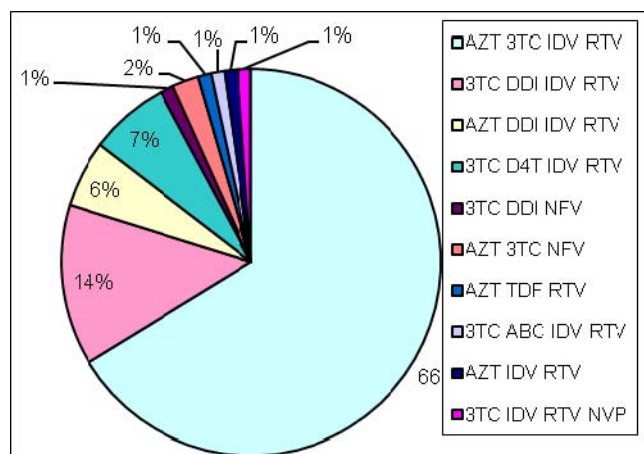


Figure n° 26 : répartition de la cohorte selon les combinaisons du régime antirétroviral de deuxième ligne administré

4. Résultats analytiques par rapport à la charge virale initiale et au traitement antirétroviral appliqué :

Le choix du moment et des modalités du premier traitement antirétroviral se pose de façon différente selon qu'il se discute chez un patient asymptomatique régulièrement suivi ou chez un patient pris en charge à un stade avancé de sa maladie, particulièrement à l'occasion d'une infection opportuniste, trois situations cliniques peuvent être individualisées :

➤ *Chez les patients pris en charge tardivement* : Ils représentent aujourd'hui plus de la moitié des patients chez qui se pose l'indication de débiter un traitement antirétroviral. Une surveillance étroite des premières semaines de traitement est nécessaire. La réponse au traitement antirétroviral est moins bonne chez ces patients. Le risque relatif de mortalité est très supérieur à celui des personnes prises en charge plus précocement.

➤ *Chez les patients asymptomatiques avec des lymphocytes T CD4+ < 350/MM* : La mise en route du traitement antirétroviral s'impose avant que le taux de lymphocytes T CD4 n'ait atteint 200/mm³. Le choix du moment optimal doit être individualisé en tenant compte de plusieurs éléments comme la pente de décroissance des lymphocytes CD4, le niveau de la charge virale plasmatique, les traitements éventuellement associés, la compréhension des enjeux du traitement et l'adhésion prévisible. Lorsque la charge virale est supérieure à 100 000 (5 log) copies/ml, la pente de décroissance des lymphocytes CD4 est susceptible d'être plus importante, ce qui justifie une surveillance immuno-virologique plus attentive et peut constituer un argument en faveur de la mise en route d'un traitement antirétroviral.

➤ *Chez les patients asymptomatiques et régulièrement suivis, ayant des lymphocytes T CD4 > 350/mm³* : Il n'y a pas lieu d'entreprendre un traitement antirétroviral car le bénéfice thérapeutique attendu n'est pas suffisant au regard des risques inhérents à la poursuite à long terme d'un tel traitement. Chez ces patients non traités, la périodicité des contrôles immunologiques et virologiques est de 3 à 6 mois. Elle doit être individualisée en fonction de la pente de décroissance des lymphocytes CD4 et du niveau de la charge virale plasmatique. (Wood *et al.*, 2003)

Dans notre étude, pour une meilleure approche pratique et une bonne interprétation, nous avons partagé nos malades selon leur charge virale initiale avant traitement en quatre classes à savoir < 50 000 copies/ml, 50 000 – 100 000 copies/ml, 100 000 – 750 000 copies/ml et > 750 000 copies/ml.

Une deuxième classification a été faite par rapport au traitement, en effet, les malades jamais traités dits « naïfs » ont été mis sous traitement antirétroviral selon deux types de combinaisons à savoir :

Traitement de première ligne : en administrant 02 Inhibiteurs Nucléosidiques + 01 Inhibiteur Non Nucléosidique.

Traitement de deuxième ligne : en administrant 02 Inhibiteurs Nucléosidiques + 01 Inhibiteur de la Protéase

Le choix du régime antirétroviral administré revient au médecin et tient compte des paramètres physiologiques du malade.

Nous n'avons pas pu avoir toutes les valeurs de CD4 faute de fréquentes ruptures de réactifs ce qui a fréquemment pénalisé l'évaluation du système immunitaire.

2 -1 - Malades dont la CV initiale est inférieure à 50 000 :

2 -1 – 1 - Malades dont la CV initiale est inférieure à 50 000 copies/ml et traités par ARV de première ligne :

Nous avons reçu 28 malades dont la charge virale initiale est inférieure à 50 000 copies/ml et traités par antirétroviraux de première ligne à savoir : 02 Inhibiteurs Nucléosidiques + 01 Inhibiteur Non Nucléosidique : 14 malades sont traités par la combinaison 3TC+DDI+EFV, 10 malades sont traités par la combinaison AZT + 3TC + EFV, 02 traités par AZT+DDI+EFV, 01 malade sous 3TC D4T EFV et 01 malade traité par AZT+3TC NVP.

Tableau n°X : Malades dont la CV initiale est < 50 000 copies/ml et traités par ARV de première ligne :

	1ère CV (sans TRT)	CD4	2ème CV (à 1 mois de TRT)	CD 4	TRT	3èmeCV (suivi)	CD4	4 ème CV	CD 4	5 ème CV	CD4
906/BK	8 130	351	<400	373	AZT DDI EFV	<400	295	<400	220	<400	264
1488/MB	1 540	18	<400		3TC D4T EFV	3930					
902/GR	39 700	269	<400	185	AZT 3TC EFV	<400	269	<400	513	<400	
952/BB	35 800	302	<400	350	3TC DDI EFV	169 000		<400	536		
1614/MH	22 200	529	<400		AZT 3TC EFV	<400		<400	552	<400	
2264/SF	4 410	281	<400	416	AZT 3TC EFV	<400	257	<400	350	<400	346
1810/NO	32 000	673	91300	610	3TC DDI EFV						
2239/ZB	46 600	217	<400		AZT 3TC EFV	<400	414	<400	421	<400	
2448/TF	43 000	140	<400	210	AZT 3TC EFV	<400	294	<400		<400	
2553/MD	49 400	13	<400		AZT 3TC EFV	<400	46	<400	102		
2755/AN	36 400	82	<400		AZT 3TC EFV						
3011AS	28 000	308	<400		AZT+3TC NVP	<400					
3050/HN	39 100	100	<400	931	3TC DDI EFV	<400	392				
3114/KH	20 000	249	<400	283	3TC DDI EFV	<400	300				
3355/DA	49 500	158	<400		3TC DDI EFV	<400	223	<400		<400	275
4594/BA	27 900	168	<400		3TC DDI EFV	<400		<400			
3302/AM	5 880		<400		3tc DDI EFV	<400		<400	248		
3784/EC	9 790	184	<400		3tc ddI EFV	<400	336	<400	403		
3866/MH	4 390	351	28600	344	AZT DDI EFV	63300	249	<400			
3530/MY	14 700	450	<400	650	3TC DDI EFV	<400		<400		<400	
3549/BA	32 800	279	<400	283	AZT 3TC EFV						
3607/LZ	25 100		<400		AZT 3TC EFV	<400	521	<400			
3880/TH	30 200	248	<400		3TC DDI EFV	<400	559	<400	443	<400	552
4014/BS	34 900	128	<400	256	3TC DDI EFV	<400	317	<400		<400	224
4069/RS	23 600	253	<400		3TC DDI EFV	<400		<400	317		
4647/BH	38 100	2	<400	24	AZT 3TC EFV	<400	109				
5080/BH	17 400	208	<400	301	3TC DDI EFV						
5210/AK	19 700	167	<400	259	3TC DDI EFV						

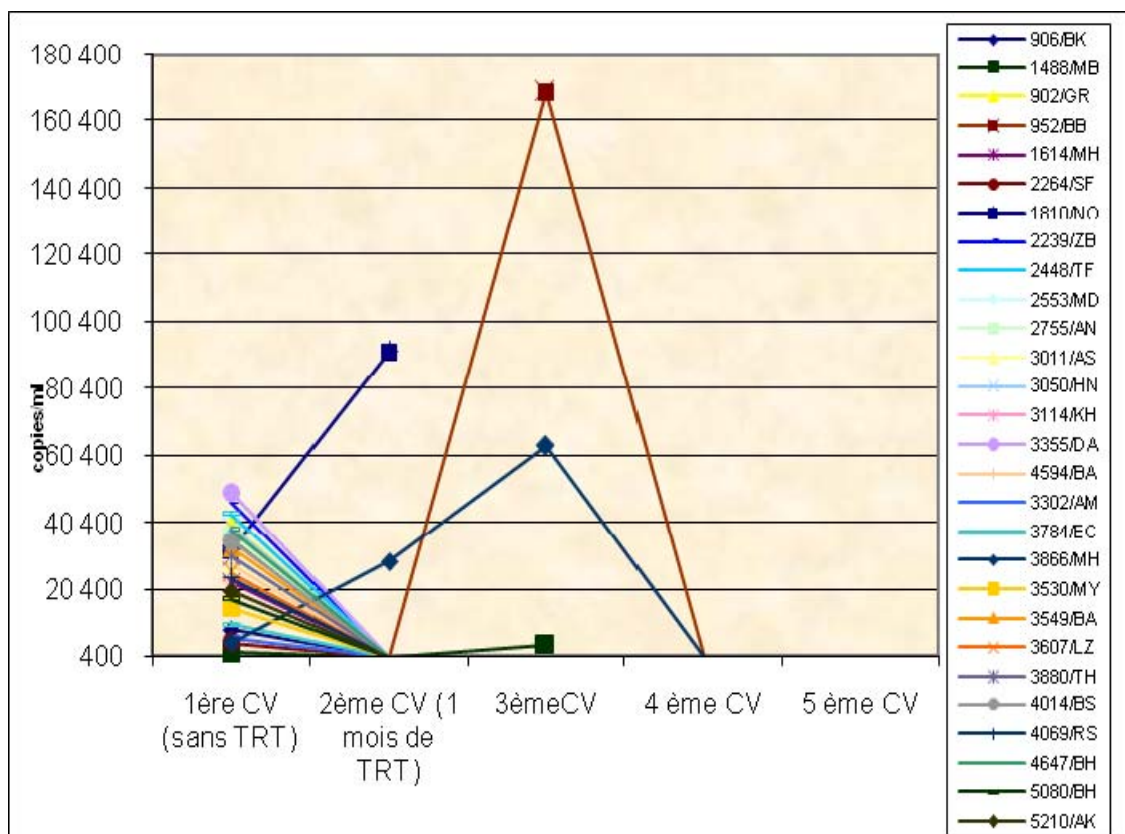


Fig n° 27 Graphe du suivi des malades dont la CV initiale est inférieure à 50 000 copies/ml et traités par ARV de première ligne

Tableau n° XI : Tableau récapitulatif du suivi des malades dont la charge virale initiale est < 50 000 copies/ml traités par ARV de première ligne :

Tot (28)	à 01 mois de trt	Echecs au suivi
Evolution favorable immédiate (2ème CV < 400)	26 (93%)	02 (7%)
Evolution défavorable (retard à la négativation)	2 (7.14%)	01(3,5%)

A un mois de traitement :

Les données démontrent qu'il existe une hétérogénéité entre la première et la deuxième mesure. En effet, \square calculé est égal à **5,04**, c'est une valeur supérieure à \square théorique qui est égal à **1,96**, donc l'hypothèse nulle H0 est rejetée, le traitement antirétroviral est efficace après un mois d'administration.

Evolution favorable : Sur les 28 malades suivis, nous avons 26 (93%) malades dont la charge virale devient inférieure à 400 copies/ml après un mois de traitement par des ARV de première ligne.

Evolution défavorable : On constate pour 02 malades (1810/NO et 3866/MH) une augmentation de la charge virale corrélativement à une baisse du taux de CD4+. La malade 1810/NO étant sous AZT DDI EFV et la malade 3866/MH sous 3TC DDI EFV ces dernières présenteraient des tableaux cliniques de la maladie du sida.

Suivi :

Le suivi des malades nous montre que sur les 26 patients qui ont bien répondu au traitement. 03 cas ont présenté un échec virologique pour : 3866/MH, 952/BB et 1488/MB, il s'agit d'échecs virologiques mais pas immunologiques car le taux de CD4 est maintenu au dessus de 200c/mm3 pour les deux premiers cas.

La malade 1810/NO a été perdu de vue après la deuxième charge virale.

2 – 1 – 2 - Malades dont la CV initiale est inférieure à 50 000 copies/ml et traités par ARV de deuxième ligne :

Sur les 10 malades dont la charge virale initiale est inférieure à 50 000 copies/ml et traités par antirétroviraux de deuxième ligne (02 Inhibiteurs Nucléosidiques + 01 Inhibiteur de la Protéase), nous avons 06 malades traités par AZT 3TC IDV RTV, 02 malades traités par AZT DDI IDV RTV, 01 traité par 3TC D4T IDV RTV et 01 malade sous 3TC DDI IDV.

Tableau n°XII : Graphe du suivi des malades dont la CV initiale est inférieure à 50 000 copies/ml et traités par ARV de deuxième ligne :

	1ère CV (sans TRT)	CD4	2ème CV (à 1 mois de TRT)	CD4	TRT	3èmeCV (suivi)	CD4	4 ème CV	CD4	5 ème CV	CD4
1195/SM	4 850	185	<400	224	AZT DDI IDV RTV						
1796/FF	9 780	273	<400		AZT 3TC IDV RTV	24 500	417	45 500		28 300	
1019/BN	24 600	351	7380	235	AZT+3TC IDV	<400		<400	324	<400	288
1487/LM	22 500	308	<400		3TC D4T IDV RTV	<400	386	<400			
1871/ST	18 600		<400	149	AZT DDI IDV RTV	<400	190				
2665/ZF	23 700	244	<400		AZT 3TC IDV	970	302	<400			
2703/BM	13 500	308	567000		3TC DDI IDV	103000	258	103 000		20 700	290
3181/BF	14 800	355	<400	387	AZT 3TC IDV						
3252/MO	14 900	302	<400	587	AZT 3TC IDV						
4291/BH	20 500	101	<400		azt+3tc idv rtv	<400	170	<400	232		

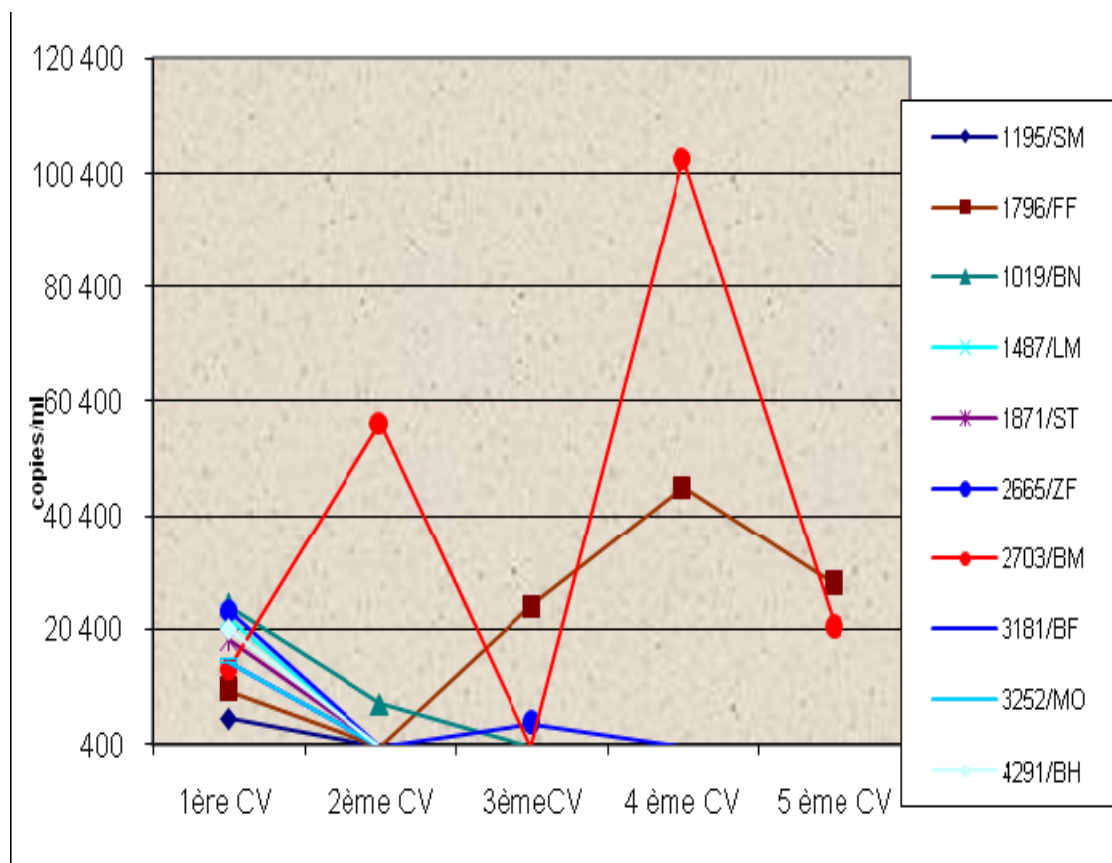


Fig n° 28 : Graphe du suivi des malades dont la CV initiale est inférieure à 50 000 copies/ml et traités par ARV de deuxième ligne

Tableau n° XIII : Tableau récapitulatif du suivi des malades dont la charge virale initiale est < 50 000 copies/ml traités par ARV de deuxième ligne :

Tot (10)	à 01 mois de trt	Echecs virologiques au suivi
Evolution favorable immédiate (2ème CV < 400)	8 (8/10)	1 (1/10)
Evolution favorable (diminution de plus d'1/2 log)	1 (1/10)	0 (0/10)
Evolution défavorable (retard à la négatiation)	1 (1/10)	1 (1/10)

A un mois de traitement :

Les données démontrent qu'il existe une homogénéité entre la première et la deuxième mesure. En effet, χ^2 calculé est égal à **0,72** c'est une valeur inférieure à χ^2 théorique qui est égal à **1,96**, donc l'hypothèse nulle H0 est acceptée, le traitement antirétroviral n'est pas efficace après un mois d'administration. Vu le nombre de prélèvement (10) on ne peut pas prendre en considération cette conclusion statistique. En effet, sur 10 malades un seul a évolué défavorablement avec une charge virale à 567 000 copies/ml, ce qui a basculé les résultats statistiques en faveur d'une évolution défavorable.

Evolution favorable : 08 malades ont eu une charge virale indétectable à un mois de traitement. 05 ont été sous AZT 3TC IDV et 03 sous AZT DDI IDV.

La charge virale d'un malade (1019/BN) a baissé de plus d'un log lors de la deuxième CV.

Evolution défavorable : Le malade 2703/BM sous 3TC DDI IDV n'a pas bien répondu au traitement et sa charge virale a augmenté de plus d'un demi log. Ce malade originaire du Sud du pays présenterait simultanément une double infection VIH 1 et VIH 2, et présente les symptômes de la maladie du Sida bien que son taux de CD4 est toujours maintenu au dessus de 200c/mm3.

Suivi :

Le suivi de ce groupe de malades montre 02 échecs virologiques de 1796/FF et 2703/BM précédemment décrit, ces derniers ont des taux de CD4 qui diminuent progressivement mais qui restent supérieurs à 200c/mm3.

Notons un «blip» pour le malade 2665/ZF.

Comparaison de la réponse au traitement des deux régimes d'ARV :

Les données démontrent qu'il existe une homogénéité entre la réponse au traitement de première ligne et la réponse au traitement de deuxième ligne après un mois d'administration. En effet, χ^2 calculé est égal à **0,93**, c'est une valeur inférieure à χ^2 théorique qui est égal à **1,96**, donc l'hypothèse nulle H0 est acceptée, il n'y a pas de différence significative entre le traitement de première ligne à savoir 02 Inhibiteurs Nucléosidiques + 01 Inhibiteur Non Nucléosidique et le traitement de deuxième ligne à savoir 02 Inhibiteurs Nucléosidiques + 01 Inhibiteur de la Protéase.

2 -2 - Malades dont la CV initiale est comprise entre 50 000 et 100 000 copies/ml :

2 -2 – 1 - Malades dont la CV initiale est entre 50 000 et 100 000 copies/ml traités par ARV de première ligne :

Nous avons recensé 05 malades dont la charge virale initiale est entre 50 000 – 100 000 copies/ml sous régime antirétroviral de première ligne, ces malades sont tous traités à l’Efavirenz leurs taux des CD4+ se situent entre 100 – 355 c/mm³.

Tableau n° XIV : Suivi des malades dont la charge virale initiale 50 000 – 100 000 copies/ml sous traitement de première ligne :

	1ère CV	CD4	2ème CV	CD4	TRT	3ème CV	CD4	4 ème CV	CD4	5 ème CV
1089/BF	75 200	276	<400	353	AZT 3TC EFV	<400		<400	345	<400
1230/KD	65 100	75	<400	166	AZT 3TC EFV	<400	185	<400	247	<400
1351/MR	80 400	355	<400		3TC DDI EFV	<400		<400		<400
3634/ZT	95 400	83	<400	44	AZT 3TC EFV	<400	51	<400		
4509/MA	82 100	179	<400		3TC DDI EFV	<400	217	<400	186	

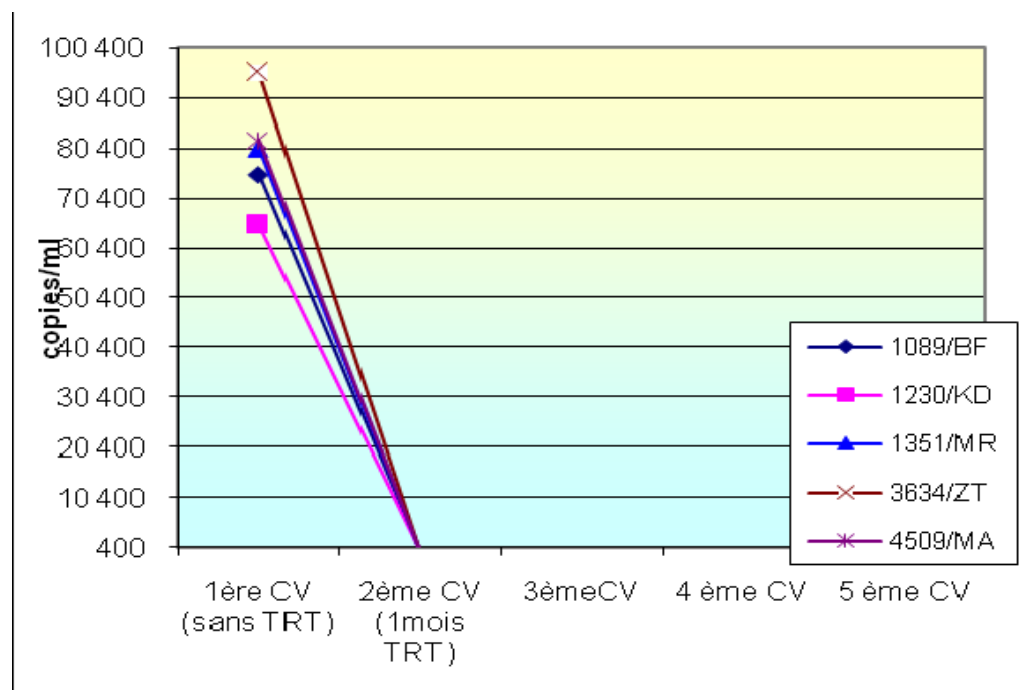


Figure n° 29 : Graphe du suivi des malades dont la charge virale initiale 50 000 – 100 000 copies/ml sous traitement de première ligne :

Tableau n° XV : Tableau récapitulatif du suivi des malades dont la charge virale initiale entre 50 000 – 100 000 copies/ml traités par ARV de première ligne :

Total (05 cas)	à 01 mois de trt	Echecs virologiques
Evolution favorable immédiate (2ème CV < 400)	05 (5/5)	0

A un mois de traitement :

Les données démontrent qu'il existe une hétérogénéité entre la première et la deuxième mesure. En effet, χ^2 calculé est égal à **16,07**, c'est une valeur supérieure à χ^2 théorique qui est égal à **1,96**, donc l'hypothèse nulle H0 est rejetée, le traitement antirétroviral est efficace après un mois d'administration.

Evolution favorable : Les cinq malades ont tous une charge virale indétectable à un mois de traitement (5/5) tandis que leurs taux CD4+ augmentent lentement pour la plupart d'entre eux.

Evolution défavorable : Aucun malade n'a évolué défavorablement.

Suivi :

Nous n'avons recensé aucun échec pour les cinq malades.

2 -2 – 2 - Malades dont la CV initiale est entre 50 000 et 100 000 copies/ml traités par ARV de deuxième ligne :

Nous avons reçu 10 malades dont la charge virale initiale est comprise entre 50 000 copies/ml et 100 000 copies/ml, ces malades sont mis sous antirétroviraux de deuxième ligne avec l'antiprotéase INDINAVIR boosté par le RITONAVIR.

La colonne des CD4 correspondant à la quatrième charge virale a été supprimée par manque de valeurs.

Tableau n° XVI : Suivi des malades dont la charge virale initiale 50 000 – 100 000 copies/ml sous trt de deuxième ligne :

	1ère CV	CD 4	2ème CV	CD 4	TRT	3ème CV	CD 4	4 ème CV
1402/RM	58 100	83	<400		AZT 3TC IDV RTV	<400	175	29 500
1599/GS	50 400	34	<400		AZT TDF RTV			
1865/BF	62 700	383	442		AZT 3TC IDV RTV	206 000	492	
2045/TN	64 300	1	<400	52	AZT 3TC IDV RTV			
2591/BM	62 300		<400	860	AZT 3TC IDV RTV	<400	1097	<400
2856/GS	77 800	204	<400		AZT 3TC IDV RTV	3 460	210	<400
2988/DN	96 400		583	184	3TC ABC IDV RTV	<400	87	<400
4089/MA	68 800	108	<400	148	AZT 3TC IDV RTV	<400	171	
4281/HK	66 000	18	<400	103	AZT 3TC IDV RTV			
5008/BH	64100	68	727		AZT 3TC IDV RTV	<400		

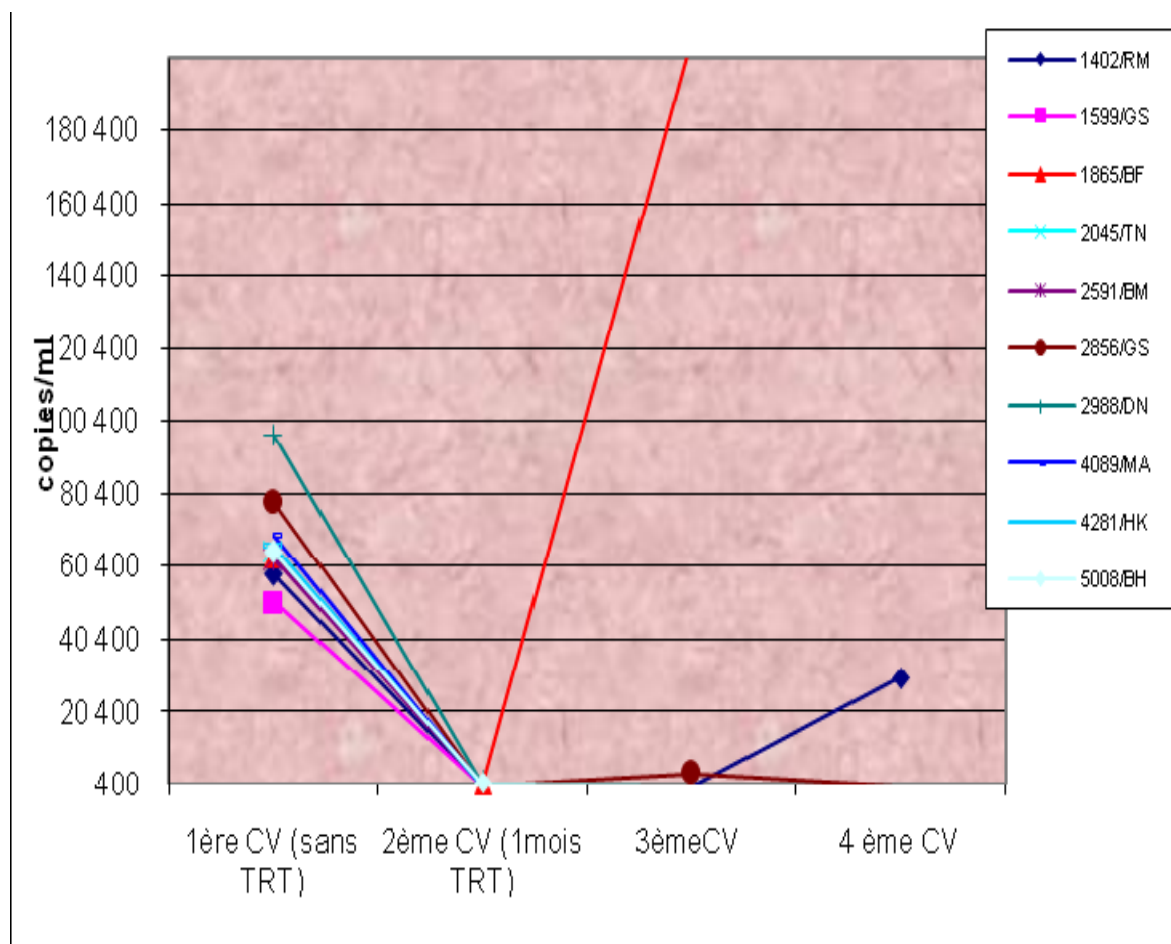


Figure n° 30 : Graphe du suivi des malades dont la charge virale initiale 50 000 – 100 000 copies/ml sous traitement de deuxième ligne

Tableau n° XVII : Tableau récapitulatif du suivi des malades dont la charge virale initiale entre 50 000 – 100 000 copies/ml traités par ARV de deuxième ligne :

Total (10 cas)	à 01 mois de traitement	Echecs virologiques
Evolution favorable immédiate (2ème CV < 400)	07	02 (2/7)
Evolution favorable (diminution de plus d'1/2 log)	03	01 (1/3)

A un mois de traitement :

Les données démontrent qu'il existe une hétérogénéité entre la première et la deuxième mesure. En effet, χ^2 calculé est égal à **16,91**, c'est une valeur supérieure à χ^2 théorique qui est égal à **1,96**, donc l'hypothèse nulle H0 est rejetée, le traitement antirétroviral est efficace après un mois d'administration.

Nous constatons une évolution favorable pour tous les malades (10/10), avec une négativation de la charge virale pour 07 malades (7/10) et pour les trois autres (3/10), nous avons un retard à la négativation.

Suivi :

Nous avons 03 échecs virologiques (3/10), à la troisième et quatrième mesure pour les malades : 1865/BF est une femme enceinte et 1402/RM présente des symptômes de la maladie. Une légère augmentation de la charge virale pour le malade 2856/GS pourrait correspondre à une grippe passagère ou autre affection bénigne.

Comparaison de la réponse au traitement des deux régimes d'ARV :

Les données démontrent qu'il existe une homogénéité entre la réponse au traitement de première ligne et la réponse au traitement de deuxième ligne après un mois d'administration. En effet, χ^2 calculé est égal à **1,56**, c'est une valeur inférieure à χ^2 théorique qui est égal à **1,96**, donc l'hypothèse nulle H0 est acceptée, il n'y a pas de différence significative entre le traitement de première ligne à savoir 02 Inhibiteurs Nucléosidiques + 01 Inhibiteur Non Nucléosidique et le traitement de deuxième ligne à savoir 02 Inhibiteurs Nucléosidiques + 01 Inhibiteur de la Protéase.

2 - 3 - Malades dont la CV initiale est comprise entre 100 000 et 750 000 copies/ml :

2 - 3 – 1 - Malades dont la CV initiale est comprise entre 100 000 et 750 000 copies/ml traités par ARV de première ligne :

Nous avons 53 malades dont la charge virale plasmatique se situe entre 100 000 copies/ml et 750 000 copies/ml traités par un régime antirétroviral de première ligne dont 20 sous AZT 3TC EFV, 27 sous 3TC DDI EFV, 02 sous AZT+3TC NVP, 02 sous D4T 3TC EFV, 01 sous AZT DDI EFV et 01 sous 3TC D4T NVP, leurs taux de CD4 est très variable et est compris entre 1 et 660 cellule/mm³ avec une moyenne de 112 cellules/mm³.

La colonne des CD4 correspondant à la cinquième charge virale a été supprimée par manque de valeurs.

Tableau n° XVIII : Suivi des malades dont la charge virale initiale 100 000 – 750 000 copies/ml sous traitement de première ligne :

PATIENTS	1ère CV	CD 4	2ème CV	CD 4	TRT	3èmeCV (suivi)	CD 4	4 ème CV	CD 4	5 ème CV
1404/SI	312 000	162	2 660	434	AZT DDI EFV	<400	665	<400	418	3 450
1408/DM	503 000	296	<400		AZT 3TC EFV	<400		<400		<400
1607/KH	339 000		316000		AZT 3TC EFV	4 450		21000		<400
1624/ZI	265 000		<400		AZT 3TC EFV	<400		<400		<400
1635/BB	614 000	17	<400		3TC DDI EFV	<400	178	<400		552000
1666/BH	313 000	203	<400	297	AZT 3TC EFV	<400	349			
879/BK	446000	64	<400		3TC DDI EFV					
938/KK	599 000	217	<400	313	AZT 3TC EFV	<400	619	<400	1090	<400
941/KH	323 000	284	<400		AZT 3TC EFV	<400	444	<400		<400
3071/AK	288 000	209	<400		3TC DDI EFV					
2240/BA	394 000	119	<400			<400	450	<400		
3230/BA	375 000	73	<400		3TC DDI EFV	<400	128	<400		<400
3708/BA	102 000	211	<400		3TC DDI EFV	<400		<400		
4008/BA	607 000	45	<400		3TC DDI EFV	<400				
4158/BA	376 000	3	<400	34	3TC DDI EFV	<400	29			
4399/BA	498 000	592	577000		AZT 3TC EFV	<400	900			
3291/BB	667 000		750000		3TC DDI EFV	350 000				
4007/BB	327 000	55	1 190		3TC DDI EFV	<400	272	<400		
4912/BD	232000	281	647	347	3TC DDI EFV	<400	367			
3556/BH	161 000	30	<400		AZT 3TC EFV	<400	215			
4017/BH	396 000	1	518	33	AZT3TC NVP					
4006/BK	131 000	78	<400	375	3tc d4t nvp					
3196/BM	181 000	860	<400		AZT 3TC EFV	<400	1097	<400		
4685/BM	118 000		<400		3TC DDI EFV	<400	154	<400		
2844/BS	105 000	283	<400	119	3TC DDI EFV					
4420/BS	106 000		<400	111	3TC DDI EFV	<400	171			
4709/CA	383 000	98	2260		AZT 3TC EFV	<400	240			
2632/CM	345 000	4	<400		AZT 3TC EFV	<400	166	<400	176	<400

3409/DA	115 000		<400	547	3TC DDI EFV	<400		<400	526	<400
4302/DD	213 000	1	<400	29	3TC DDI EFV	<400	79	<400	173	
4929/GN	142000	234	<400	306	3TC DDI EFV	<400	371			
2466/HD	124 000	102	4 480		AZT 3TC EFV	<400	172	<400	189	
2697/KA	154 000		11 600	175	AZT 3TC EFV	<400		<400		<400
5088/LA	322 000	86	<400	151	3TC DDI EFV					
3871/LT	270 000	201	66 000	376	3TC DDI EFV	<400	377	<400		<400
2215/MA	212 000	190	<400	287	3TC DDI EFV	212 000	251			
2702/MK	116 000	52	<400		AZT 3TC EFV	<400	149			
2583/MN	326 000	116	<400		3TC DDI EFV	<400		<400	209	<400
2384/MR	233 000	5	<400		AZT 3TC EFV	<400	102	<400		<400
4349/MR	270 000	19	750	92	AZT 3TC EFV	28 100				
2482/MW	129 000		2 180	416	AZT3TC NVP	3 400	683	4 570	465	
3410/RA	649 000	60	675		3TC DDI EFV	<400	124	<400		
4010/RO	423 000	71	1 470		3TC DDI EFV	<400	243	<400	231	<400
4328/RY	272 000	28	<400		AZT 3TC EFV	<400	195			
3303/TA	105 000		2 700	452	3TC DDI EFV	<400	617	<400	500	<400
5179/TF	229 000	54	<400	164	D4T 3TC EFV					
2352/TM	149 000	276	<400		AZT 3TC EFV	<400		<400	542	<400
3774/TM	144 000	27	<400	114	3TC DDI EFV	<400		1 270	13	
3292/ZA	166 000	40	<400	308	3TC DDI EFV	<400	698			
4860/ZA	209000	210	<400	348	3TC DDI EFV	<400	451			
3369/ZE	316 000		461		AZT 3TC EFV	<400	686	<400	783	<400
4914/ZF	210000	89	<400	211	3TC DDI EFV	<400	268			
2397/ZM	207 000	13	1 450	36	D4T 3TC EFV	<400	101			

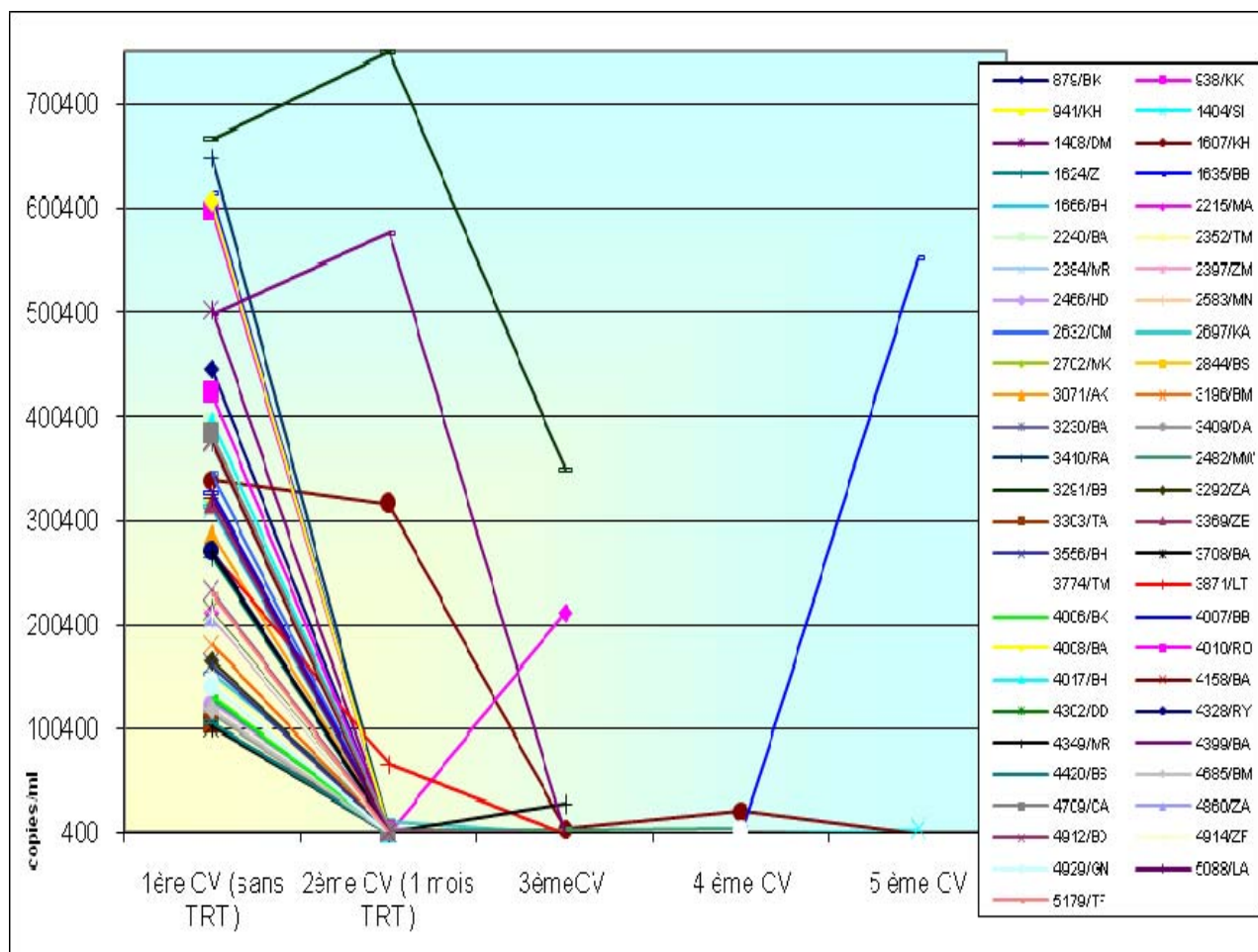


Figure n° 31 : Graphe du suivi des malades dont la charge virale initiale 100 000 – 750 000 copies/ml sous traitement de première ligne

Tableau n° XIX : Tableau récapitulatif du suivi des malades dont la charge virale initiale est entre 100 000 – 750 000 copies/ml traités par ARV de première ligne :

	à 01 mois de traitement	Echecs virologiques
Total (53 cas)		
Evolution favorable immédiate (2ème CV < 400)	35 (66%)	03 (5.6%)
Evolution favorable (diminution de plus d'1/2 log)	15 (28.3%)	03 (5,6%)
Evolution défavorable (retard à la négativation)	03 (5.6%)	02 (5,6%)

A un mois de traitement :

Les données démontrent qu'il existe une hétérogénéité entre la première et la deuxième mesure. En effet, χ^2 calculé est égal à **9,03**, c'est une valeur supérieure à χ^2 théorique qui est égal à **1,96**, donc l'hypothèse nulle H0 est rejetée, le traitement antirétroviral est efficace après un mois d'administration.

Evolution favorable : Nous avons pour 35 malades soit 66% des sujets dont la charge virale plasmatique est comprise entre 100 000 copies/ml et 750 000 copies/ml traités par ARV de première ligne une charge virale indétectable après un mois de mise sous traitement. Parallèlement, on observe une augmentation du taux de CD4.

15 malades soit 28.3% ont un retard à la négativation avec une lente augmentation du taux des cellules CD4+.

Evolution défavorable : Les trois malades (5.6%) : 1607/KH, 3291/BB et 4399/BA ont tous une augmentation de leur taux de virus dans le sang après traitement, notons que les deux premiers sont des enfants moins de trois ans originaires du Sud et qui présentent des symptômes de la maladie. Le troisième malade originaire du Sud aussi est également symptomatique.

Suivi :

Parmi les 35 malades qui ont eu une évolution favorable à un mois de traitement, nous avons comptabilisé 08 échecs virologiques (soit 15% du total des malades), 7/8 de ces malades étaient sous EFV. La malade 1404/SI (6 ans) a eu un taux de CD4 inversement proportionnel à sa charge virale, en effet, ayant un taux de CD 4 < 200 cellules/mm³ et une CV à 312 000 copies/ml avant la mise sous traitement, elle a bien répondu au traitement avec une nette diminution de 02 log et un taux de CD4 > 400 cellules/mm³ retombant ensuite à 269 cellules/mm³ parallèlement à une flambée de la charge virale. Même cas de figure pour les malades 1635/BB, 3774/TM et 2482/MW bien que ce dernier conserve un patrimoine immunitaire au dessus de 200 cellules/mm³. Le malade 4349/MR a en parallèle une tuberculose ganglionnaire, il avait un taux de CD4 initial à 19 cellules/mm³ et une charge virale à 270 000 copies/ml. Le malade 3291/BB a conservé une charge virale importante de l'ordre de 5 log jusqu'à la troisième charge virale ce qui reflète un échec virologique, le statut immunologique reste indéterminé par manque de données de la quantification des CD4.

Pour les trois malades à évolution négative, ils présentent tous des échecs virologiques. En effet, on remarque une très lente diminution de la charge virale plasmatique de deux d'entre eux jusqu'à négativation au bout de la cinquième CV pour le bébé 1607/KH et de la troisième CV pour l'enfant BA 4399/08 bien que ce dernier ait un taux d C4 > 500 cellules/mm³. Par contre le malade BB 3291/08 a maintenu une charge virale élevée jusqu'à la troisième charge virale, malheureusement nous n'avons pas les valeurs de CD4 correspondant et nous ne pouvons par conséquent évaluer l'état de son système immunitaire. Il est intéressant pour ces malades de procéder au génotypage moléculaire des variants du virus qu'ils ont et de détecter la mutation responsable de ces différents échecs ainsi que les facteurs favorisant ces échecs.

2 - 3 – 2 - Malades dont la CV initiale est comprise entre 100 000 et 750 000 copies/ml traités par ARV de deuxième ligne :

Nous avons 50 malades dont la charge virale initiale est comprise entre 100 000 copies/ml et 750 000 copies/ml traités par antirétroviraux de deuxième ligne 49 sont traités par l'antiprotéase INDINAVIR boosté par le RITONAVIR et un seul est sous NFV (Nelfinavir). La moyenne de leurs taux de CD4 est inférieure à 200 cellules/mm³ (149 cellules/mm³).

La colonne des CD4 correspondant à la sixième charge virale a été supprimée par manque de valeurs.

Tableau n° XX : Suivi des malades dont la charge virale initiale 100 000 – 750 000 copies/ml sous traitement de deuxième ligne :

PATIENTS	1ère CV	CD4	2ème CV	CD4	TRT	3ème CV	CD4	4ème CV	CD4	5ème CV	CD4	6ème CV
877/AF	137000	770	8940	587	AZT 3TC IDV RTV	1490	515	14 800		2 650		9 300
925/BA	314 000	37	<400		AZT 3TC IDV RTV	<400		<400	150			
931/HS	110 000	176	2800		AZT 3TC IDV RTV	<400		177 000	189	154 000	1	40 700
989/SS	513 000	237	<400	332	AZT 3TC IDV RTV	70400						
1036/BA	536 000	156	<400	432	AZT 3TC IDV RTV	<400	563					
1039/AA	274 000	1	<400	24	AZT 3TC IDV RTV	<400	154	<400	278	<400		
1042/KR	119 000	2	<400	47	AZT DDI IDV RTV	<400	181					
1080/ZM	275 000		<400		AZT 3TC IDV RTV	<400	95	<400	181	<400		
1100/HM	146 000		3010		AZT DDI IDV RTV	<400	521	<400		<400	443	
1148/BS	229 000		<400	40	3TC D4T IDV RTV	<400	72	<400	89			
1346/TM	191 000	56	<400		AZT 3TC IDV RTV	<400		12 700		<400	521	<400
1372/DM	280 000	15	185000	45	AZT 3TC IDV RTV	176 000		<400		238 000		
1403/BN	127 000	27	<400	115	AZT+3TC NFV	<400	209	<400	253	<400	254	66 200
1427/GM	132 000	347	<400	375	AZT 3TC IDV RTV	<400		<400		<400		<400
1483/BT	239 000	77	<400		AZT 3TC IDV RTV	<400	154	<400	351	<400		<400
1491/HD	335 000	4	553000		AZT 3TC IDV RTV	<400	239					
1646/BL	110 000		<400		AZT 3TC IDV RTV	<400	223	<400	391			
2054/OM	430 000		739		AZT 3TC IDV RTV	<400	380	<400				
2139/DB	110 000		<400	193	AZT 3TC IDV RTV	<400		<400		<400	171	<400
2124/BF	158 000	318	<400	433	AZT 3TC IDV RTV	<400	478	<400				
2126/SO	151 000		539000		3TC D4T IDV RTV	935	333	<400				
2631/CM	244 000	395	5 110		AZT 3TC IDV RTV	<400		<400	530	<400		
2652/LS	273 000	601	<400	696	AZT 3TC IDV RTV							
2704/CA	234 000	171	<400		AZT DDI IDV RTV	<400	375	<400				
2746/MY	203 000	62	246000		3TC DDI IDV							
2896/ME	296 000	37	<400		AZT 3TC IDV RTV	39 700		137 000	62			
3070/MS	243 000	8	<400	12	AZT 3TC IDV RTV	<400		<400				
3081/BF	377 000	124	<400	151	AZT 3TC IDV RTV							
3200/FM	182 000	121	800	368	AZT 3TC IDV RTV							
3238/HT	444 000		458		AZT 3TC IDV RTV							

3521/TN	425 000		<400	237	AZT 3TC IDV RTV	<400	263					
3289/BF	360 000	108	<400	272	3TC DDI IDV	<400		<400	240	<400		
3431/RF	169 000	80	<400	262	AZT IDV RTV	<400	160	<400				
3465/BA	148 000	80	<400	282	3TC DDI IDV							
3626/HR	347 000		<400		AZT 3TC IDV RTV	<400		<400	356			
3635/KL	160 000		1 010		AZT 3TC IDV RTV							
3731/FF	323 000		<400	440	3tc idv rtv nvp	<400	534	2 400	534			
3894/CH	442 000	72	<400	161	3TC DDI IDV							
3949/AF	249 000	67	1 180	100	3TC DDI IDV	301 000		54 500		<400	156	
4214/AH	233 000	41	27 300	45	AZT 3TC IDV RTV	2 050		<400				
4275/SM	327 000	17	<400	178	3TC D4T IDV RTV							
4276/AD	276 000	80	<400	120	AZT 3TC IDV RTV							
4308/DA	363 000	347	614	451	3TC DDI IDV	<400	529	<400	747			
4336/MY	122 000	215	<400		AZT 3TC IDV RTV	<400	407	<400	541			
4428/BA	207 000	119	865		AZT 3TC IDV RTV	<400						
4431/BZ	125 000	231	601	288	AZT 3TC IDV RTV							
4612/RM	520 000	35	<400	150	AZT 3TC IDV RTV	<400	149					
4895/ST	105000	121	<400	174	AZT 3TC IDV RTV							
5009/BR	670000	147	1 720	213	AZT 3TC IDV RTV	20 900						
5158/NK	221 000	179	1 140	379	3TC DDI IDV	10 100	311	892				

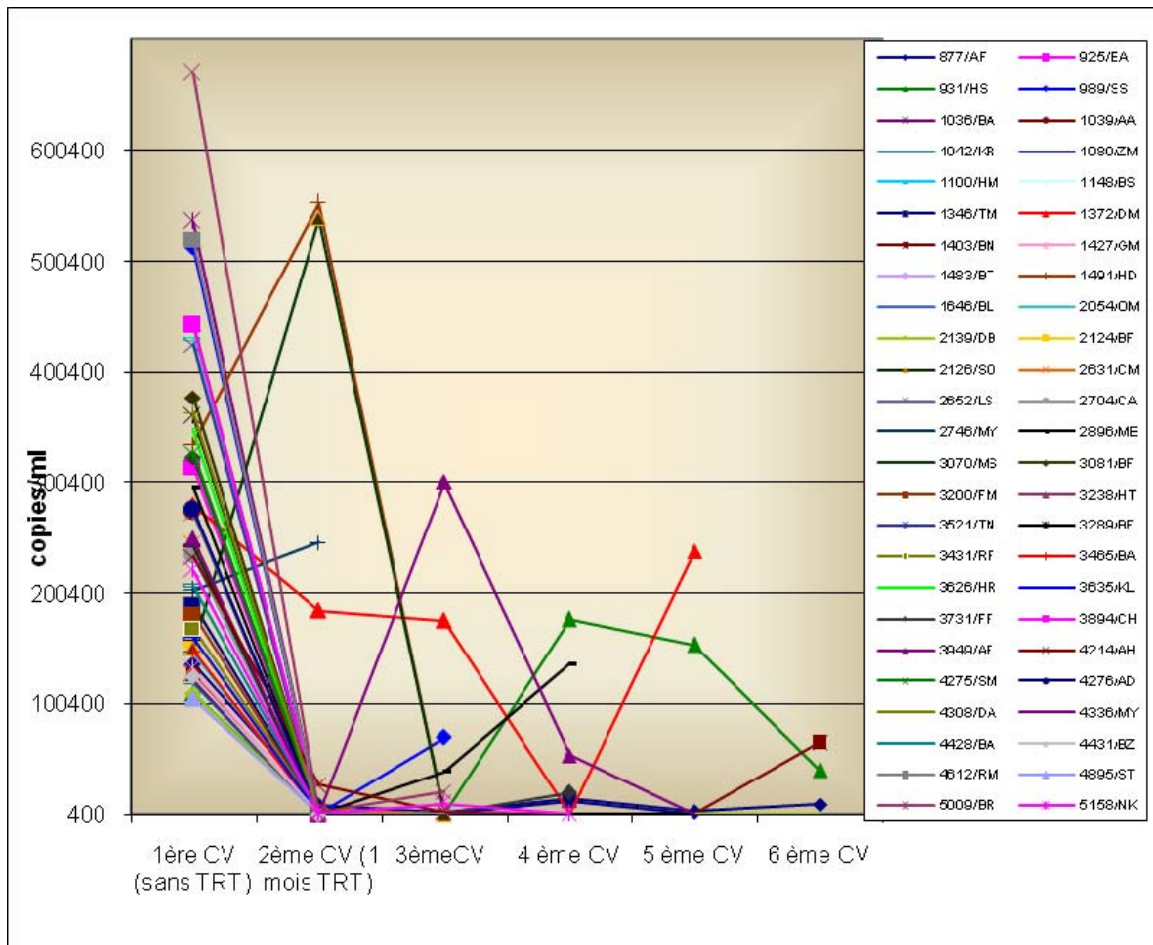


Figure n° 32 : Graphe du suivi des malades dont la charge virale initiale 100 000 – 750 000 copies/ml sous traitement de deuxième ligne.

Tableau n° XXI : Tableau récapitulatif du suivi des malades dont la charge virale initiale est entre 100 000 – 750 000 copies/ml traités par ARV de deuxième ligne :

Total (50 cas)	à 01 mois de trt	Echecs virologiques
Evolution favorable immédiate (2ème CV < 400)	31 (62%)	5 (10%)
Evolution favorable (diminution de plus d'1/2 log)	15 (30%)	6 (12%)
Evolution défavorable (retard à la négatation)	4 (8%)	1 (2%)

A un mois de traitement :

Les données démontrent qu'il existe une hétérogénéité entre la première et la deuxième mesure. En effet, \square calculé est égal à **6,66**, c'est une valeur supérieure à \square théorique qui est égal à **1,96**, donc l'hypothèse nulle H0 est rejetée, le traitement antirétroviral est efficace après un mois d'administration.

Evolution favorable : 31 malades soit 62% du total ont une charge virale indétectable à un mois de traitement avec une lente restauration immunitaire.

15 malades soit 30% ont un retard à la réponse et leur charge virale baisse de plus d'un demi-log avec une lente restauration immunitaire.

Evolution défavorable : 04 malades soit 8% du total des malades dont la CV initiale est entre 100 000 – 750 000 copies/ml traités par ARV de deuxième ligne ont soit maintenu leur charge virale initiale comme c'est le cas de MY 2746/07 avec un taux de CD4 à 62 cellule/mm³ qui est au stade Sida de la maladie ayant une tuberculose pulmonaire, soit augmenté celle-ci comme c'est le cas des malades 1372 DM également au stade Sida.

Suivi :

Le graphe du suivi des malades nous montre que :

Pour les malades à évolution favorable immédiate : c'est-à-dire ceux dont la charge virale devient indétectable après un mois de traitement : Nous constatons 05 échecs virologiques pour les malades : 1346/TM, 989/SS qui est non observant, ME 2896/07 et 1403/BN qui sont au stade SIDA de la maladie et FF 3731/08 qui est asymptomatique et qui garde un patrimoine immunitaire assez conservé.

Malades à évolution favorable tardive : c'est-à-dire ceux dont la charge virale diminue de plus d'un demi log mais reste détectable après un mois de traitement : 06 échecs dont 03 à la troisième CV : AF 3949/08 qui est une femme enceinte à terme, BR 5009/08 qui est symptomatique et NK 5158/08 qui est au stade Sida avec un syndrome de Kaposi bien que son taux de CD4 soit à 311 cellules/mm³ et 02 à la quatrième mesure pour 877/AF et 931/HS qui présente en parallèle un échec immunologique après arrêt volontaire du traitement pendant trois mois.

Malades à évolution défavorable : Le malade MY 2746 originaire du Sud a été dépisté au stade Sida de la maladie avec un taux de CD4 inférieur à 100 cellules/mm³ ayant une tuberculose pulmonaire il a été perdu de vue après la deuxième CV.

Diminution progressive et négativation pour les malades SO 2126/07 et 1491/HD avec lente restauration immunitaire. Echec pour le malade 1372/DM. Ces trois malades ont été dépisté au stade Sida de la maladie ayant des maladies opportunistes telles : Pneumocystose, Onychomycose d'orteil...notons que tous ces malades sont originaires du Sud du Pays !

L'étude du génotypage de ces profils pourrait être d'un grand intérêt pour connaître l'étiologie des résistances.

Notons un « blip » pour le malade 2126/SO.

Comparaison de la réponse au traitement des deux régimes d'ARV :

Les données démontrent qu'il existe une homogénéité entre la réponse au traitement de première ligne et la réponse au traitement de deuxième ligne après un mois d'administration. En effet, χ^2 calculé est égal à **0,05**, c'est une valeur inférieure à χ^2 théorique qui est égal à **1,96**, donc l'hypothèse nulle H₀ est acceptée, il n'y a pas de différence significative entre le traitement de première ligne à savoir 02 Inhibiteurs Nucléosidiques + 01 Inhibiteur Non Nucléosidique et le traitement de deuxième ligne à savoir 02 Inhibiteurs Nucléosidiques + 01 Inhibiteur de la Protéase.

2 - 4 - Malades dont la CV initiale est > 750 000 copies/ml :

2 - 4 – 1 - Malades dont la CV initiale est > 750 000 copies/ml traités par ARV de première ligne :

Nous avons 41 malades dont la charge virale initiale est supérieure à 750 000 copies/ml traités par antirétroviraux de première ligne dont 39 sont sous EFV (Efavirenz), la plupart de ces malades (93%) ont un taux CD4+ < 200 cellules/mm³ avec une moyenne de 60 cellules/mm³.

Les colonnes des CD4 correspondant aux sixième et septième charges virales ont été supprimées par manque de valeurs.

tableau n° XXII : Suivi des malades dont la charge virale initiale est > 750 000 copies/ml sous traitement de première ligne :

PATIENTS	1 ^{ère} CV	CD4	2 ^{ème} CV (à 1 mois de TRT)	CD4	TRT	3 ^{ème} CV	CD4	4 ^{ème} CV	CD4	5 ^{ème} CV	CD4	6 ^{ème} CV	7 ^{ème} CV
898/BM	>750000	209	995	277	AZT 3TC EFV	<400		<400	607	<400		<400	<400
1129/AM	>750000		469000		AZT 3TC DDI	<400	1229	42 500		<400	1244	17300	92700
1270/LM	>750000	18	<400		AZT 3TC EFV	<400	178	<400	277	<400	401		
1420/DK	>750000	97	<400	336	AZT 3TC EFV	<400	388	<400					
1467/ZH	>750000	22	<400		3TC DDI EFV	357000		237 000		<400	188	<400	6 920
2062/ZI	>750000		188 000		AZT 3TC EFV	<400	494	<400		<400	480	<400	<400
2258/HA	>750000	59	1250		AZT 3TC EFV	<400		<400		<400		<400	<400
2436/ZL	>750000	14	<400		AZT 3TC EFV	<400	263	<400		<400	336	<400	
2593/ZH	>750000	27	<400	36	3TC DDI EFV	<400		<400		<400			
2684/HM	>750000	25	699		3TC DDI EFV	<400	137	<400		<400	146	<400	
2855/TF	>750000		<400		AZT 3TC EFV	<400	136	<400	189				
3029/BH	>750000		2470		AZT 3TC EFV	<400		<400	143	<400	163	<400	
3096/RK	>750000	67	2610	175	3TC DDI EFV	8570		95 800		213000		<400	<400
3095/TN	>750000	94	543		AZT 3TC EFV	499		<400		<400	118		
3193/BK	>750000		<400	121	AZT 3TC EFV	<400	136	<400	145	<400	164		
3327/HA	>750000		350 000		3TC DDI EFV	57 300		220 000	288	<400	300	405	
3328/SO	>750000		1 360	230	3TC DDI EFV	4050	276	<400	219	<400		<400	<400
3394/AA	>750000	16	1 410		3tc d4t efv	<400	82	<400					
3396/TZ	>750000		<400		AZT 3TC EFV	<400	128	<400					
3407/RM	>750000		2 830	255	AZT 3TC EFV	<400	527	<400		<400			
3464/HM	>750000	37	750 000		3TC DDI EFV	<400	151						
3519/MM	>750000	57	1 490		3 tc d4t ABC	654	450	<400	464	<400		<400	<400
3584/ZM	>750000		<400	189	3TC DDI EFV	<400	173	<400					
3601/NM	>750000		2 830	114	AZT 3TC EFV	<400		<400					
3645/HM	>750000	147	<400		3TC DDI EFV	<400		<400	246				
3729/AK	>750000	2	34 700	21	3TC DDI EFV	1370	62	<400		<400	71		
3773/BA	>750000		<400	131	AZT 3TC EFV	<400	156	<400	183				
3891/MM	>750000	1	165 000	5	3TC DDI EFV	111 000	2	108 000					

3929/BH	>750000	5	<400	64	3TC DDI EFV	<400	197						
4121/LM	>750000		<400	60	3TC DDI EFV	<400	79	<400	124				
4147/BA	>750000	13	12 400		3tc abc efv	<400		<400	153				
4307/YH	>750000	7	3 370		3TC DDI EFV	<400	98	<400					
4417/MF	>750000	18	1 280	275	3tc d4t efv	<400	139						
4549/HF	>750000	9	587		3TC DDI EFV	<400							
4705/FM	>750000	121	579		AZT 3TC EFV	<400	368						
4892/GS	>750000	26	363 100	151	3TC DDI EFV	430 000	132	750 000	36				
4941/MA	>750000	252	130 000		3TC DDI EFV	31 300		1260	241				
4951/CB	>750000	204	2 210		3TC DDI EFV	<400	400						
4999/YY	>750000	12	760	98	3tc abc efv	<400	160						
5032/BB	>750000	67	1 360		3TC DDI EFV	<400	199						
5053/TO	>750000	55	1 140		AZT 3TC EFV	<400	144						

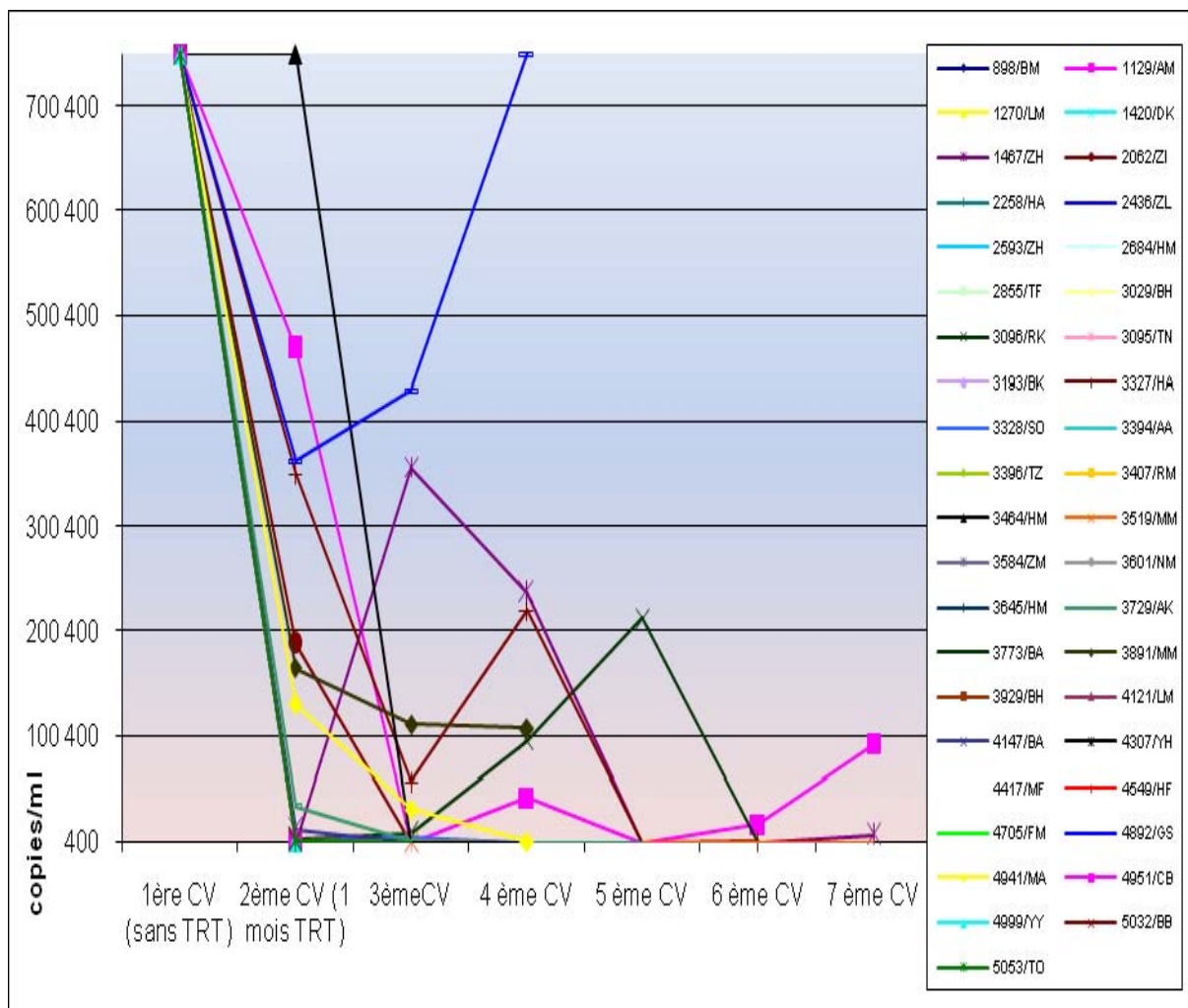


Figure n° 33 : Graphe du suivi des malades dont la charge virale initiale est >750 000 copies/ml sous traitement de première ligne

Tableau n° XXIII : Tableau récapitulatif du suivi des malades dont la charge virale initiale est > 750 000 copies/ml traités par ARV de première ligne :

Total (41 cas)	à 01 mois de trt	Echecs virologiques
Evolution favorable immédiate (2ème CV < 400)	13 (31.7%)	1 (2.4%)
Evolution favorable (diminution de plus d'1/2 log)	21 (51.2%)	3 (7,3%)
Evolution défavorable (retard à la négativation)	07 (17%)	5 (12.2%)

A un mois de traitement :

Les données démontrent qu'il existe une hétérogénéité entre la première et la deuxième mesure. En effet, χ^2 calculé est égal à **28,39**, c'est une valeur supérieure à χ^2 théorique qui est égal à **1,96**, donc l'hypothèse nulle H0 est rejetée, le traitement antirétroviral est efficace après un mois d'administration.

Evolution favorable : 13 malades soit 31.7% du total ont une charge virale indétectable à un mois de traitement avec une lente restauration immunitaire.

21 malades soit 51.2% ont un retard à la réponse et leur charge virale baisse de plus d'un demi log avec une lente restauration immunitaire.

Evolution défavorable : 07 malades soit 17% du total des malades dont la CV initiale est supérieure à 750 000 copies/ml traités par ARV de première ligne ont une diminution de moins d'un demi log.

Suivi :

Le graphe du suivi des malades nous montre :

Malades à évolution favorable immédiate : nous constatons 01 échec virologique et immunologique pour le malade 1467/ZH

Malades à évolution favorable tardive : 03 échecs pour les malades RK 3096/07, 3328/SO et 3729/AK.

Malades à évolution défavorable :

05 échecs thérapeutiques pour les malades HA 3327/08 qui s'est progressivement négativé, 1129/AM qui a une CV très instable bien que son patrimoine immunitaire ne soit pas altéré, MA 4941/08 qui baisse progressivement mais ne s'est jamais négativé, MM 3891/08 et GS 4892/08 qui ont maintenu des charges virales élevées et un taux de CD4 inférieur à 100 cellules/mm³.

Notons un « blip » pour les malades 3095/TN et 3519/MM.

2 - 4 - 2 - Malades dont la CV initiale est > 750 000 copies/ml traités par ARV de deuxième ligne :

Nous avons 19 malades dont la charge virale initiale est supérieure à 750 000 copies/ml traités par antirétroviraux de deuxième ligne dont 18 sont sous INDINAVIR boosté par le RITONAVIR et un seul est sous NFV (Nelfinavir), la plupart de ces malades ont un taux CD4+ < 100 cellules/mm³ avec une moyenne de 72 cellules/mm³.

Les colonnes des CD4 correspondant aux quatrième, cinquième et sixième charges virales ont été supprimées par manque de valeurs.

Tableau n° XXIV : Suivi des malades dont la charge virale initiale est > 750 000 copies/ml sous trt de deuxième ligne :

PATIENTS	1 ^{ère} CV	CD4	2ème CV (à 1 mois de TRT)	CD4	TRT	3èmeCV	CD4	4 ème CV	5 ème CV	6 ème CV
1033/KL	>750000	6	460000		3TC DDI IDV	<400	189	<400	<400	750 000
1087/MF	>750000	62	2810		AZT 3TC IDV RTV	<400	354	<400	<400	<400
1170/OB	>750000		317 000		AZT 3TC IDV RTV	<400		750 000	480 000	
1216/SS	>750000	76	1060	103	3TC DDI NFV	<400		<400	697	27900
1809/GT	>750000	246	<400	348	AZT 3TC NFV	432	843	3220	59 600	223 000
2269/OA	>750000	1	1180	39	AZT 3TC IDV RTV	<400	58	<400		
2274/FM	>750000	131	1640	148	AZT 3TC IDV RTV	567000				
2473/BM	>750000	2	550		3TC DDI IDV	<400	137	<400		
2481/HZ	>750000	8	<400		3TC D4T IDV RTV	<400	243	<400		
2489/AD	>750000	26	<400	192	3TC D4T IDV RTV	<400		<400	<400	
2551/LA	>750000	16	13 100	18	AZT 3TC IDV RTV	<400	73			
2552/BA	>750000	26	748		AZT 3TC IDV RTV	<400	222	<400		
3052/AH	>750000	79	<400		AZT 3TC IDV RTV	<400	202	<400	<400	
3093/BR	>750000		2040		3TC DDI IDV	618		<400	<400	
3916/SK	>750000		<400		AZT 3TC IDV RTV					
4013/KH	>750000	28	1 530		AZT 3TC IDV RTV	<400	199	<400		
4047/RA	>750000	2	853		AZT 3TC IDV RTV	481				
4212/OR	>750000	11	4 438	54	3TC DDI IDV	553	89	<400	<400	
4817/ZS	>750000	2	<400		AZT 3TC IDV RTV					

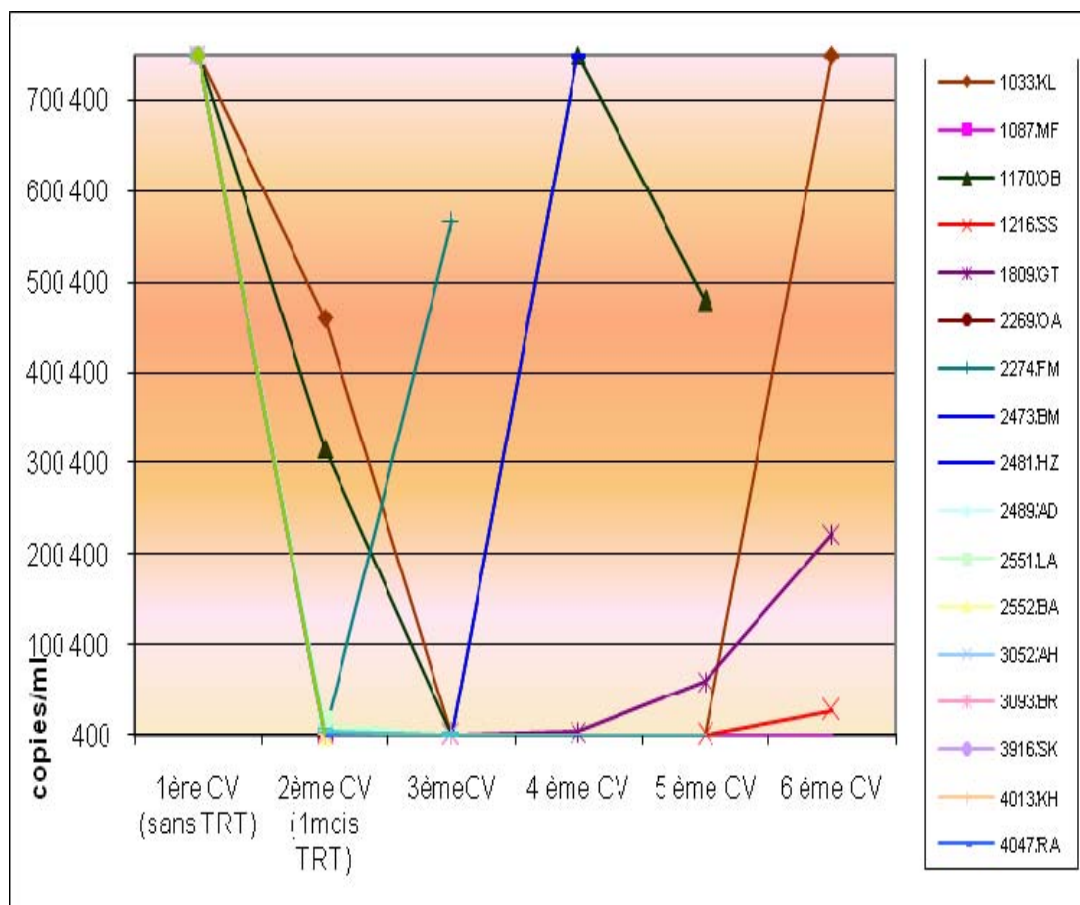


Figure n° 34 : Graphe du suivi des malades dont la charge virale initiale est >750 000 copies/ml sous traitement de deuxième ligne :

Tableau n° XXV : Tableau récapitulatif du suivi des malades dont la charge virale initiale est > 750 000 copies/ml traités par ARV de deuxième ligne :

Tot (19 cas)	01 mois de trt	Echecs virologiques
Evolution favorable immédiate (2ème CV < 400)	6 (31.5%)	01 (5,26%)
Evolution favorable (diminution de plus d'1/2 log)	11 (57.8%)	02 (10,5%)
Evolution défavorable (retard à la négativation)	02 (10.5%)	02 (10,5%)

A un mois de traitement :

Les données démontrent qu'il existe une hétérogénéité entre la première et la deuxième mesure. En effet, ε calculé est égal à **24,81**, c'est une valeur supérieure à ε théorique qui est égal à **1,96**, donc l'hypothèse nulle H_0 est rejetée, le traitement antirétroviral est efficace après un mois d'administration.

Evolution favorable : 6 malades soit 31.5% du total ont une charge virale indétectable à un mois de traitement avec une restauration immunitaire progressive.

11 malades soit 57.8% ont un retard à la réponse et leur charge virale baisse de plus d'un demi log avec une lente restauration immunitaire.

Evolution défavorable : 02 malades soit 10.5% du total des malades dont la CV initiale est supérieure à 750 000 copies/ml traités par ARV de première ligne ont une diminution de moins d'un demi log, ces deux malades étant au stade Sida de la maladie avec échec thérapeutique pour le malade 1033/KL qui présente une intolérance au traitement tandis que le malade 1170/OB présente en parallèle une tuberculose pulmonaire.

Suivi :

Le graphe du suivi des malades nous montre :

Sur les 6 malades à évolution favorable immédiate : nous constatons 01 échec virologique pour le malade GT 1809/07.

Sur les 11 malades à évolution favorable tardive : 02 échecs virologiques et immunologiques pour les malades 1216/SS et FM 2274/07.

Les deux malades à évolution défavorable : 1033/KL qui présente en parallèle un échec thérapeutique a échappé au traitement après négativation de sa charge virale à la troisième mesure. Le patient 1170/OB qui présente un échec virologique et immunologique présente une tuberculose pulmonaire en cours de traitement.

Notons des « blips » pour les malades 3093/BR, 4047/RA et 4212/OR.

Comparaison de la réponse au traitement des deux régimes d'ARV :

Les données démontrent qu'il existe une homogénéité entre la réponse au traitement de première ligne et la réponse au traitement de deuxième ligne après un mois d'administration. En effet, ε calculé est égal à **0,48**, c'est une valeur inférieure à ε théorique qui est égal à **1,96**, donc l'hypothèse nulle H_0 est acceptée, il n'y a pas de différence significative entre le traitement de première ligne à savoir 02 Inhibiteurs Nucléosidiques + 01 Inhibiteur Non Nucléosidique et le traitement de deuxième ligne à savoir 02 Inhibiteurs Nucléosidiques + 01 Inhibiteur de la Protéase.

5. Evolution du taux de CD4 par rapport à la charge virale initiale et le régime antirétroviral administré :

L'infection par le VIH provoque des modifications immunologiques profondes chez l'hôte infecté. Il se produit une perte progressive des capacités immunitaires jusqu'à ce qu'apparaissent les premières manifestations du SIDA (Edelman. *et al.*, 1999).

Les lymphocytes T CD4+ ont une importance critique au niveau de la protection contre les agents infectieux et les cellules malignes. La diminution de cette sous population est caractéristique de l'infection au VIH, elle est responsable, au moins partiellement, des déficiences immunitaires profondes qui aboutissent à des infections opportunistes et à la multiplication de cellules malignes chez les individus infectés par le VIH. Au fur et à mesure que le nombre de lymphocytes T CD4+ diminue chez les malades infectés par le VIH, le nombre et la gravité des complications augmentent.

Tableau n° XXVI : Evolution du taux de CD4 selon la charge virale initiale et le régime antirétroviral administré :

	moyenne CD4 1ère mesure (sans trt)	moyenne CD4 2ème mesure (1 mois trt)	moyenne CD4 3ème mesure	moyenne CD4 4ème mesure	moyenne CD4 5ème mesure
< 50 000 trt 1ère ligne	236	365	305	373	332
< 50 000 trt 2ème ligne	269	316	287	278	289
50 - 100 000 trt 1ère ligne	194	188	151	259	
50 - 100 000 trt 2ème ligne	112	269	372		
100 - 750 000 trt 1ère ligne	141	243	353	409	
100 - 750 000 trt 2ème ligne	149	245	311	326	257
> 750 000 trt 1ère ligne	60	149	246	237	328
> 750 000 trt 2ème ligne	72	270	429		

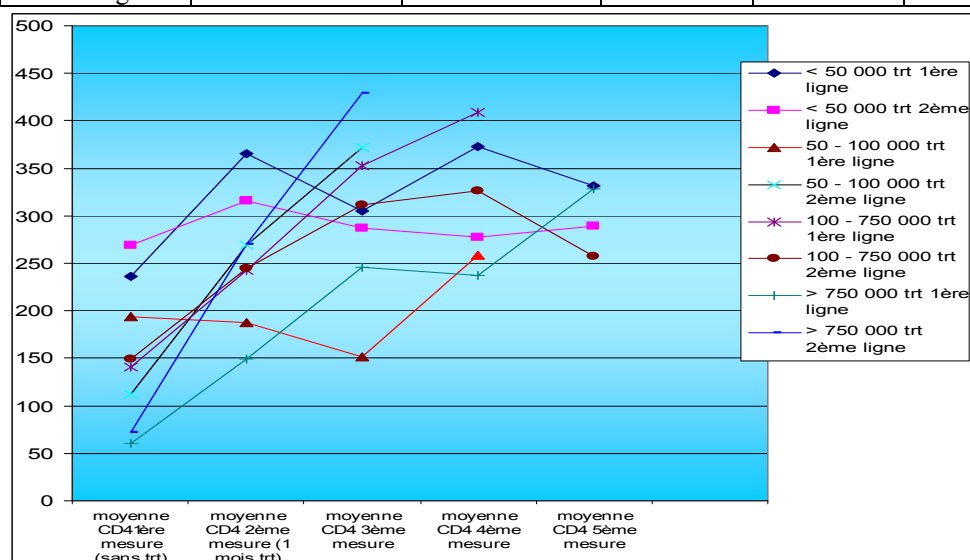


Figure n° 35 : Graphe de l'évolution du taux de CD4 selon la charge virale initiale et le régime antirétroviral administré

Le graphe de la figure n°35 exprime l'évolution des CD4 dans le temps selon les charges virales initiales. Nous remarquons que les deux paramètres sont effectivement inversement proportionnels. En effet, la classe d'individus dont la charge virale initiale est inférieure à 50 000 copies/ml est la seule qui a une moyenne des CD4 supérieure à 200 cellules/mm³. Avec respectivement une moyenne de 236 cellules/mm³ pour ceux qui subissent un traitement antirétroviral de première ligne et 269 cellules/mm³ pour ceux qui subissent un traitement de deuxième ligne.

La tranche d'individus dont la charge virale initiale est comprise entre 50 000 et 100 000 copies/ml ont une moyenne de CD4 inférieure à 200 cellules/mm³ avec une moyenne de 153 cellules/mm³.

La troisième classe de malades dont la charge virale initiale est comprise entre 100 000 et 750 000 copies/ml ont une moyenne de CD4 ne dépassant pas 150 cellules/mm³.

Enfin, les malades dépistés à un stade tardif de la maladie ayant une charge virale initiale supérieure à 750 000 copies/ml ont une moyenne du taux de CD4 inférieur à 100 cellules/mm³.

Le manque de données concernant les mesures de CD4 dû aux fréquentes ruptures de réactifs nous pénalise et nous empêche d'interpréter l'évolution des moyennes du taux de CD4 tout au long du suivi

Néanmoins, d'autres études ont révélé que l'adhésion au traitement constitue un facteur essentiel du succès thérapeutique. Plusieurs études de cohorte ont mis en évidence que l'adhésion au premier traitement, évalué soit directement, soit indirectement par la mesure de la charge virale ou des lymphocytes CD4 après 6 mois de traitement antirétroviral, constitue le meilleur facteur prédictif du succès thérapeutique prolongé (GATH. *et al.*, 2003). L'adhésion au traitement au cours des premiers mois suivant l'instauration du premier traitement antirétroviral conditionne en effet la durabilité du succès thérapeutique (JHON., *et al.*, 2002). A cet effet, les patients en début de traitement doivent pouvoir bénéficier d'une ou de plusieurs consultations spécialisées << d'éducation thérapeutique et d'aide à l'observance >>.

4 - Résultats comparatifs selon les paramètres étudiés :

Nos résultats seront présentés selon les différents paramètres étudiés à savoir : la charge virale initiale à la mise sous traitement, le régime antirétroviral appliqué et l'évolution à un mois de traitement.

D'après la mesure de la charge virale initiale des malades récemment dépistés, nous constatons que 44% des malades ont une charge virale plasmatique initiale entre 100 000 et 750 000 copies/ml et 68% des malades ont une charge virale supérieure à 100 000 copies/ml tandis que leur taux de CD4 est généralement inférieur à 200 cellules/mm³, car les malades sont généralement dépistés au stade SIDA de la maladie à l'occasion de survenue de maladies opportunistes telle que la tuberculose, cryptococcose, candidoses.....

127 malades (58,79%) ont été mis sous régime antirétroviral de première ligne dont 62 cas sous la combinaison 3TC DDI EFV soit la moitié des malades sous ARV de première ligne.

89 malades (41,2%) ont été mis sous régime antirétroviral de deuxième ligne dont 59 cas sous la combinaison 3TC AZT IDV RTV soit 66% des malades sous ARV de deuxième ligne.

Tableau n° XXVII tableau récapitulatif du suivi des malades :

		évolution favorable immédiate	évolution favorable tardive	évolution défavorable	total	échappements		
< 50 000 c/ml	TRT 1ère ligne	26		2	28	6 (2,77%)	3 <u>(2,36%)</u>	2/26 1/2
	TRT 2ème ligne	8	1	1*	10		3 <u>(3,37%)</u>	2/8 1/1*
50 000 - 100 000 c/ml	TRT 1ère ligne	5			5	3 (1,38%)	0 <u>(0%)</u>	0/5
	TRT 2ème ligne	7	3		10		3 <u>(3,37%)</u>	2/7 1/3
100 000 - 750 000 c/ml	TRT 1ère ligne	35	15	3	53	21 (9,72%)	9 <u>(7,08%)</u>	3/35 3/15 3/3
	TRT 2ème ligne	31	15	4	50		12 <u>(13,48%)</u>	5/35 6/15 1/4
> 750 000 c/ml	TRT 1ère ligne	13	21	7	41	14 (6,48%)	9 <u>(7,08%)</u>	1/3 3/21 5/7
	TRT 2ème ligne	6	11	2	19		5 <u>(5,61%)</u>	1/6 2/11 2/2
Total		131	66	19	216	44	21 <u>16,53%</u>	
%		60,64%	30,55%	9,79%	100%	20,37%	23 <u>25,84%</u>	
ECHECS		16(12,21%)	15(22,72%)	13 (68,42%)				

Les pourcentages d'échecs soulignés ont été calculés par rapport au nombre de malades mis sous le régime antirétroviral correspondant à la ligne à savoir 127 malades sous régime antirétroviral de première ligne et 89 malades sous régime antirétroviral de deuxième ligne. Tandis que les pourcentages d'échecs dans la colonne blanche ont été calculés par rapport au nombre total de malades.

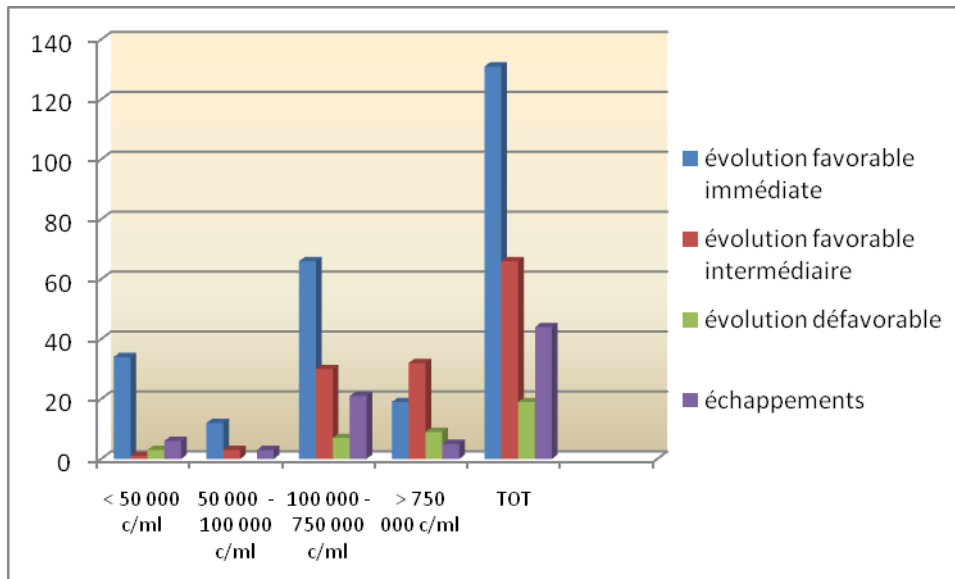


Figure n° 36 : Histogramme récapitulatif du suivi des malades.

4 – 1 – Résultats par rapport à la charge virale initiale à la mise sous traitement:

A UN MOIS DU TRAITEMENT :

A un mois du traitement, la plupart des malades évolue favorablement et répondent très bien au traitement dans 91,2% des cas où la charge virale devient soit indétectable dans 60,6% des cas, ou diminue de plus d'un log dans 30,55% des cas, contre 9,79% d'évolution défavorable où la charge virale augmente ou ne diminue pas de plus d'un demi log. Ceci démontre bien l'efficacité du traitement aussi bien de première que de deuxième intention.

D'après le test de Student, les données démontrent qu'il existe une hétérogénéité entre la première et la deuxième mesure. En effet, χ^2 calculé est supérieur à χ^2 théorique, l'hypothèse nulle H0 est rejetée, donc le traitement antirétroviral est efficace après un mois d'administration.

De même, nous avons comparé l'efficacité du traitement de première ligne à savoir 2 IN + 01 INN avec celle du traitement de deuxième ligne à savoir 02 IN + 01 IP. D'après le test de Student, les données démontrent qu'il existe une homogénéité entre les deux régimes antirétroviraux appliqués à un mois de traitement l'hypothèse nulle H0 est acceptée. Donc l'efficacité du traitement de première ligne est similaire à celle du traitement de deuxième ligne après un mois d'administration

ECHECS :

D'après la tableau n°27 nous constatons que :

Au cours du suivi, nous avons recensé 44 échappements virologiques, soit 20,37% des malades dont :

21 cas d'échappements sous traitement de première ligne soit 16,5% des patients sous ce régime.

23 cas d'échappements sous traitement de deuxième ligne soit 25,8% des malades soumis à ce régime antirétroviral.

Les malades à évolution favorable :

Nous avons recensé 31 cas d'échecs virologiques pour les malades qui ont bien répondu au traitement soit 34,93% du total des malades.

Sur les 131 patients qui ont une charge virale indétectable à un mois de traitement, nous avons recensé 16 cas d'échappements soit 12,21% du total des malades.

Sur les 66 malades qui ont eu une baisse de leur charge virale de plus d'un demi log, nous avons 15 cas d'échappements soit 22,72% du total des malades.

Les malades à évolution défavorable :

Sur les 19 malades qui ont eu une évolution défavorable à un mois de traitement, nous avons 13 cas d'échappements soit 68,42% du total des malades.

Notons que les malades dont la charge virale est élevée sont ceux qui répondent moins bien au traitement et qui développent le plus d'échappements au cours du suivi d'où l'importance de la précocité du dépistage.

Nous remarquons que les malades sous régime antirétroviral de deuxième ligne développent plus d'échecs avec un taux de 25,85% que ceux mis sous régime antirétroviral de première ligne avec un taux de 16,53%

4 – 2 - Résultats par rapport au rapport au régime antirétroviral appliqué :

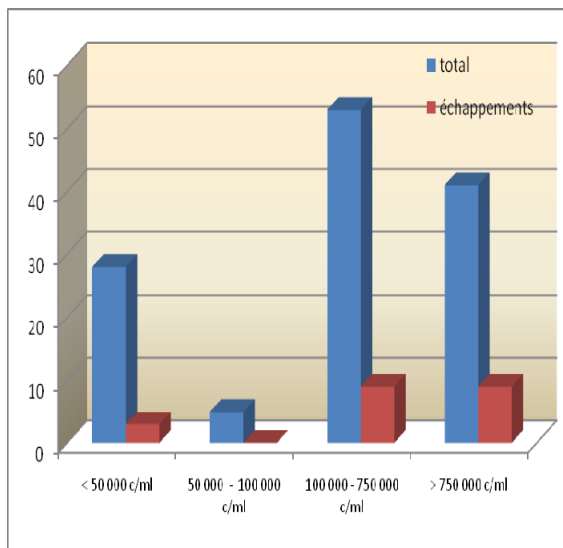


Figure n° 37 : Histogramme récapitulatif du suivi des malades sous régime antirétroviral de première ligne.

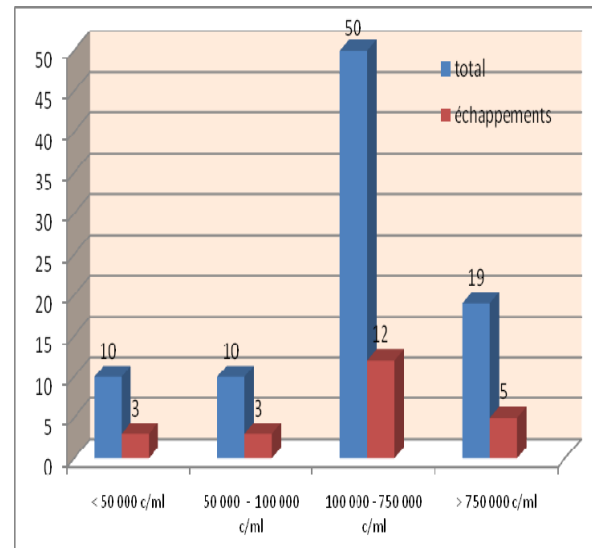


Figure n° 38 : Histogramme récapitulatif du suivi des malades sous régime antirétroviral de deuxième ligne.

Les malades sous traitement de première intention :

Sur les 127 malades mis sous traitement antirétroviral de première ligne, nous avons 21 cas d'échappement virologique soit 16,53% des malades soumis à ce régime.

Sur les 79 malades qui ont eu une évolution favorable immédiate à un mois de traitement, nous avons comptabilisé 06 échappements au cours du suivi soit 7,6% des malades sous ARV de première ligne.

Sur les 36 patients qui ont eu une baisse de la charge virale de plus d'un demi log, nous avons également 06 cas d'échappement soit 16,6% du total des malades sous ARV de première ligne.

Sur les 12 malades à évolution défavorable à un mois de traitement d'ARV de première intention, nous avons 09 cas d'échappement soit 75%

Les malades sous traitement de deuxième ligne :

Sur les 89 malades sous traitement antirétroviral de deuxième ligne, nous avons 23 cas d'échappement virologique soit 25,8% du total des patients sous ce régime.

Sur les 52 malades qui ont bien évolué à un mois de traitement, nous avons recensé 10 échappements soit 19,23% du total des malades mis sous ARV de deuxième ligne.

Sur les 30 patients qui ont eu une diminution de plus d'un demi log, nous avons 09 cas d'échappements soit 30% des malades sous ARV de deuxième intention.

Sur les 07 malades à évolution défavorable à un mois de traitement antirétroviral de deuxième ligne, nous comptabilisons 04 échappements soit 57,14%

4 – 3 - Résultats par rapport au rapport à l'évolution à un mois de traitement :

Les malades qui évoluent favorablement à un mois de traitement présentent moins d'échecs (15,73% du total des malades qui ont bien évolué) que ceux qui évoluent défavorablement à un mois de traitement (68,42% du total des malades qui ont évolué défavorablement) ce qui plaide en faveur d'une mise sous traitement précoce.

En effet, sur les 131 malades dont la charge virale devient indétectable à un mois de traitement, nous avons 16 cas d'échecs (soit 12,21% des malades à évolution favorable immédiate), alors que sur les 66 qui ont diminué leur charge virale de plus d'un demi log, nous avons 15 cas d'échecs (soit 22,72% à évolution favorable tardive). Sur les 19 malades qui ont mal évolué à un mois de traitement, nous avons recensé 13 cas d'échecs (soit 68,42% du total des malades en évolution défavorable).

Nous remarquons que plus le malade répond favorablement au traitement plus il a de chance d'être en succès virologique et contrairement plus le malade maintient un taux de charge virale élevé à un mois de traitement plus il a de chances de faire traitement plus il a de chances de faire des échecs virologiques.

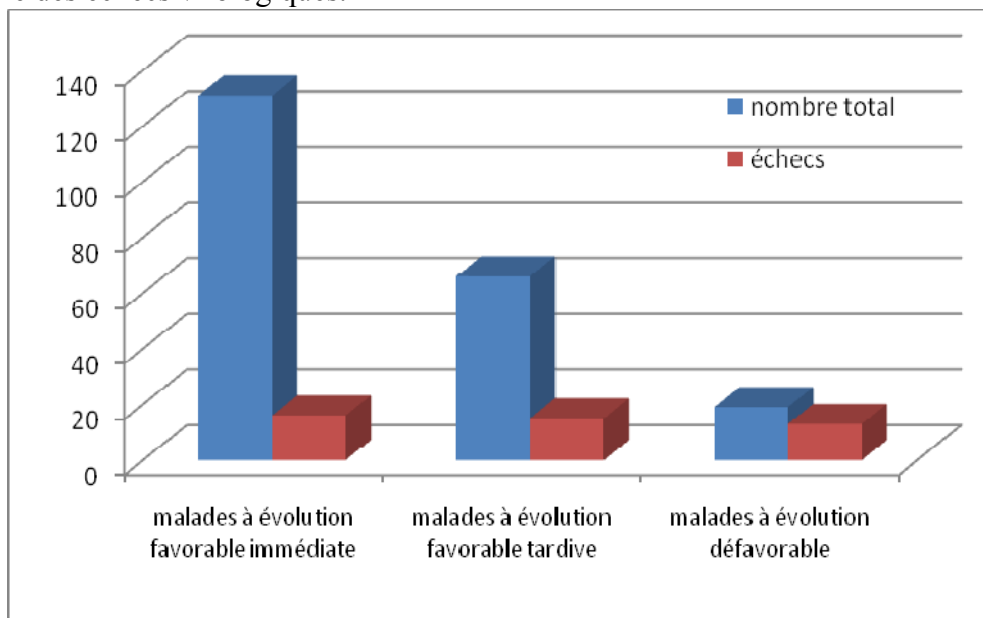
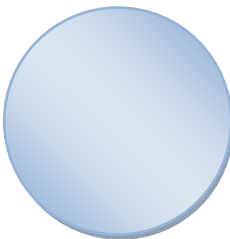
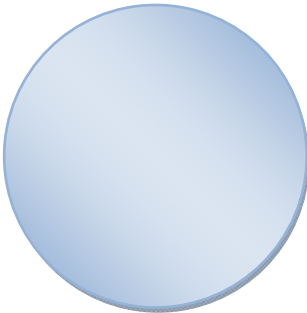
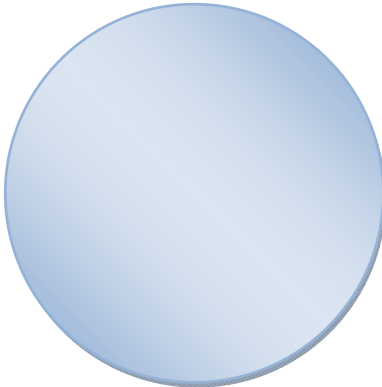


Figure n° 37 : Histogramme récapitulatif des échecs selon l'évolution à un mois de traitement.

DISCUSSION



Sur les 4440 examens de charges virales effectués dans le cadre du suivi des malades atteints de VIH/SIDA entre 2006 et 2008 au niveau de l'unité de biologie moléculaire du laboratoire de l'EHS El Hadi Flici, nous avons recensé 310 nouveaux cas, dont 216 (69,67%) mis sous traitement et suivis régulièrement au niveau des différents centres et services de l'EHS El Hadi Flici ex El Kettar.

La répartition de cette cohorte selon le sexe est équitable avec un sexe ratio de 1,29 en faveur du sexe masculin. La tranche d'âge la plus touchée par le Sida est celle de 25-45 ans avec un taux de 61,5%, c'est la tranche sexuellement la plus active et la plus touchée par le fléau de la drogue. 68% des malades sont dépistés à un stade avancé de la maladie avec une charge virale initiale supérieure à 100 000 copies/ml.

Dans un premier temps nous avons mesuré la charge virale initiale pour ces nouveaux malades avant leur mise sous traitement (malades naïfs). Une deuxième charge virale est pratiquée à un mois après la mise sous traitement. Le suivi biologique des malades se fait ensuite tous les trois mois, parallèlement l'évaluation du système immunitaire est contrôlée par la mesure du taux des lymphocytes CD4+ par la technique de Cytométrie en flux.

En matière de prise en charge des malades du SIDA et de soins et appuis aux personnes infectées et/ou affectées par le VIH SIDA, les activités déroulées entre 2006 et 2007 par les organismes publics ont porté sur le diagnostic, le traitement et les soins au profit des patients infectés par le VIH notamment la prise en charge des infections opportunistes et du traitement du VIH par la thérapie anti rétrovirale. (FARES *et al.*, 2007)

La prise en charge thérapeutique anti rétrovirale et le pronostic de l'infection du VIH/SIDA ont été modifiés par:

- La mise à disposition des ARV gratuite depuis 1998 au niveau des CDR que compte le pays.
- L'élaboration périodiquement actualisée de recommandations thérapeutiques consensuelles.
- Enfin la mise en place graduelle d'un suivi biologique et immuno-virologique

Cela s'est traduit par une chute de la mortalité (18,7% en 2006 à 16,3% en 2007) avec pour conséquence une augmentation notable de la file active (1015 en 2006 à 1281 en 2007). (20)

D'après la mesure de la charge virale initiale des malades récemment dépistés, nous constatons que 44% des malades ont une charge virale plasmatique supérieure à 100 000 copies/ml tandis que leur taux de CD4 est généralement inférieur à 200 cellules/mm³, car les malades sont généralement dépistés au stade SIDA de la maladie à l'occasion de survenue de maladies opportunistes telle que la tuberculose, cryptococcose, candidoses.....

Même dans les pays où les multithérapies sont largement diffusées, de trop nombreux patients accèdent aux soins à un stade avancé de l'infection, défini par un taux de lymphocytes CD4 inférieur à 200/mm³ ou un stade Sida lors du premier recours à l'hôpital. L'impact sur la survie d'une prise en charge tardive a été étudié dans la population incluse dans la FHDH entre 1997 et 2002, qui concernait 33,0 % des patients (en 2004, cette proportion reste stable à 34 %).

L'accès au traitement antirétroviral continue à s'élargir rapidement. Dans les pays à revenu faible ou intermédiaire, 42 % des 9,5 millions de personnes qui avaient besoin d'un traitement y avaient effectivement accès en 2008, contre 33 % en 2007. C'est en Afrique subsaharienne, où surviennent les deux tiers des infections à VIH, que l'on a constaté les plus grands progrès.(21) Dans notre cohorte 216 malades parmi les 310 nouveaux cas ont été mis sous traitement soit 69,6% de la cohorte.

L'étude publiée dans le Lancet par G Chene *et al.* regroupant les données provenant de 13 cohortes Européennes et Américaines, a bien montré le rôle pronostic de la réponse à une première trithérapie sur la progression clinique. Six mois après l'initiation du traitement, le taux de CD4 et la valeur de l'ARN VIH plasmatique étaient fortement associés à l'évolution clinique. (Chene *et al.*, 2008)

Dans nos résultats, nous constatons que 68% des malades ont une charge virale initiale supérieure à 100 000 copies/lm, reflétant un stade avancé de la maladie souvent à l'occasion de survenue de maladies opportunistes. Malgré les récents progrès, les services de traitement sont encore loin de répondre aux besoins et la crise économique mondiale a remis en question leur pérennité. Chez de nombreux patients, le diagnostic est posé tardivement, alors que la maladie a déjà progressé, ce qui entraîne un retard dans l'instauration du traitement antirétroviral et de forts taux de mortalité au cours de la première année. (22)

Le prix des antirétroviraux les plus couramment utilisés a très nettement baissé ces dernières années, ce qui a permis de rendre le traitement plus accessible. Cependant, si le prix des traitements de première intention a baissé de 10 % à 40 % entre 2006 et 2008, les traitements de deuxième intention restent onéreux.(22) Ce qui explique le fait que les médecins prescrivent d'avantage d'ARV de première ligne (58,79% des malades de notre cohorte) que d'ARV de deuxième ligne (41,2% des malades de notre cohorte).

Les deux-tiers des personnes infectées dans le monde vivent en Afrique subsaharienne. En Algérie, Tamanrasset est une région à forte prévalence du VIH/sida (9,1%), c'est aussi un centre de transit des migrants clandestins étant une plaque tournante entre l'Afrique du nord et l'Afrique sub saharienne elle connaît une forte mobilité-migration. L'interaction entre la population autochtone et la population dite « passerelle » (clandestins, routiers...), joue probablement un rôle déterminant dans la propagation de l'infection à VIH. D'où l'intérêt d'une surveillance plus étroite concernant la migration clandestine.

Les ruptures de stocks de médicaments et des réactifs sont fréquentes et freinent la qualité de la prise en charge médicale, le suivi biologique et immuno-virologique de personnes vivantes avec le VIH en indication thérapeutique. Ces ruptures risquent d'accroître les risques d'échecs et d'échappement thérapeutiques dont les conséquences individuelles de santé publique sont majeures. Ceci pourrait être un clin d'œil aux responsables de la santé pour un meilleur plan d'approvisionnement continu en réactifs.

Au cours du suivi, nous avons 79,63% de malades en succès virologique et 20,37% de malades en échecs virologiques. A un mois de traitement antirétroviral, nous remarquons que la plupart des malades répondent très bien au traitement dans 91.2% des cas d'évolution favorable où la charge virale devient soit indétectable (62.03%) ou diminue de plus d'un log (29.16%), contre 8.79% d'évolution défavorable où la charge virale soit augmente soit ne diminue pas de plus d'un demi log.

Nos résultats, appuyés par les tests statistiques démontrent qu'il y a une homogénéité de la réponse entre deux régimes antirétroviraux à un mois de traitement. En effet, plusieurs études ont montré que l'association 2 IN + 1 INN a une efficacité similaire à l'association de 2 IN + 1 IP. les INN ne sont pas actifs sur les souches de VIH-2 et sur les souches de VIH-1 du groupe O. (VAN LETH *et al.*, 2004) L'éfavirenz (molécule de première ligne) a une efficacité comparable à celle de l'indinavir (molécule de deuxième ligne), y compris chez les patients dont la charge virale est supérieur à 100 000 copies/ml (STASZEWSKY *et al.*, 1999). l'éfavirenz est contre indiqué durant la grossesse. La surveillance des transaminases est nécessaire lors de l'initiation d'un traitement contenant de l'éfavirenz (MARTINEZ *et al.*, 2002). La névirapine a une efficacité immunovirologique comparable à celle de l'éfavirenz (VAN *et al.*, 2004). au cours des 18 premières semaines d'un traitement par la névirapine, il est nécessaire de surveiller les transaminases tous les 15 jours en raison de la survenue possible d'une hépatite médicamenteuse parfois grave, exceptionnellement mortelle (VAN *et al.*, 2004). Les anomalies biologiques hépatiques de grade 3 ou 4 sont plus fréquentes lorsque la névérapine est administrée en une prise par jour (NUNEZ *et al.*, 2002). L'initiation simultanée de la névérapine et de l'abacaviar est contre indiquée (WIT *et al.*, 2001)

Plus de 79% sont en succès virologique avec une charge virale au-dessous du seuil de détection. En 2003, environ 80p. 100 des patients suivis lors d'une étude française recevaient un traitement antirétroviral. Plus de 65 p 100 des patients traités sont en succès immuno-virologique avec une charge virale au-dessous du seuil de détection.(BUCHER *et al.*, 2003) Le nombre de combinaisons d'antirétroviraux reçues par les patients a beaucoup augmenté au cours des deux dernières années : un tiers des patients reçoivent 2 IN + 1 IP, un tiers reçoivent 2 IN + INN, un tiers reçoivent avec probablement une diminution récente de cette dernière catégorie. Le suivi des patients "en succès", mais présentant souvent des effets indésirables du traitement et une certaine lassitude vis-à-vis de ces traitements correspond donc à la majorité des patients. Le dialogue entre l'équipe soignante et le patient est un élément essentiel pour favoriser l'adhésion au traitement, élément clé du succès thérapeutique.(CARR *et al.*, 2001). Dans notre cohorte, 69,6% des malades nouvellement dépistés sont traités.

L'échec thérapeutique regroupe des situations très diverses, qu'il s'agisse d'un échec virologique résultant d'une répllication virale persistante sous traitement, d'un échec immunologique avec persistance d'un déficit immunitaire ou d'un échec clinique qui associe habituellement un échec virologique et une détérioration immunitaire. (WEGNER *et al.*, 2004)

Nous constatons que les malades sous ARV de deuxième ligne présentent plus d'échecs virologiques (25,83% sur le total des malades sous ARV de deuxième intention) que les malades sous ARV de première ligne (16,53% sur le total des malades sous ARV de première intention).

Les malades dont la charge virale initiale est faible (<100 000 copies/ml) présentent moins d'échecs (avec une moyenne de <4% d'échecs) que les malades dont la charge virale initiale est forte > 100 000 copies/ml (avec une moyenne >5% d'échecs) d'où l'importance de la précocité du traitement.

Les malades qui évoluent favorablement à un mois de traitement présentent moins d'échecs (34,93% du total des malades qui ont bien évolué) que ceux qui évoluent défavorablement à un mois de traitement (68,42% du total des malades qui ont évolué défavorablement) ce qui plaide encore en faveur d'une mise sous traitement précoce.

L'échec thérapeutique n'est pas une situation inéluctable. C'est un processus progressif qui doit être prévenu à chaque étape de la thérapeutique, en particulier aux phases initiales où des solutions sont toujours possibles. (MOLINA *et al.* 2000). Outre, la résistance aux antirétroviraux est liée à la sélection de quasi-espèces virales comportant des mutations dans les gènes de transcriptase inverse ou de la protéase lorsque la réplication virale persiste en présence de l'antirétroviral. Le risque de sélectionner des mutations de résistance diffère selon les ARV, même à l'intérieur d'une même classe. (BARREIRO *et al.*, 2000).

En Algérie, une étude a montré pour la première fois que des mutations aux INTI et les IP peuvent être observées chez les patients non traités dans ce pays où la diversité du VIH est élevée. (Bouzeghoub *et al.*, 2008). Chez les patients ayant une infection chronique, et naïfs de tout traitement antirétroviral, la prévalence globale de virus portant au moins une mutation de résistance a été évaluée en 2001 dans l'étude ODYSSEE, selon la définition de l'IAS-USA était de 6 %. (DESCAMPS *et al.*, 2005). Dans l'étude CASCADE, regroupant les résultats de 11 cohortes de patients infectés depuis moins de 18 mois, la fréquence de virus résistant est de 10.3 % (Masquelier *et al.*, 2005)

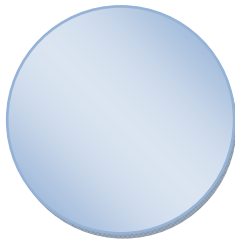
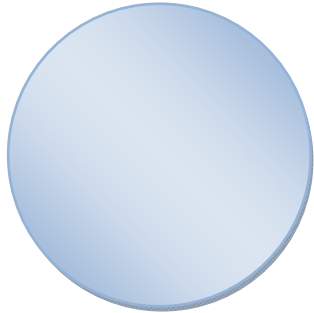
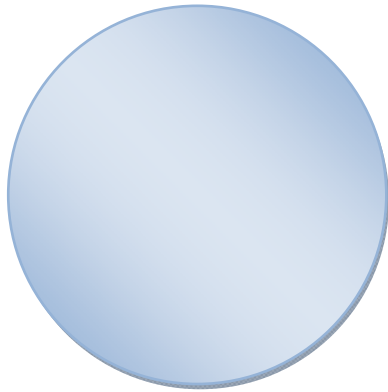
Une étude a démontré pour la première fois que le VIH-1 possède des mutations de résistance à toutes les classes de médicaments antirétroviraux disponibles en Algérie (INTI, INNTI, IP) chez les patients traités et en échec (Bouzeghoub *et al.*, 2008). L'étude multicentrique ANRS Multivir a évalué la prévalence de la résistance chez les patients traités par ARV en 2004 et avec une charge virale détectable. La résistance à au moins un ARV était trouvée chez 88 % des patients. (ZACCARELLI *et al.*, 2005)

Lors d'une étude effectuées sur des sujets infectés recrutés dans diverses régions géographiques de l'Algérie, différents gènes de souches VIH-1 ont été séquencés selon leur caractéristiques moléculaires, ainsi des arbres phylogénétiques ont été construits. Le sous-type B représente 56% des échantillons étudiés et est donc le sous-type prédominant, en particulier dans la partie nord du pays, mais il ya une grande diversité de virus, y compris les recombinants CRF02_AG, CRF06_cpx, CRF02/CRF06 et différents sous types recombinants inter-CRF. La prévalence des virus non-B est en augmentation dans la partie sud de l'Algérie. (Bouzeghoub *et al.*, 2006)

Lors d'une étude française, la fréquence de virus résistant à au moins un antirétroviral était de 12.3 % (40/323). Cette fréquence globale est stable au cours du temps depuis 1996 puisqu'elle était de 9 % pour la période 1996-1998, de 10 % en 1999-2000 et de 12 % en 2001-2002 (DESCAMPS *et al.*, 2005). Cette fréquence est comparable à celle décrite dans l'étude collaborative CATCH qui regroupe les résultats de 19 pays européens. La fréquence de transmission de virus résistant à au moins un antirétroviral de 2 ou 3 classes est stable également, 3 % en 2003-2004, 2 % en 2001-2002 et 4.8 % en 1999-2000. La fréquence de virus résistant aux INTIs est de 6 %, aux INNTIs de 5.9 % et aux IPs de 3.4%. Aucune différence de fréquence de virus résistant n'a été retrouvée selon le groupe à risque. Par contre, nous notons une augmentation significative de la transmission de virus résistant de sous-type non-B, 20 % en 2003-2004, 11 % en 2001-2002 et 0% en 1999-2000 ($p=0.05$).

De ce fait, en 2003-2004, la fréquence de virus résistant est comparable chez les patients infectés par des virus de sous-type B (14.5 %) par rapport aux patients infectés par des virus de sous-types non-B (9.4 %), $p=0.24$.

CONCLUSION



L'Algérie a engagé la lutte contre les IST/VIH/SIDA depuis plus de vingt ans. Elle s'est inscrite dans le processus de la planification stratégique avec l'appui de l'ONUSIDA. Celui-ci s'est déjà traduit par l'élaboration de la mise en œuvre de différents plans nationaux stratégiques.

La prise en charge thérapeutique antirétrovirale et le pronostic de l'infection VIH/Sida ont été bouleversées par la mise à disposition des antirétroviraux (ARV) et leur accès universel et gratuit depuis 1998 au niveau des Centres De Référence de prise en charge de l'infection VIH (CDR) que compte le pays, l'élaboration périodiquement actualisée de recommandations thérapeutiques consensuelles et la mise en place graduelle d'un suivi biologique et viro-immunologique.(rapport ministériel 2006)

En 2007, des résultats probants ont été obtenus par l'Algérie en matière de riposte nationale face au VIH/Sida. Toutefois, un certain nombre de défis stratégiques demeurent posés. Au nombre de ceux-ci figurent le ciblage insuffisant des zones et des groupes à risque élevé (homosexuels, utilisateurs de drogues injectables, migrants...) et les performances encore limitées en termes d'utilisation des services de dépistages (CDV) et de PTME. Des solutions existent, mais elles requièrent l'engagement de toutes les parties prenantes de la réponse nationale, et un appui conséquent – technique et financier – des partenaires au développement.

Notre étude s'est étalée sur trois années consécutives (2006, 2007 et 2008) et a porté sur une cohorte comprenant 216 patients, nouveaux cas dépistés et suivis au niveau des différents centres et services de l'EHS El Hadi Flici.

La répartition de cette cohorte selon le sexe est équitable avec un sexe ration de 1,29 en faveur du sexe masculin. La tranche d'âge la plus touchée par le Sida est celle de 25-45 ans avec un taux de 61,5%, c'est la tranche sexuellement active et la plus touchée par le fléau de la drogue. 68% des malades sont dépistés à un stade avancé de la maladie avec une charge virale initiale supérieure à 100 000 copies/ml.

Les traitements antirétroviraux ont permis d'obtenir une réduction spectaculaire de la morbidité et de la mortalité de l'infection par le VIH, la transformant en une infection chronique. En effet, à un mois de traitement, 91,2% des malades répondent favorablement au traitement. Cependant, les équipes soignantes et les patients ne doivent pas oublier que l'infection par le VIH reste potentiellement létale et nécessite un traitement continu au long cours pour obtenir un contrôle virologique et immunologique.

Les traitements exposent à de nombreuses difficultés : risque d'émergence de résistance aux antirétroviraux, effets indésirables fréquents et d'intensité variable, toxicité au long cours contraintes horaires et alimentaires, entravant la vie quotidienne.

Par ailleurs, sans remettre en cause les bénéfices des multi-thérapies antirétrovirales, le soutien à l'observance est encore limité en témoignent le pourcentage à l'échelon national des perdus de vue (13,9% en 2007) et le nombre d'échecs virologiques. Notre cohorte présente un taux d'échecs virologique à 20,37% avec une prédominance d'échecs sous régime antirétroviral de deuxième ligne (25,84% des malades sous ce régime) par rapport au traitement de première ligne (16,53% des malades sous ce régime)

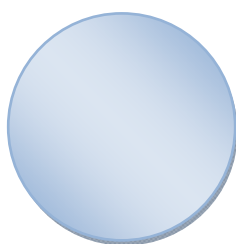
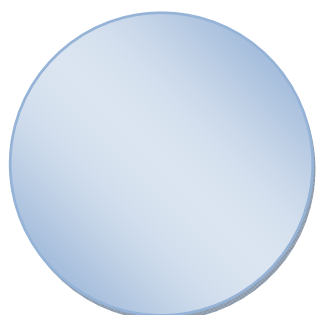
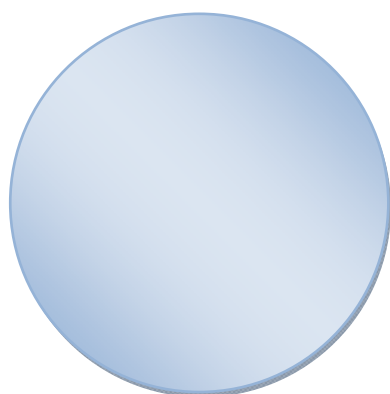
Le pourcentage d'échecs est moins important chez les malades à évolution favorable à un mois de traitement avec un taux de 34,93% contre un taux de 68,42% pour les malades à évolution défavorable à un mois de traitement. La réponse au traitement antirétroviral est moins bonne chez ces patients. Le risque relatif de mortalité chez ces patients est très supérieur à celui des personnes prises en charge plus précocement.

Les ruptures de stocks de médicaments et des réactifs sont fréquentes et freinent la qualité de la prise en charge médicale et le suivi biologique et immuno-virologique de personnes vivantes avec le VIH en indication thérapeutique. Ces ruptures risquent d'accroître les risques d'échecs et d'échecs thérapeutiques dont les conséquences individuelles de santé publique sont majeures. Ceci pourrait être un clin d'œil aux responsables de la santé pour un meilleur plan d'approvisionnement continu en réactifs.

Nos résultats appuyés par l'étude statistique confirment l'importance d'un dépistage et d'une mise sous traitement précoces, ainsi que la nécessité d'aide à l'observance au traitement.

Notre objectif est de mettre en place la mesure de la résistance aux antirétroviraux afin de déterminer les génotypes responsables des échecs virologiques que traduit l'augmentation des charges virales parallèlement à la diminution du taux de CD4+ des malades sous traitement, ainsi que les facteurs favorisant ces échecs.

BIBLIOGRAPHIE



BARREIRO. P., SORIANO. V., BLANCO. F., *et al.*, Risks and benefits of replacing protease inhibitors by nevirapine in HIV-infected subjects under long-term successful triple combination therapy. AIDS, 2000, 14 : 807-812.

Bartlett. J., et Richard. M., D'après l'article de pour la science N°251 "l'amélioration des traitements du SIDA" 1998.

Bouzeghoub. S., Jauvin. V., Recordon-Pinson. P., Garrigue. I., Amrane. A., Belabbes. E., Fleury. H., High diversity of HIV type 1 in Algeria Aids research and Human Retroviruses. 2006.

Bouzeghoub. S., Jauvin. V., Recordon-Pinson. P., Schrive. M H., Jeannot. A C., Amrane. A., Masquelier. B., Belabbes. E., Fleury., First observation of HIV type 1 drug resistance mutations in Algeria. 2008.

BUCHER. HC., KOFLER. A., NUESCH. R., *et al.* Meta-analysis of randomized controlled trials of simplified versus continued protease inhibitor-based antiretroviral therapy in HIV-1 infected patients. AIDS, 2003, 17 : 2451-2459.

CARR. A., HUDSON. J., CHUAH. J., *et al.* HIV protease inhibitor substitution in patients with lipodystrophy : a randomized, controlled, open-label, multicentre study. AIDS, 2001, 15 : 1811-1822

CHENE. G., Quand commencer les traitements antiretroviraux ? . 2° Forum de recherches fondamentales et cliniques sur le VIH. 2008.

Chene G, Sterne JA, May M et al. Prognostic importance of initial response in HIV-1 infected patients starting potent antiretroviral therapy : analysis of prospective studies. Lancet. 2003 ;362:679-86.

DABIS. F., Questions clés de la recherche dans les pays en développement en 2008. . 2° Forum de recherches fondamentales et cliniques sur le VIH. 2008.

DELPHIN. N., Le génotypage de résistance du VIH, Revue française des laboratoires (RFL), janvier 2004, N°359 : 54.

Descamps D, Chaix ML, André P *et al.* French National sentinel survey of antiretroviral drug resistance in patients with HIV-1 primary infection and in antiretroviral-naïve chronically infected patients in 2001-2002. J Acquir Immune Defic Syndr 2005 ; 38 : 545-552.

Edelman. A., Zolla-Pazner. S., AIDS : a syndrome of immune dysregulation, dysfunction and deficiency. FASEB J. 3;1999:22-30.

FARES., MOKHTARI., GOURARI., CHERIET., SEDJAL. , MAKHLOUF., AOUREG., CE RBAH., ALIOUA., HARZAOUI., KHODJA., MOHAMMEDI. Rapport de l'enquête sur la surveillance du VIH et de la Syphilis de 2007. Direction de la prévention. Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière

Gallo.R. C., et Montagnier. 2003. The discovery of HIV as the cause of AIDS. N Engl J Med 349:2283-5. From the center for disease control and prevention./ serious adverse events attributed to nevirapine regimens for postexposure prophylaxis after HIV exposure-worldwide, 1997-2000. JAMA, 2001,285:402-403.

GATHE. J., Kohlbrenner. VM., Pierone. G., *et al.*, Tipranavir/Ritonavir demonstrates potent efficacy in multiple protease inhibitor experienced patients :

JOHN. M., JAMES. I., Mc KINNON. E., *et al.*, A randomised, controlled, open label study of revisi/or a protease inhibitor to zidovudine/lamivudine/abacavir to prevent or revers/abacavir to prevent or reverse lipoatrophy : 48 week data. 9th CROI, Seattle, 2002, abstract 700

MARTINEZ. E., BLANCO. JL., ARNAIZ . JA., *et al.* Hepatotoxicity in HIV-1 infected patients receiving nevirapine-containing antiretroviral therapy. AIDS, 2002, 15 : 1261-1268.

Masquelier B, Bhaskaran K, Pillay D, et al. Prevalence of transmitted HIV-1 drug resistance and the role of resistance algorithms : data from seroconverters in the CASCADE collaboration from 1987 to 2003. J Acquir Immune Defic Syndr. 2005 ;40:505-11.

MOLINA. JM., FERCHAL. F., JOURNOT. V., Impact of switching from human immunodeficiency type 1 protease inhibitor to efavirenz in sucefully treated adults. Clil infection Dis, 2000, 31 : 12166-1268

NEBBIA G, BOOTH C, SMITH C et al. The reproductibility and long-term impact of viral load blips on virological and immunological outcomes of first-line HAART. 10th European AIDS Conference (EACS), Dublin, 2005, abstract n° PS3/5.

NETTLES RE, KIEFFER TL, KWON P et al. Intermittent HIV-1 viremia (Blips) and drug resistance in patients receiving HAART. JAMA, 2005, 293 : 817-829.

NUNEZ. M., SORIANO. V., MARTIN-CARBONERO. L., *et al.* SENC (Spanish Efavirenz vs Nevirapine Comparaison) trial : a randomized, open-label study in HIV-infected naïve individuals. HIV CLIN Trials, 2002, 3 : 186-194.

Raffi. F., d'après la lettre d'infectiologie : « Actualités sur le VIH » Mars 1999.

Rapport ministériel de la Déclaration d'engagement de la Session extraordinaire de l'Assemblée générale des Nations Unies sur le VIH/Sida (UNGASS, 2001) Janvier 2008.

Ratner, L., W. Haseltine, R. Patarca, K. J. Livak, B. Starcich, S. F. Josephs, E. R. Doran, J. A. Rafalski, E. A. Whitehorn, K. Baumeister, and et al. 1985. Complete nucleotide sequence of the AIDS virus, HTLV-III. Nature 313:277-84.

Rothlein, R., T. K. Kishimoto, and E. Mainolfi. 1994. Cross-linking of ICAM-1 induces co-signaling of an oxidative burst from mononuclear leukocytes. J Immunol 152:2488-95.

Schnittman S, Psallidopoulos M, Lane H et al. The reservoir for HIV-1 in human peripheral blood is a T cell that maintains expression of CD4. Science. 245; 1999 : 305-308

STASZEWSKI. S., MORALES-RAMIREZ. J., TASHIMA. KT., *et al.* Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. Study 006 Team. N Engl J Med, 1999, 341 : 1865-1873.

VAN LETH. F., ANDREWS. S., GRINSZTJEN. B., *et al.* Virologique failure in antiretroviral therapy naïve patients is only determined by extreme low values of CD4 cells or high values of HIV-1 RNA concentration, not by choice of treatment with nevirapine or efavirenz. 11th CROI, San Francisco, 2004, abstract 550.

VAN LETH. F., PHANUPHAK. . P., RUXRUNGTHAM. K., *et al.* Comparaison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine : a randomized open-label trial, the 2NN Study. Lancet, 2004

WEGNER. SQ., WALLACE. MR., ARONSON. NE., *et al.*, long term efficacy of routine access to antiretroviral resistance in HIV 1 infected patients : results of the clinical efficacy of resistance testing trial. CID, 2004, 38 : 723-730.

Willey, R. L., R. A. Rutledge, S. Dias, T. Folks, T. Theodore, C. E. Buckler, and M. A. Martin. 1986. Identification of conserved and divergent domains within the envelope gene of the acquired immunodeficiency syndrome retrovirus. Proc Natl Acad Sci U S A 83:5038-42.

William. H., d'après l'article de pour la science N° 291 « les nouveaux antirétroviraux » 2002.

WIT. FW., WOOD. R., HORBAN. A., *et al.* Prednisolone does not prevent hypersensitivity reactions in antiretroviral drug regimens containing abacavir with or without nevirapine. AIDS 2001, 15 : 2423-2429

WOOD. E., HOGG. RS., YIP. B *et al.* effect of medication adherence on survival of HIV infected adults who start highly active antiretroviral therapy when the CD4 cell count is 0.2 to 0.35 Ann. Intern Med, 2003, 139 : 810-816.

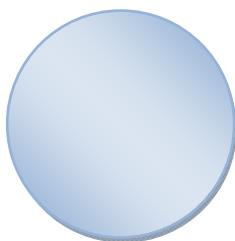
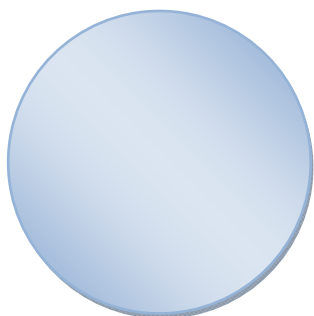
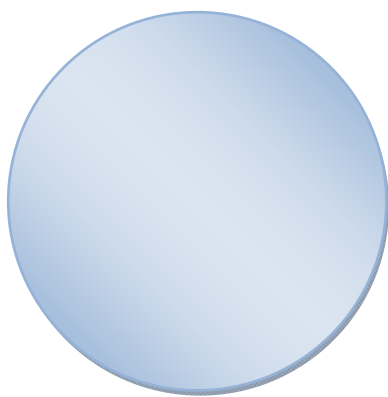
Zaccarelli M, Tozzi V, Lorenzini P, et al Multiple drug class-wide resistance associated with poorer survival after treatment failure in a cohort of HIV-infected patients. AIDS 2005 ; 19 : 1081-1089.

ANONYMES :

- (1) http://www.who.int/topics/millennium_development_goals/diseases/fr/
- (2) [http--www3_chu-rouen_fr-NR-rdonlyres-2E40FA0B-334C-4FE5-9580-AC00DA752A80-0-chepatiteB_gif.htm](http://www3.chu-rouen.fr/NR-rdonlyres-2E40FA0B-334C-4FE5-9580-AC00DA752A80-0-chepatiteB_gif.htm) dernière mise à jour 19/05/2006
- (3) <http://www.chups.jussieu.fr/polys/biochimie/BMbioch/POLY.TDM.html>
- (4) <http://www.inrp.fr/Accessbioticimmunohtmlgenvih.htm>
- (5) <http://anne.decoستر.free.fr/d1viro/vretrov0.html>
- (6) [http--perso_orange_fr-sedlouviers-confetextes-sida13_jpg.mht](http://perso.orange.fr/sedlouviers-confetextes-sida13_jpg.mht)
- (7) D'après l'article de pour la science N° 291 (janvier 2002) "Les nouveaux intiviraux" William Haseltine.
- (8) <http://www.multimania.com/microbio/virologie/monographie/hiv/sida.html>
- (9) Guide national de prise en charge thérapeutique de l'infection VIH/SIDA et des infections opportunistes de l'adulte et de l'enfant. Février 2006.
- (10) D'après l'article de pour la science N° 251 (septembre 1998) "L'amélioration des traitements du SIDA" . John Bartlett et Richard Moore
- (11) www.medicalforum.ch/pdf/pdf_f/2001/2001-24/2001-24-393.PDF
- (12) http://www.pasteur.fr/recherche/unites/reac/resume_rem.html
- (13) [http--www3_chu-rouen_fr-NR-rdonlyres-B0035ABC-E621-4990-8993-984F15EFC3BF-0-cisih_virus_jpg.mht](http://www3.chu-rouen.fr/NR-rdonlyres-B0035ABC-E621-4990-8993-984F15EFC3BF-0-cisih_virus_jpg.mht)
- (14) www.unige.ch/science/biologie/public/pif/chapitre/Sida.pdf
- (15) D'après le Manuel de l'automate COBAS AMPLICOR HIVHIV-1 MONITOR Test version1 ; 5 HIM Protocol standard.
- (16) D'après le Manuel de l'automate COBAS AMPLICOR HIVHIV-1 MONITOR Diagnostic 2003.
- (17) <http://membres.lycos.fr/microbio/virologie.html>.
- (18) (<http://www.ifr87.cnrs-gif.fr/pbc/equipement/cytometre.html>)
- (19) (<http://www.pasteur.fr/ip/easysite/go/cytometrie> en flux)
- (20) Ministère de la Santé de la Population et de la Réforme Hospitalière. Plan national stratégique de lutte contre les IST/SIDA : 2002 – 2006.

- (21) Ministère de la Santé de la Population et de la Réforme Hospitalière Rapport de la consultation nationale pour l'accès universel à la prévention, aux traitements, aux soins et à l'appui psychosocial pour tous d'ici à 20190. Avril 2006
- (22) <http://www.who.int/hiv/pub/2009progressreport/fr/index.html>
- (23) D'après le manuel d'utilisation SYSTEME FASCOUNT. FACSount Controls/FACSount Reagents.

ANNEXES



ANNEXE 1 :

Matériel nécessaire par secteur :

1. *Au secteur 1,*

- ❖ Le kit Amplicor d'amplification, correspondant à une solution tamponnée à la bicine, renferme <25% de glycérol, <0.001% de dATP, dCTP, dGTP, dUTP (ces bases sont en excès),
- ❖ L'amorce antisens biotinylée
- ❖ <0.01% rTth DNA polymérase, <0.01% d'Ampérase et 0.05% d'azide de sodium.
- ❖ une pipette à déplacement positif dédiée HCV, secteur 1. Le plateau d'amplification est conservé à 4°C avec les barrettes de bouchons pendant la préparation des échantillons.(22)

Au secteur 2,

Le kit Amplicor de préparation des échantillons. Ce kit contient :

- un réactif de lyse Amplicor
- un diluant d'échantillon Amplicor
- un plasma négatif (humain)
- un témoin positif Amplicor; il s'agit d'un ARN transcrit non infectieux, présentant des séquences oligonucléotidiques
- un témoin négatif Amplicor, contenant de l'ARN
- le standard interne Amplicor

Matériel indispensable mais non fourni

- tubes d'extraction strardset cramptonnés.
- portoire pour tubes d'extraction.
- embouts jaunes avec filtre à déplacement positifs (200µl)
- embouts bleus avec filtre à déplacement positifs (1000µl)
- l'isopropanol,
- l'éthanol ;
- un vortex.
- des pompettes jetables.
- la microcentrifugeuse tournant à 13000g
- le bain-marie à sec, chauffant jusqu'à 100°C,
- une pipette de 50 µL, servant seulement aux prélèvements du témoin positif,
- une pipette de 10 à 200 µL, avec laquelle des cônes anti-aérosols sont utilisés,
- et une pipette de 100 à 1000 µL.

ANNEXE 2 :

EXTRACTION DU MATERIEL GENETIQUE (secteur2) :

** Le réactif de lyse (HIV LYS) peut contenir des précipités qui doivent être dissous avant utilisation à 25-37°C (<30 min) .*

1 - Préparer le réactif de lyse en ajoutant 100 µl de standard de quantification (HIV-1 MONITOR QS), préalablement passé au vortex, au contenu du flacon du réactif de lyse. Passer au vortex.

** Stable 4 h à température ambiante*

2 - Etiqueter pour chaque échantillon clinique et témoin un tube Sarstedt de 2,0 ml. Placer une marque d'orientation sur chaque tube.

3 - Déposer 600 µL de réactif de lyse reconstitué, dans chacun des tubes Sarstedt étiquetés.

4 - Dans chacun des tubes Sarstedt destinés aux témoins, ajouter 200 µL de Plasma Négatif Humain (NHP).

** Passer au vortex immédiatement.*

5 - Ajouter 50 µL de témoin négatif HIV-1 (-)C, 50 µl de témoin faiblement positif HIV-1 L(+)C, et 50 µl de témoin fortement positif HIV-1 H(+)C, préalablement passés au vortex, dans les tubes correspondants. Passer au vortex.

6 - Ajouter 200 µL de chaque échantillon clinique, préalablement passés au vortex, dans les tubes correspondants, contenant le réactif de lyse. Passer au vortex.

7 - Incuber les tubes à température ambiante pendant 10min. Passer au vortex.

8 - Ajouter 800 µL d'isopropanol dans chaque tube. Passer au vortex.

9 - Centrifuger les tubes entre 13.000 et 16.000xg, pendant

15 min et à température ambiante, en plaçant la marque d'orientation vers l'extérieur.

** Préparer de l'Ethanol à 70% en mélangeant*

14 ml d'Ethanol à 100% et 6ml d'eau distillée

10 - Enlever avec précaution le surnageant, en utilisant une pipette de transfert à embout très fin. Eviter de disperser le culot.

11 - Ajouter 1,0 mL d'Ethanol à 70% dans chaque tube et passer au vortex.

12 - Centrifuger à nouveau les tubes entre 13.000 et 16.000x g, pendant 5 min et à température ambiante, en plaçant toujours la marque d'orientation vers l'extérieur.

13 - Enlever avec précaution le surnageant, en utilisant une pipette de transfert à embout très fin. Eviter de disperser le culot.

14 - Ajouter 400 µl de diluant (HIV-1 Dil) dans chaque tube.

15 - Resuspendre le culot en passant au vortex pendant 10 secondes.

** Conservation: 2h à température ambiante ou à -20°C jusqu'à 1 semaine.*

16 - Ajouter 50 µL de chaque témoin et 50 µL de chaque échantillon clinique extrait dans les tubes d'amplification correspondants contenant le Master Mix.

** Ne pas transférer de précipité.*

** L'amplification doit commencer dans les 45 min suivant l'introduction des échantillons cliniques et des témoins dans les tubes d'amplification contenant le Master Mix.*

ANNEXE 3 :

PREPARATION DU MASTER MIX (secteur 1)

1 – Déterminer le nombre de couronnes (A-ring) nécessaires. Placer les sur leur support (A-ring Holder).

2 – Préparer le Master Mix en ajoutant 100 µl de la Solution de Manganèse (Mn 2+), passée au vortex au préalable, au contenu d'un flacon de Master Mix HIV MONITOR.

Retourner 10 à 15 fois pour bien homogénéiser.

** Attention ne pas passer au vortex le Master Mix.*

3 – Déposer 50 µl de Master Mix reconstitué dans chaque tube d'amplification, en utilisant une micropipette avec embout à filtre. Ne pas fermer les tubes d'amplification.

4 – Placer les couronnes dans la pochette en plastique et refermer hermétiquement.

5 – Conserver à 2-8 °C.

** Stable 4 h à 2-8 °C*

ANNEXE 4 :

ZONE POST-PCR

- 1 - Ouvrir le Logiciel Amplilink,
- 2 - Mettre vos initiales sur le carré User ID : exemple AA puis ok,
- 3 - Allumer le Cobas Amplicor attendre le mode Standby,
- 4 - Effectuer la maintenance journalière
- 5 - Cliquer sur Status.
- 6 - Cliquer sur Analyser,
- 7 - Cliquer sur Order:
 - *Identifier la couronne en cliquant sur + et en notant le ID A-ring
 - *déterminer les Contrôles en changeant S par C en appuyant sur la barre espace
 - *Introduire les Sample ID Identification des Echantillons et Contrôles
 - *Transporter le test sur position test1 en cliquant sur le test choisi et en le transportant sur le carré1 du test1
 - *Déplacer le curseur pour commander les tests pour les tubes suivants en appuyant sur la barre d'espace
 - *Dans le cas des tests quantitatifs noter - devant Contrôle Négatif + devant le Contrôle faiblement positif et # devant le contrôle fortement positif.
 - *puis cliquer sur save.

- 8 - Charger la couronne sur TCA ou TCB pour amplification et détection
ou DP1 ou DP2 pour une détection en mode parallèle,
Double cliquer sur le thermocycleur de votre choix et noter le code de la couronne
puis ok
- N.B. Si les positions sont occupées vider les en double cliquant et puis remove

- 9 - cliquer sur cassette et charger vos portoirs génériques et spécifiques
 - *Double cliquer sur le numéro de portoir générique et noter le numéro puis ok
 - *Double cliquer sur les cassettes et noter le code puis ok selon leurs positions sur le portoir
 - *Double cliquer sur le numéro de portoir spécifique et noter le numéro puis ok
 - *Double cliquer sur les cassettes et noter le code puis ok selon leurs positions sur le portoir
- N.B. Si les positions sont occupées vider les en double cliquant et puis remove

- 10 charger les D-cups, la A-rings et les portoirs génériques et spécifiques et cliquer sur START.
- 11

Ne quitter le Cobas Amplicor que si le Load CheCk passed.

ANNEXE 5 :

TECHNIQUE DE LA CYTOMETRIE EN FLUX Pour diagnostic in vitro

FASCOUNT CONTROLS : contient des tubes contrôles de billes dans une solution tampon répartis en 4 niveaux de concentration (niveau zéro, faible, moyen et fort), en quantité suffisante pour 20 tests.

FASCOUNT REAGENTS : suffisant pour 50 tests :

- CD4/CD8/CD3 Reagents : contient 50 paires de tubes de réactifs avec billes et anticorps monoclonaux conjugués CD4/CD3 et CD8/CD3 dans une solution tampon.
- Fixative solution : 2 flacons de 5 ml chacun de solution de fixation, contenant du formaldéhyde à 5% dans une solution tampon PBS
- FASCOUNT CAPS : 220 bouchons pour tubes

Préparation et analyse des contrôles :

L'analyse des contrôles permet de configurer l'appareil et de vérifier la linéarité tout en contrôlant l'état des réactifs. Vous devez analyser des contrôles chaque jour au moment de la mise sous tension de l'appareil, ainsi que chaque fois que vous utilisez un nouveau lot de réactifs. Les données de la dernière analyse de contrôle sont mémorisées sur la disquette protocole jusqu'au contrôle suivant.

Pour faire ces contrôles il faut du sang normal. S'assurer que ce sang satisfait les critères suivants :

Donneur sain

Sang prélevé dans un tube VACUTENER EDTA (liquide) (K3) conservé au maximum pendant 24h à température ambiante (20-25°C)

Préparation des contrôles

Introduire du sang de donneur sain puis une solution de fixation dans des tubes contenant les réactifs CD4 et CD8. Introduire ensuite des microbilles de contrôle avant de tester les tubes sur l'appareil.

NB : les microbilles de contrôle sont conditionnées dans des paires de tubes semblables aux paires de tubes de réactifs.

Mettre le tube contenant le sang de donneur sain et deux paires de tubes de réactifs dans le poste de travail.

1. Identifier les deux paires de tubes des réactifs comme suit :

- Paire n° 1 : Inscrire : *Zéro* sur la languette du tube CD4 (bouchon vert)
 Inscrire : *Faible* sur la languette du tube CD8 (bouchon transparent)
- Paire n°2 : Inscrire : *Moyen* sur la languette du tube CD4 (bouchon vert)
 Inscrire : *Fort* sur la languette du tube CD8 (bouchon transparent)

2. Agiter les paires de tubes au vortex, bouchons en bas, pendant 5 secondes. La vitesse de rotation doit être moyenne.

3. Agiter les paires de tubes au vortex, bouchons en haut, pendant 5 secondes.

4. ouvrir les tubes de réactifs avec la station de perçage.

Faire glisser la paire de tubes, bouchons en haut, dans la station de perçage. Lorsque la paire de tubes est bien en place, abaisser le levier pour ouvrir les tubes. Relâcher le levier pour qu'il revienne à sa position d'origine. Amener la paire de tubes au poste de travail, en les tenant bien droits. Fermer le poste de travail pour mettre les réactifs à l'abri de la lumière.

5. Mélanger le sang total normal en retournant le tube cinq fois sur lui-même.

6. Introduire à la pipette 50 µl de sang total de donneur sain dans chacun des quatre tubes de réactifs. Changer de pointe pour chaque tube.

7. Boucher les tubes et les agiter au Vortex, bouchons en haut, pendant 5 secondes.

8. Incuber les tubes pendant 60-120 minutes à température ambiante (20-25°C). Mettre les paires de tubes dans le poste de travail et fermer le couvercle pour que les réactifs soient à l'abri de la lumière.

9. Enlever les bouchons et introduire à la pipette 50 µl de solution de fixation dans chacun des quatre tubes de réactifs. Changer de pointe pour chaque tube.

10. Reboucher les tubes de réactifs avec de nouveaux bouchons, et les agiter au Vortex, bouchons en haut, pendant 5 secondes.

11. Incuber les paires de tubes de réactifs pendant au moins 30 minutes à température ambiante (20-25°C).

Mettre les paires de tubes dans le poste de travail et fermer le couvercle pour que les réactifs soient à l'abri de la lumière. On peut conserver les échantillons marqués pendant 24 heures avant d'ajouter les microbilles de contrôle.

12. Prendre une paire de tubes de microbilles de contrôle Zero/Low (Zéro/Faible) et une paire Medium/High (Moyen/Fort) dans le kit de contrôle et les placer dans la partie « contrôle » du poste de travail.

Ajouter les microbilles de contrôle dans les tubes de réactifs avant de tester les tubes sur l'appareil. Laisser les tubes de réactifs dans le poste de travail jusqu'au moment de l'introduction des microbilles de contrôle.

13. enlever les bouchons des tubes de réactifs. Jeter ces bouchons dans un container pour déchets à risques biologiques.

14. Agiter la paire de tubes de microbilles de contrôle Zero/Low (Zéro/Faible) et introduire à la pipette 50 µl de microbilles de contrôle Zéro (bouchon jaune) dans le tube de réactif CD4 sur lequel on a écrit « Zéro » (bouchon vert)

Avant d'ouvrir la paire de tubes de microbilles de contrôle Zéro/faible avec la station de perçage, agiter cette paire au Vortex, bouchons en bas, pendant 5 secondes, puis bouchons en haut, pendant encore 5 secondes. Reboucher les tubes de contrôles après utilisation, et les stocker bouchons en haut. Avant chaque utilisation ultérieure des paires de tubes de microbilles de contrôle, il faudra les agiter au Vortex pendant 5 secondes.

15. Introduire 50 µl de microbilles de contrôle Faible (bouchon rouge) dans le tube de réactif CD8 sur lequel on a écrit « faible » (bouchon transparent)

16. Agiter la paire de tubes de microbilles de contrôle Medium/High (Moyen/Fort) et introduire à la pipette 50 µl de microbilles de contrôle Moyen (bouchon bleu) dans le tube de réactif CD4 sur lequel on a écrit « Moyen » (bouchon vert).

Avant d'ouvrir la paire de tubes de microbilles de contrôle Zéro/faible avec la station de perçage, agiter cette paire au Vortex, bouchons en bas, pendant 5 secondes, puis bouchons en haut, pendant encore 5 secondes. Reboucher les tubes de contrôles après utilisation, et les stocker bouchons en haut. Avant chaque utilisation ultérieure des paires de tubes de microbilles de contrôle, il faudra les agiter au Vortex pendant 5 secondes.

17. Introduire 50 µl de microbilles de contrôle Fort (bouchon mauve) dans le tube de réactifs CD8 sur lequel on a écrit « Fort » (bouchon transparent)

18. Reboucher les tubes de réactifs avec des bouchons neufs.

19. Analyser les tubes sur l'appareil FASCOUNT dans les deux heures qui suivent l'ajout des microbilles de contrôle dans les tubes de réactifs.

Stocker les échantillons à température ambiante dans le poste de travail jusqu'au moment de leur analyse sur l'appareil. Les agiter au Vortex pendant 5 secondes, bouchons en haut, juste avant de lancer l'analyse.

20. Saisie des renseignements concernant les contrôles et les réactifs. Des codes de lots et des numérations spécifiques pour les microbilles sont attribués aux réactifs et aux microbilles de contrôle FASCount. Saisir sur informatique les codes de lots et les numérations des microbilles. Ces renseignements sont mémorisés et ils ne doivent être modifiés entre les différentes analyses que si un nouveau lot de microbilles ou un nouveau lot de réactifs est utilisé.

21. Analyse des contrôles :

Une fois que vous avez saisi les renseignements des contrôles et des réactifs, l'appareil vous demande la première paire de tubes de contrôle.

- Agiter au Vortex la première paire de tubes de réactifs (CD4-Zéro et CD8-Faible), bouchons en haut, pendant 5 secondes.
- Enlever le bouchon du tube CD4-Zéro (vert), et le mettre de côté. Placer la paire de tubes de réactifs dans le porte-échantillon pour mettre le tube CD4-Zéro en position d'analyse.
- Appuyer sur « RUN ». Lorsque l'analyse du tube CD4-Zéro est terminée, le porte-échantillon redescend et le message suivant apparaît : « *Move the CD8-Low tube into position and press the RUN key.* »
- Retirer la paire de tubes de réactifs et reboucher le tube CD4-Zéro. Enlever le bouchon du tube CD8-Faible (transparent) et le mettre de côté. Remettre la paire en place de façon à ce que ce soit le tube CD8-Faible qui soit maintenant en position d'analyse.
- Appuyer sur « RUN ». Lorsque l'analyse du tube CD4-Zéro est terminée, le porte-échantillon redescend et le message suivant apparaît : « *Second pair. Move the CD4-Medium tube into position and press the RUN key.* »
- Reprendre les mêmes étapes pour la deuxième paire de contrôle (CD4-Moyen et CD8-Fort)

22. Impression des résultats du contrôle.

Préparation et analyse des échantillons cliniques

Pour préparer les échantillons cliniques, introduire le sang puis une solution de fixation dans les tubes de réactifs CD4 et CD8.

Mettre le tube de prélèvement et une paire de tubes de réactifs par patient dans le poste de travail.

1. Inscrire le code d'accès du patient et le numéro d'identification du tube de sang sur la languette d'un des deux tubes de réactifs.
2. Agiter la paire de tubes au vortex, bouchons en bas, pendant 5 secondes. La vitesse de rotation du Vortex doit être moyenne.
3. Agiter la paire de tubes au Vortex, bouchons en haut, pendant 5 secondes.
4. Ouvrir les tubes de réactifs avec la station de perçage.
Faire glisser la paire de tubes, bouchons en haut, dans la station de perçage. Lorsque la paire de tubes est bien en place, abaisser le levier pour ouvrir les tubes. Relâcher le levier pour qu'il revienne à sa position d'origine. Amener la paire de tubes au poste de travail, en les tenant bien droits. Fermer le poste de travail pour mettre les réactifs à l'abri de la lumière.
5. Mélanger l'échantillon du sang total en retournant le tube cinq fois sur lui-même.
6. Introduire 50 µl de sang total dans chacun des deux tubes de réactifs. Changer de pointe pour chaque tube.
7. boucher les tubes, et les agiter au Vortex, bouchons en haut, pendant 5 secondes.
8. Incuber les tubes pendant 60-120 minutes à température ambiante (20-25°C). Mettre la paire de tubes dans le poste de travail et fermer le couvercle pour que les réactifs soient à l'abri de la lumière.
9. Enlever les bouchons et introduire 50µl de solution de fixation dans chacun des quatre tubes de réactifs. Changer de pointe pour chaque tube.
10. Reboucher les tubes de réactifs avec de nouveaux bouchons, et les agiter au Vortex, bouchons en haut, pendant 5 secondes.
11. Incuber les paires de tubes de réactifs pendant au moins 30 minutes à température ambiante (20-25°C). Mettre la paire de tubes dans le poste de travail et fermer le couvercle pour que les réactifs soient à l'abri de la lumière.

Tester les tubes sur l'appareil FASCount dans les 24 heures qui suivent la préparation des échantillons. Stocker les échantillons à température ambiante dans le poste de travail jusqu'au moment de leur analyse sur l'appareil. Les agiter au Vortex pendant 5 secondes, bouchons en haut, juste avant de lancer l'analyse.

12. Saisie des renseignements concernant le patient et les réactifs. Il faut entrer un code d'accès par échantillon avant de lancer l'analyse de l'échantillon sur l'appareil FASCount. On saisie se code d'accès juste avant de lancer l'analyse de l'échantillon.
13. Analyse des échantillons cliniques. Une fois les renseignements concernant l'échantillon saisis, l'appareil vous demande le tube CD4.
 - Agiter au Vortex la paire de tubes de réactifs, bouchons en haut, pendant 5 secondes.

- Enlever le bouchon du tube CD4 (vert), et le mettre de côté. Placer la paire de tubes de réactifs dans le porte-échantillon pour mettre le tube CD4 en position d'analyse.
- Appuyer sur « RUN ». Lorsque l'analyse du tube CD4 est terminée, le porte-échantillon redescend et le message suivant apparaît : « *Move the CD8 tube into position and press the RUN key* »
- Retirer la paire de tubes de réactifs et reboucher le tube CD4. Enlever le bouchon du tube CD8 (transparent) et le mettre de côté. Remettre la paire en place de façon à ce que ce soit le tube CD8 qui soit maintenant en position d'analyse.
- Appuyer sur « RUN ». Lorsque l'analyse du tube CD8 est terminée, le porte-échantillon redescend.
- Retirer la paire de tubes de réactifs et reboucher le tube CD8.
Les résultats de l'échantillon clinique sont affichés et imprimés. Jeter les paires de tubes de réactifs dans un conteneur pour déchets à risques biologiques.

Pour analyser l'échantillon suivant, appuyer sur « SAMPLE », saisir le code d'accès et répéter les étapes ci-dessus.

- Impression des résultats de l'échantillon. (23)

Tableau des antirétroviraux

Inhibiteurs analogues nucléosidiques de la transcriptase inverse :

Traitements	Effets indésirables les plus fréquents	Associations contre-indiquées	Recommandations et commentaires
Combivir® (zidovudine+lamivudine) Glaxo Smith Kline 1 comprimé, 2 fois /jour AMM du 18/03/98	<ul style="list-style-type: none"> • Lipoatrophie • Nausées importantes au début qui disparaissent progressivement • Acidose lactique devant être traitée d'urgence (symptômes : essoufflement, fatigue importante et inexplicée, douleurs musculaires, crampes, nausées, vomissements). 	stavudine, ribavirine, zalcitabine, emtricitabine.	<ul style="list-style-type: none"> - Suivi hématologique régulier. - La lamivudine agit aussi contre le VHB, en tenir compte en cas de coinfection, aussi bien à l'initiation qu'à l'arrêt du traitement.
Emtriva® (FTC, lamivudine) Gilead 1 gélule/jour AMM du 24/10/03	<ul style="list-style-type: none"> • Maux de tête, vertiges • Fatigue • Troubles digestifs • Insomnies, cauchemars • Baisse des globules rouges • Risque d'acidose lactique • Hyperglycémie • Neutropénie • Hypertriglycéridémie • Possibilité d'éruption cutanée • Coloration de la paume des mains. 	lamivudine, zalcitabine.	<ul style="list-style-type: none"> - Surveillance de la fonction rénale. - L'emtricitabine agit aussi contre le VHB, en tenir compte en cas de co-infection, aussi bien à l'initiation qu'à l'arrêt du traitement.
Epivir® (3TC, lamivudine) Glaxo Smith Kline 1 comprimé/jour AMM du 08/08/96	<ul style="list-style-type: none"> • Troubles digestifs • Maux de tête • Fatigue. 	zalcitabine, emtricitabine.	<ul style="list-style-type: none"> - La lamivudine agit aussi contre le VHB, en tenir compte en cas de co-infection, aussi bien à l'initiation qu'à l'arrêt du traitement.
Hivid® (ddC/zalcitabine) Laboratoires Roche 1 comprimé, 3 fois/jour	<ul style="list-style-type: none"> • Troubles digestifs • Aphtes • Neuropathies périphériques 	lamivudine, didanosine, stavudine.	<ul style="list-style-type: none"> - Vigilance en cas d'apparition de neuropathies périphériques.

<p>AMM du 18/01/94 arrêt programmé en avril 2006</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Anémie • Thrombopénie (baisse des plaquettes) • Eruption cutanée sévère. 		<ul style="list-style-type: none"> - Risque de pancréatite, surtout en cas de consommation d'alcool.
<p>Kivexa® (abacavir + lamivudine) Glaxo Smith Kline 1 comprimé/jour AMM du 17/09/04</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Fatigue • Troubles digestifs • Risque d'allergie grave surtout les 1^{ers} mois (symptômes : rougeurs cutanées, démangeaisons, fièvre, nausées, vomissements, diarrhées, fatigue, courbatures, malaise général, maux de gorge, toux, sensation d'étouffement) • Risque d'acidose lactique devant être traitée d'urgence (lire <u>Combivir®</u>) • Maux de tête. 	<p>zalcitabine, stavudine, emtricitabine, alcool (éthanol), ne pas débuter le traitement en même temps que <u>névirapine</u>.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - La lamivudine agit aussi contre le VHB, en tenir compte en cas de co-infection. - Non recommandé en cas de grossesse et d'insuffisance hépatique. - En cas d'hypersensibilité même sans éruption cutanée : contacter les urgences avec la notice de la boîte. - En cas d'arrêt du traitement pour hypersensibilité, ne jamais reprendre l'abacavir, risque mortel.
<p>Rétrovir® (AZT/zidovudine) Glaxo Smith Kline 1 comprimé, 2 fois/jour AMM du 13/03/87</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Anémie (baisse des globules rouges) • Leucopénie et neutropénie (baisse des globules blancs dont neutrophiles) • Maux de tête • Fatigue • Suivi des nouveaux-nés pour cytopathies mitochondriales si la mère a reçu AZT+3TC. 	<p>stavudine, ribavirine.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Suivi sanguin pour surveiller l'apparition éventuelle d'anémie ou de neutropénie.
<p>Trizivir® (AZT+ 3TC + abacavir) Glaxo Smith Kline 1 comprimé, 2 fois/jour AMM du 28/10/00</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Allergie grave : hypersensibilité à l'abacavir (lire <u>Ziagen®</u>) pouvant entraîner l'arrêt du traitement • Effets indésirables de zidovudine (lire <u>Rétrovir®</u>), de lamivudine (lire <u>Epivir®</u>) et d'abacavir 	<p>stavudine, alcool, emtricitabine, ribavirine, zalcitabine, ne pas débuter le traitement en même temps que <u>névirapine</u> (lire <u>Ziagen®</u>).</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Voir <u>Ziagen®</u>. - La lamivudine agit aussi contre le VHB, en tenir compte en cas de co-infection, aussi bien à l'initiation qu'à l'arrêt du traitement.

	(lire <u>Ziagen®</u>).		
Videx® (ddI/didanosine) Bristol-Myers Squibb 1 gélule/jour AMM du 05/05/92	<ul style="list-style-type: none"> • Troubles digestifs • Troubles hépatiques et risque de pancréatite aiguë en association avec d4T (arrêt immédiat) • Neuropathies périphériques (fourmillements et diminution de la sensibilité au niveau des pieds et des mains). 	ganciclovir, stavudine, ténofovir, zalcitabine.	<ul style="list-style-type: none"> - Vigilance en cas d'apparition de neuropathies périphériques. - Prendre à jeun strict, et à distance des autres médicaments. - Risque de pancréatite, surtout en cas de consommation d'alcool.
Zerit® (d4T/stavudine) Bristol-Myers Squibb 1 gélule, 2 fois/jour AMM du 08/05/96	<ul style="list-style-type: none"> • Toxicité hépatique et pancréatique • Neuropathies périphériques • Troubles métaboliques : diabète, lipodystrophie, etc. 	didanosine, zidovudine, zalcitabine, doxorubicine.	<ul style="list-style-type: none"> - Vigilance en cas d'apparition de neuropathies périphériques. - Risque de pancréatite, surtout en cas de consommation d'alcool. - Risque majoré de lipodystrophie.
Ziagen® (ABC/abacavir) Glaxo Smith Kline 1 comprimé, 2 fois/jour AMM du 08/07/99	<ul style="list-style-type: none"> • Fatigue • Troubles digestifs • Risque d'allergie grave surtout les 1^{ers} mois (symptômes : rougeurs cutanées, démangeaisons, fièvre, nausées, vomissements, diarrhées, fatigue, courbatures, malaise général, maux de gorge, toux, sensation d'étouffement) • Risque d'acidose lactique devant être traitée d'urgence (lire <u>Combivir®</u>). 	alcool (éthanol), ne pas débuter le traitement en même temps que <u>névirapine</u> .	<ul style="list-style-type: none"> - Non recommandé chez la femme enceinte, et en cas d'insuffisance hépatique. - En cas d'hypersensibilité même sans éruption cutanée, contacter le médecin ou les urgences avec l'avertissement fourni dans la boîte. - En cas d'arrêt du traitement pour hypersensibilité, ne jamais reprendre l'abacavir, risque mortel.

Inhibiteurs de protéases :

Traitements	Effets indésirables les plus fréquents	Associations contre-indiquées	Recommandations et commentaires
Agénérase® (APV/amprénavir) Glaxo Smith Kline 8 capsules, 2 fois/jour AMM du 20/10/00	<ul style="list-style-type: none"> • Eruptions cutanées en début de traitement • Troubles digestifs • Troubles neurologiques : paralysie autour de la bouche • Lipodystrophie • Hypertriglycériémie • Hyperglycémie • Hypercholestérolémie 	terfénadine, astémizole, cisapride, pimozide, triazolam, diazépam, flurazépam, midazolam, dérivés de l'ergot de seigle, rifampicine, millepertuis.	<ul style="list-style-type: none"> - Surveiller les fonctions hépatiques et rénales ainsi que glycémie et lipides sanguins. - Association avec ritonavir préférable pour augmenter l'efficacité.
Aptivus® (TPV/tipranavir) Boehringer Ingelheim 2 gélules, 2 fois/jour ATU nominative	<ul style="list-style-type: none"> • Diarrhées • Eruptions cutanées • Troubles digestifs • Hyperglycémie • Hypertriglycériémie • Hypercholestérolémie 		<ul style="list-style-type: none"> - A prendre pendant ou peu après les repas. - Associé à 2 capsules de ritonavir, à chaque prise.
Crixivan® (IDV/indinavir) Merck Sharp &	<ul style="list-style-type: none"> • Calculs rénaux • Troubles digestifs • Sensations anormales 	rifampicine, astémizole, millepertuis,	<ul style="list-style-type: none"> - A prendre à jeun, avec de l'eau, sauf si pris avec du ritonavir

<p>Dohme-Chibret 2 gélules, 3 fois/jour AMM du 04/10/96</p>	<p>autour de la bouche</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sécheresse cutanée • Perte de cheveux • Hypertriglycéridémie • Hypercholestérolémie • Hyperglycémie • Lipodystrophie • Ongles incarnés. 	<p>cisapride, dérivés de l'ergot de seigle, terfénadine, ethinyl oestradiol.</p>	<p>et à 1h de distance de la ddi.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Boire au moins 1,5 l d'eau au cours de la journée pour éviter les calculs rénaux. - Lourds effets secondaires, à éviter à l'initiation d'un traitement.
<p>Darunavir® (TMC 114) Tibotec Janssen-Cilag 2 comprimés, 2 fois/jour essai de phase III en cours ATU de cohorte</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Maux de tête • Nausées • Diarrhées. 	<p>terfénadine, dérivés de l'ergot de seigle, millepertuis, rifampicine et certains anti-arythmiques (bépridil, quinidine).</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Doit être associé à de faibles doses de ritonavir. - A prendre au cours du repas. - La molécule étant toujours en phase d'étude, des compléments d'informations seront apportés.
<p>Fortovase® (nouveau saquinavir) Laboratoires Roche 1 gélule/jour AMM du 20/08/98 arrêt programmé en avril 2006</p> <p>Invirase® (SQV/saquinavir) Laboratoires Roche 200 mg : 3,4,5 gélules, 2 fois/jour 500 mg : 2 gélules, 2 fois/jour AMM du 04/10/96</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Diarrhées • Lipodystrophie • Hyperglycémie • Hypertriglycéridémie • Hypercholestérolémie. 	<p>carbamazépine, efavirenz, névirapine, phénobarbital, phénytoïne, primidone, rifabutine, rifampicine, astémizole, cisapride, terfénadine.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Préférer l'Invirase® - A prendre dans les 2 heures qui suivent un repas copieux. - Associé au <u>ritonavir</u> en faible dose, indispensable pour garantir une efficacité suffisante. - La posologie d'Invirase® dépend du dosage plasmatique effectué après 2 semaines de traitement.
<p>Kalétra® (LPV.r/lopinavir + ritonavir) Laboratoires Abbott 3 capsules, 2 fois/jour AMM du 20/03/01</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Diarrhées • Troubles cutanés • Fatigue • Lipodystrophie • Hyperglycémie • Hypertriglycéridémie • Hypercholestérolémie. 	<p>astémizole, terfénadine, midazolam, triazolam, cisapride, pimozide, amiodarone, dérivés de l'ergot de seigle, millepertuis, rifampicine, disulfirame, metronidazole.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Contre indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère. - Contient déjà du ritonavir, comme booster. - A conserver au frais. - A prendre à 1h de distance de ddi.
<p>Norvir® (ritonavir) Laboratoires Abbott</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Troubles digestifs, diarrhées • Sensations 	<p>astémizole, cisapride, dérivés de l'ergot de</p>	<ul style="list-style-type: none"> - A prendre pendant le repas ou peu après

6 capsules, 2 fois/jour AMM du 26/08/96	anormales autour de la bouche • Neuropathies périphériques • Hypertriglycéridémie • Hypercholestérolémie • Hyperglycémie.	seigle, terfénadine, primozone, rifampicine, efavirenz, midazolam, rifabutine, triazolam.	le repas. - ritonavir est recommandé à faible dose en association à une autre antiprotéase, comme booster. - A conserver au frais.
Reyataz® (ATZ/atazanavir) Bristol-Myers Squibb 2 gélules, 1 fois/jour AMM du 02/03/04	• Troubles digestifs • En début de traitement peut entraîner une jaunisse (par l'augmentation de la bilirubine sanguine).	Nombreuses interactions avec d'autres médicaments éliminés par le foie.	- A prendre pendant ou peu après le repas. - Prévenir son médecin en cas de jaunisse. - Associé à 1 capsule de <u>ritonavir</u> .
Telzir® (APV/fosamprenavir) Glaxo Smith Kline 1 comprimé, 2 fois/jour AMM du 12/07/04	• Nausées • Hypertriglycéridémie • Hypercholestérolémie • Hyperglycémie.		- Permet de remplacer les 8 gélules quotidiennes d' <u>amprénavir</u> . - Doit être associé à 1 capsule de <u>ritonavir</u> à chaque prise.
Viracept® (nelfinavir) Laboratoires Roche 3 comprimés, 3 fois/jour AMM du 22/01/98	• Diarrhées, parfois importantes • Lipodystrophie • Hyperglycémie • Hypertriglycéridémie • Hypercholestérolémie.	rifampicine, astémizole, cisapride, dérivés de l'ergot de seigle, terfénadine.	- A prendre absolument au cours du repas. - En cas de diarrhées persistantes, demander l'avis de votre médecin.

Inhibiteur nucléosidique et nucléotidique de la transcriptase inverse :

Traitements	Effets indésirables les plus fréquents	Associations contre-indiquées	Recommandations et commentaires
Viréad® (TDF/ténofovir) Laboratoires Gilead 1 comprimé/jour AMM du 05/02/02	• Troubles digestifs (vomissements, nausées, diarrhées, flatulences) • Diminution du phosphate sanguin provoquant des	lopinavir, didanosine, antibiotiques de la famille des aminosides, foscarnet sodique, amphotéricine B, vancomycine,	- A prendre au moment du repas. - Surveillance de la fonction rénale recommandée. - Le ténofovir agit aussi contre le VHB,

	problèmes rénaux et osseux.	iséthionate de pentamidine, ganciclovir.	en tenir compte en cas de coinfection.
Truvada® (emtricitabine + ténofovir) Laboratoires Gilead 1 comprimé/jour AMM européenne début 2005 disponible en 2006	<ul style="list-style-type: none"> • Troubles digestifs (vomissements, nausées, diarrhées, flatulences) • Fatigue • Diminution du phosphate sanguin provoquant des problèmes rénaux et osseux • Maux de tête, vertiges • Insomnies, cauchemars • Baisse des globules rouges • Risque d'acidose lactique • Hyperglycémie • Neutropénie • Hypertriglycéridémie • Possibilité d'éruption cutanée • Coloration de la paume des mains. 	lopinavir, didanosine, antibiotiques de la famille des aminosides, foscarnet sodique, amphotéricine B, vancomycine, iséthionate de pentamidine, ganciclovir.	<ul style="list-style-type: none"> - A prendre au moment du repas. - Surveillance de la fonction rénale recommandée. - Le ténofovir et l'emtricitabine agissent aussi contre le VHB, en tenir compte en cas de coinfection, aussi bien à l'initiation qu'à l'arrêt du traitement.

Inhibiteur de fusion d'entrée :

Traitements	Effets indésirables les plus fréquents	Associations contre-indiquées	Recommandations et commentaires
Fuzéon® (T20/enfuvirtide) Laboratoires Roche En injection sous-cutanée, 2 fois/jour AMM du 27/05/03	<ul style="list-style-type: none"> • Au niveau du site d'injection : rougeurs, douleurs, petites boules. 		<ul style="list-style-type: none"> - Après reconstitution du produit avec l'eau, peut se conserver 24h maxi, au réfrigérateur. - Changer régulièrement de site d'injection et masser tout de suite après.

ملخص

من من أجمالي 4440 شحنة فيروسية بين عامي 2006 و 2008 ، لدينا 310 حالة جديدة اكتشفت في مختلف مراكز و مصالح مستشفى الهادي فليسي القطر سابقا منهم 216 حالة وضعت على العلاج وتتابع بانتظام.

في البداية قمنا بقياس الشحنة الفيروسية لهؤلاء المرضى الجدد قبل بدء العلاج. ثم قمنا بقياس الشحنة الفيروسية بعد مرور شهر واحد من الخضوع للعلاج. و تتم المراقبة بعد ذلك كل ثلاثة أشهر. إلى جانب تقييم نظام المناعة بقياس نسبة الخلايا المفاوية الثانية cd4 عن طريق تقنية قياس التدفق الخلوي..

قياس الشحنة الفيروسية تم عن طريق تقنية (البوليميراز سلسلة من ردود الفعل) على آلة Amplior Cobas ويقاس عدد CD4 بواسطة تقنية التدفق الخلوي على نظام FACSCount من بيكتون ديكنسون.

وفقا لقياس الشحنة الفيروسية من المرضى المصابين في الآونة الأخيرة ، نجد أن 44 % من المرضى كانت لهم شحنة فيروسية < 100,000 نسخة / مل في حين أن عدد من CD4 عادة ما يكون أقل من 200 خلية / ملم³ وعادة ما يتم تشخيص مرضى الايدز في مرحلة المرض عند ظهور الأمراض الانتهازية مثل السل و cryptococcosis ، المبيضات....

بعد شهر واحد من العلاج بمضادات الفيروسات الرجعية ، نلاحظ أن معظم المرضى يستجيبون بشكل جيد للعلاج في 91.2 % من الحالات التي تكون فيها نتيجة إيجابية هي إما غير قابل للكشف الحمل الفيروسي (62.03 %) أو النقصان من قبل أكثر من لع واحد (29.16 %) ، ضد 8.79 % من الحالات السلبية حيث الحمولة الفيروسية يتزايد أو لا يتناقص أكثر من لع واحد.

وأظهرت النتائج التي توصلنا إليها ، بدعم من الاختبارات الإحصائية أن الاستجابة لمضادات الفيروسات لأول خط مشابه لما ردا على الخط الثاني العلاج المضاد للفيروسات لمدة شهر.

خلال فترة المتابعة ، لدينا 79.63 % من المرضى في حالة نجاح فيروسي و 20.37 % من المرضى الذين يعانون من فشل فيروسي.

وجدنا إن المرضى على العلاج في الخط الثاني أكثر عرضة للفشل الفيروسي (في 25.83% من الحالات) من الذين وضعوا على العلاج في الخط الأول (16.53% من الحالات).

المرضى ذو شحنة فيروسية منخفضة (>100000 نسخة / مل) يستجيبون جيدا للعلاج (في المتوسط أقل من 4 % فشل) من المرضى ذو شحنة فيروسية مرتفعة < 100,000 نسخة / مل (المتوسط > فشل 5 %) من حيث أهمية العلاج المبكر.

المرضى الذين يستجيبون جيدا للعلاج بعد مرور شهر واحد من العلاج أقل عرضة للفشل الفيروسي (34.93 %) من أولئك الذين لم يستجيبوا جيدا للعلاج بعد مرور شهر واحد من العلاج (68.42 %) ما برر لبدء العلاج في وقت مبكر

ABSTRACT

Of a total of 4440 viral loads performed between 2006 and 2008, we have 310 new cases detected in the different centers and services of the EHS El Hadi Flici hospital. Of the 310 patients, we have 216 put on treatment and monitored regularly. Initially we measured the viral loads for these new patients before starting treatment (naive patients). A second viral load is performed one month after starting treatment. The sick are being followed every three months alongside the assessment of the immune system is controlled by measuring the rate of CD4 + by flow cytometry technique.

The viral load is measured by RT-PCR (Polymerase Chain Reaction) on the thermal cycler with the Cobas Amplior HIM Monitor standard procedure.

The CD4 count is measured by the technique of flow cytometry on Becton Dickinson FACSCount system.

According to the measurement of initial viral load of patients recently diagnosed, we find that 44% of patients had a viral load above 100,000 copies / ml while their CD4 count is usually less than 200 cells / mm³ for patients are usually diagnosed at the AIDS stage of disease at the time of onset of opportunistic diseases such as tuberculosis, cryptococcosis, candidiasis ...

At one month of antiretroviral treatment, we note that most patients respond well to treatment in 91.2% of cases where a favorable outcome or viral load becomes undetectable (62.03%) or decreases by more than one log (29.16%), against 8.79% of adverse where the viral load is increasing or not decreasing by more than half a log.

Our results, supported by statistical tests showed that the response to first-line antiretrovirals is similar to the response to second line antiretroviral treatment to a month.

During follow-up, we have 79.63% of patients with virologic success and 20.37% of patients with virologic failure.

We find that patients on second-line ARV longer of virologic failure (25.83% of the total of patients on second-line ARVs) than patients on ARV first line (16.53% of the total patients first-line ARV).

Patients whose viral load is low (<100,000 copies / ml) have fewer failures (average <4% failure) than patients whose viral load is high > 100,000 copies / ml (averaging > 5% failures) from where the importance of early treatment.

Patients who are progressing well in one month of treatment failures pose less (34.93% of total patients who have developed well) than those who are unfavorable to one month of treatment (68.42% of total patients who changed unfavorably) what reasons are there for a starting treatment early.