

Ministère des Enseignements
Secondaire Supérieur et de la
Recherche Scientifique

République du Mali
Un Peuple- Un But- Une Foi

Université de Bamako

Faculté de Médecine de Pharmacie et d'OdontoStomatologie

Année universitaire 2007-2008

N°

Thèse

**Utilisation de la PCR en temps
réel pour le diagnostic précoce
de la transmission verticale du
VIH**

Présentée et soutenue publiquement le/ 2008
devant la Faculté de Médecine de Pharmacie et
d'Odonto-stomatologie

Par : Razina ALI ADA ISSIA

Pour obtenir le grade de Docteur en Pharmacie
(Diplôme d'Etat)

Jury

Président : Pr. Boubacar Sidiki CISSE
Membres : Pr. Soukalo DAO
Dr Souleymane DIALLO
Co-Directeur : Pr. Saidou MAMADOU
Directeur de thèse : Pr. Flabou BOUGOUDOOGO

DEDICACES

ET

REMERCIEMENTS

Je dédie ce travail...

A Dieu,

Toi qui nous as créés pour Te connaître et pour T'adorer. Nous sommes Tes serviteurs et nous dépendons de Ton commandement. C'est par Ta grâce, Ta miséricorde et Ta bonté que je suis encore en vie aujourd'hui et que j'ai pu achever ce travail. Guide nous dans le droit chemin, le chemin de ceux que Tu as comblés de faveur, non pas de ceux qui ont encouru Ta colère, ni des égarés. Amin.

A mon père,

Pour moi, tu as toujours été un exemple. Tu m'as appris le respect et l'amour du prochain, la droiture et l'honnêteté. Je n'ai jamais manqué de tes sages conseils. C'est toi qui m'as aidé à choisir la pharmacie, chose que je n'ai jamais regrettée. Merci de m'avoir fait confiance. Saches que l'honneur de ce travail te revient. Il ne suffit, certes pas à apaiser tous les sacrifices consentis à mon égard, puisse-t-il cependant t'apporter réconfort et fierté ; mais aussi le témoignage de ma profonde affection et de mon sincère attachement. Que Dieu nous prête longue vie pour que je puisse te rendre tout ce que tu as fait pour moi.

A ma mère (in memoriam),

Maman chérie, tu n'es pas là aujourd'hui pour jouir des fruits de tes incessants efforts car Dieu en a décidé autrement. Tu es toujours dans mes pensées. Je n'étais qu'une petite fille lorsque tu nous as quitté mais je garde de toi le souvenir d'une mère tendre, aimante et attentionnée envers ses enfants. Par toi, j'ai appris la crainte de Dieu, le pardon, la générosité. J'espère que aujourd'hui tu es fière de moi. Reçois ici tout l'amour que je n'ai pas eu le temps de te témoigner. Que ton âme repose en paix et que Dieu t'accueille en son paradis. Amin.

A ma « Tantie »,

Tu es pour moi un modèle d'affection et d'une immense gentillesse. J'ai toujours admiré ton ardeur et ton souci du travail bien fait. Avec toi, je suis toujours aux petits soins et ne manque de rien. Tu m'as appris la persévérance et la patience. Tu as toujours un mot gentil pour me remonter le moral en mes moments de découragement. Retrouve ici l'expression de mon attachement et ma sincère gratitude. Que Dieu nous prête longue vie pour que tu puisses jouir des fruits de ce travail.

A mon frère Dr Omid,

Tu es pour moi 'le grand frère modèle'. J'ai toujours admiré ton humilité et tes connaissances. Tu m'as toujours soutenu, aussi bien dans mes études que dans les autres domaines de ma vie. Que la complicité qui existe entre nous ne s'efface jamais. Amour fraternel.

A mes frères Kabirou, Mesbah, Abass et mes sœurs Reinatou, Hadiza et Asma,

Que l'entente et l'affection soient toujours présentes dans nos relations et n'oublions jamais les efforts fournis par nos parents pour parfaire notre éducation et que l'unité familiale soit notre but. Puisse ce travail vous servir d'exemple. Amour fraternel.

A mon époux,

Je ne sais qui de nous deux était plus pressé de voir l'aboutissement de ce travail, ce qui ne t'as pas empêché de faire preuve de patience et de toujours me soutenir tout au long de ce travail malgré la distance qui nous sépare. Que Dieu renforce les liens qui nous unissent. Retrouve ici l'expression de mon attachement et de ma profonde affection et puissent l'amour, la paix, l'entente et le bonheur continuer à régner dans notre foyer.

A mon fils bien-aimé,

Toi dont un seul de tes sourires peut effacer toutes mes peines et me donner du courage pour aller de l'avant. Tu es encore petit mais l'amour que j'ai pour toi est immense. C'est avec une patience d'ange que tu as supporté, entre autres, mes multiples absences dans le cadre de ce travail. Que ce travail te serve d'exemple et t'incite à faire mieux. Que Dieu te guide, te protège et te bénisse, mon fils, et t'accorde une longue vie, heureuse et prospère.

A mes grands-pères (in memoriam),

Je vous ai connu à travers vos enfants (mes parents) qui nous ont inculqué les valeurs morales qu'ils ont reçues de vous. Je suis fier d'être la petite fille de nobles hommes comme vous. Soyez assurés de ma profonde affection. Que vos âmes reposent en paix. Amin.

A mes grands-mères,

Merci pour vos encouragements, votre perpétuel soutien et vos prières. Que Dieu vous bénisse pour la grande affection dont vous nous avez toujours fait preuve.

A mes oncles et tantes, grands oncles et grandes tantes maternels,

Vous n'avez ménagé aucun effort pour voir l'aboutissement du travail de votre nièce, vous avez toujours été à mes côtés pour me soutenir. Que Dieu vous récompense pour tout ce que vous avez fait pour moi et perpétue nos liens familiaux.

A ma « tantie » Fati (in memoriam)

Tantie, tu es également absente en ce jour. Merci pour toute la tendresse dont tu m'as fait preuve et que Dieu t'accueille en son paradis. Que ton âme repose en paix. Amin.

A tous mes oncles, tantes, cousins, cousines, neveux et nièces,

Je ne puis citer vos noms, ces pages seraient insuffisantes mais je vous remercie pour m'avoir toujours encouragé dans le bon sens et pour avoir apporté votre aide, d'une façon ou d'une autre à la réalisation de ce travail. Toute ma tendresse.

Mention spéciale à tous les bébés nés de mères séropositives : Chers bébés, j'espère de tout cœur que Dieu vous épargne de la maladie. Si tel n'est pas le cas, gardez espoir, nous ferons tout pour vous aider.

Mes remerciements...

A ma belle-famille, Merci pour votre soutien, votre compréhension et vos encouragements constants.

A mes aînées et amies Mme Boubé Hadiza, Dr Frugier Oumou Oumarou, Dr Omar Habiba, Dr Balkissa Seyni, Dr Diane Damtaré, Mwetse Nyangui, Dr Roumanatou Bakabé, Dr Saadatou Gaoh, Dr Djéneba Traoré ...Aussi bien difficiles qu'agréables, nous avons passé tant de moments de notre vie estudiantine ensemble. Je vous souhaite beaucoup de bonheur et de chance dans vos futures vies respectives.

A mes cadets Du courage et bonne chance.

A la promotion 2001-2002, bonne chance et plein succès à vous.

Mes vifs remerciements aux familles **Idi Boucari, Beya, Seydou Doumbia, Lanciné, Rasseck, Mutsinga, Kassongo, Sako, Samaké, Dena, Samaké...** pour avoir rendu agréable mon séjour au Mali **et particulièrement à la famille Yem** pour l'accueil chaleureux et la généreuse hospitalité dont elle a fait montre au « grand garçon » et sa maman . Je ne me suis jamais sentie étrangère chez vous mais plutôt comme à la maison.

A Binta, Sahia, Fati, Balkissa, Falmata, Anissa... plus que des amies vous êtes des sœurs pour moi. Continuons à conserver cette belle amitié.

Au Mali, pour l'enseignement que j'y ai reçu et pour son peuple généreux.

Au corps professoral de la FMPOS pour la qualité de l'enseignement reçu.

Au Niger ma patrie.

A la communauté nigérienne du Mali en général et **celle de la FMPOS** en particulier et **Aux autres communautés africaines du Mali.**

Au personnel de l'école « Les étoiles brillantes ».

Au personnel du laboratoire de Biologie du CHU Lamordé particulièrement Balkissa et Roufai, au Dr Hamidine Illa et à Mr Marou Abdou à l'Hôpital National de Niamey.

A la directrice de la Pharmacie Nouveau Marché et à l'ensemble de son personnel.

A tous ceux qui m'ont souri, encouragée, réconfortée... ou qui ont de près ou de loin contribué à la réalisation de ce travail...

A tous ceux dont je n'ai pas mentionné le nom, cette omission n'est pas un oubli, merci pour tout.

**HOMMAGES
AUX MEMBRES
DU JURY**

A notre président et juge Pr Boubacar Sidiki CISSE

- **Professeur honoraire de toxicologie.**
- **Responsable de cours de toxicologie et phytopharmacie à la Faculté de Médecine, Pharmacie et d'OdontoStomatologie.**
- **Ancien recteur de l'université du Mali.**

Cher Maître, nous vous remercions pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider le jury de notre travail. Vous nous avez fait bénéficier au cours de nos études d'un enseignement de qualité. Qu'il nous soit permis à l'occasion de ce travail de vous manifester notre infinie gratitude et notre profond respect.

A notre maître et juge Pr Soukalo DAO

- **Spécialiste des maladies infectieuses et tropicales**
- **Maître de conférence en maladies infectieuses.**

Cher Maître, nous sommes plus que réjouis de vous avoir comme membre de notre jury. La spontanéité avec laquelle vous avez accepté d'apporter vos observations à ce travail nous a touchée. Votre recherche du travail bien fait font de vous un maître respecté. Recevez, cher maître, l'expression de notre profonde reconnaissance et de notre estime.

A notre maître et juge Dr Souleymane DIALLO

- **Pharmacien biologiste des Services de Santé des Armées**
- **Maître assistant de bactériologie et de virologie à la Faculté de Médecine, Pharmacie et d'OdontoStomatologie.**
- **Chef de service du laboratoire d'analyses médicales du Centre Hospitalier Universitaire Gabriel Touré.**

Cher Maître, c'est une fierté pour nous de vous avoir comme membre de notre jury. La qualité de l'enseignement que vous nous avez prodigué avec rigueur et dévouement fait de vous un maître apprécié de ses étudiants. Vos connaissances scientifiques ainsi que vos qualités humaines forcent le respect. Recevez, cher Maître, l'expression de notre sincère reconnaissance.

A notre directeur et juge Pr Flabou BOUGOUDOGO

- **Professeur agrégé de Bactériologie Virologie.**
- **Responsable de cours en Bactériologie et en Virologie à la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie.**
- **Directeur général de l'Institut National de Recherche en Santé Publique (INRSP).**

Cher Maître, c'est avec spontanéité que vous avez accepté de diriger ce travail. Ceci a d'autant plus forcé l'admiration qui nous avions déjà pour vous lorsque nous suivions vos cours en 4^{ème} et 5^{ème} année. Votre abord facile et agréable, votre disponibilité nous ont permis de réaliser ce travail avec un minimum de difficultés. Vous avez fait preuve de compréhension. Nous espérons que ce travail sera à la mesure des espoirs que vous attendiez. Soyez assurés de notre sincère gratitude et profonde reconnaissance.

A notre co-directeur et juge Pr Saidou MAMADOU

- **Professeur agrégé en Bactériologie Virologie à la Faculté des Sciences de la Santé.**
- **Chef du Laboratoire National de Référence IST/ VIH/ TB à l'Hôpital National Lamordé de Niamey.**

Cher Maître, ce travail est le témoignage de la confiance que vous avez placée en nous et qui nous a permis de le réaliser dans les meilleures conditions. Votre simplicité, votre disponibilité nous ont marqués. Nous avons été touchés par vos qualités humaines et votre souci constant du travail bien fait. Nous vous en serons toujours reconnaissants et nous vous prions par ailleurs, cher Maître, d'accepter nos excuses pour toutes les fois où nous n'avons pas été à la hauteur de ce travail. Soyez assuré de notre profond respect et notre sincère gratitude.

LISTES DES ABREVIATIONS

ADN :	Acide Désoxyribonucléique
ARN :	Acide Ribonucléique
ARV :	Antirétroviraux
°C :	Degrés Celsius
CA :	Capside
CD4 :	Classe de Différenciation 4
ELISA:	“ <i>Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay</i> ”
gp :	glycoprotéine
h:	heure(s)
IgG :	Immunoglobulines G
IgM :	Immunoglobulines M
INNTI :	Inhibiteur Non Nucléosidique de la Transcriptase Inverse
INTI :	Inhibiteur Nucléosidique de la Transcriptase Inverse
IP :	Inhibiteur de Protéase
j :	jour
kg :	kilogrammes
MA :	matrice
mg :	milligrammes
MST :	Maladies Sexuellement Transmissibles
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
ONUSIDA:	Organisation des Nations Unies / SIDA
p :	protéine
PCR:	« <i>Polymerase by Chain Reaction</i> »
PTME :	Prévention de la Transmission Mère-Enfant
SIDA :	Syndrome d’Immunodéficience Acquise
TME:	Transmission Mère-Enfant
UNICEF:	<i>United Nations International Children’s Emergency Fund</i> (Fonds des Nations Unies pour l’Enfance)
VIH-1 :	Virus de l’Immunodéficience Humaine 1
VIH-2 :	Virus de l’Immunodéficience Humaine 2

SOMMAIRE

INTRODUCTION ET OBJECTIFS.....	1
GENERALITES.....	4
1- Historique.....	4
2- Aspects virologiques.....	5
3- Modes de transmission.....	12
4- Histoire naturelle de l'infection à VIH.....	20
5- Définition clinique du SIDA	24
6- Diagnostic de l'infection à VIH.....	26
7- Traitement antirétroviral	35
8- Prévention de la transmission.....	42
CADRE ET METHODOLOGIE DE L'ETUDE.....	49
RESULTATS.....	60
COMMENTAIRES et DISCUSSIONS.....	72
CONCLUSION et RECOMMANDATIONS.....	82
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	
ANNEXES	

INTRODUCTION ET OBJECTIFS

Plus de vingt-six ans après sa première mise en évidence médicale, le Syndrome d'Immunodéficience Acquise ou SIDA s'est révélé être une des maladies les plus dévastatrices de toute l'histoire de l'humanité. Durant cette période, plus de 60 millions de personnes ont été infectées par le Virus de l'Immunodéficience Humaine ou VIH. Le SIDA est la quatrième cause de mortalité dans le monde. [1] En 2006, on estime à 39,5 millions [34,1-47,1 millions] le nombre de personnes vivant avec le VIH, dont 63 % en Afrique Sub-Saharienne, soit plus de 24,7 millions [21,7-27,7 millions]. Pour cette seule année, 2,9 millions de décès sont dus au SIDA et les nouveaux cas d'infection sont de 4,3 millions.[2] Dans de nombreuses régions du monde en développement, la majorité des personnes récemment infectées sont de jeunes adultes, et les jeunes femmes constituent un groupe particulièrement vulnérable. [1]

Au Niger, selon le rapport de l'Enquête Nationale de Démographie et de Santé à Indicateurs Multiples de 2006, il a été observé une tendance à la stabilisation de l'épidémie avec une séroprévalence de 0,70%. [3] Au Mali, l'Enquête Démographique de Santé IV de 2006 rapporte une séroprévalence de 1,3%. [4] Depuis le début de l'épidémie, trois principaux modes de transmission ont été observés :

- La transmission par voie sexuelle.
- La transmission par voie sanguine.
- La transmission verticale (de la mère à l'enfant).

Le diagnostic de l'infection VIH est fondé sur une méthode sérologique indirecte, c'est-à-dire sur la détection des anticorps, et reste, dans la majorité des cas, l'approche diagnostique la plus pertinente et la plus accessible. [5]

Il s'agit le plus souvent de la méthode ELISA pour le dépistage et du Western blot pour la confirmation. Chez l'enfant né de mère séropositive, les anticorps maternels transmis persistent au-delà de 12 mois; celle-ci rend donc le

diagnostic sérologique d'une éventuelle infection chez l'enfant ininterprétable avant 18 mois.

Le diagnostic direct, par la détection du virus ou de ses constituants (Antigène p24, ARN génomique, ADN proviral), est dans ce cas, l'approche diagnostique la plus pertinente. [5]

La PCR (*polymerase by chain reaction*) en temps réel est une technique de biologie moléculaire qui consiste à mesurer la quantité d'ADN polymérisé à chaque cycle grâce à un marqueur fluorescent. Elle permet par son principe de faire des mesures quantitatives mais elle nécessite des thermocycleurs particuliers. [6]

Le résultat est exprimé en nombre de copies par millilitres.

Appliquée à l'infection à VIH, cette technique amplifie l'acide nucléique, après transcription de l'ARN en ADN grâce à la transcriptase inverse, permettant la mesure quantitative de l'acide nucléique du virus dans le plasma humain.

Il existe plusieurs stratégies de prévention pour éviter la transmission du VIH. Celle de la mère à l'enfant est désignée sous le nom de Prévention de la Transmission Mère Enfant (PTME).

La PTME consiste à l'administration d'antirétroviraux, le plus souvent en monothérapie (AZT), à la mère séropositive et au nouveau-né afin de prévenir l'infection à VIH chez ce dernier.

En l'absence de prévention, le taux de transmission de la mère à l'enfant est de l'ordre de 20% à 25%. [5] Ce risque est réduit d'environ 6% en présence de traitement préventif.

C'est dans le but de diagnostiquer l'infection à VIH chez les enfants nés de mères séropositives et âgés de moins de 18 mois que nous nous sommes intéressés à la technique de la PCR en temps réel. Nos objectifs sont les suivants :

Objectif général :

- Evaluer le risque de transmission du VIH de la mère à l'enfant par PCR en temps réel dans le contexte de la PTME au Niger.

Objectifs spécifiques :

- Effectuer un dépistage moléculaire du VIH chez les enfants nés de mères séropositives et âgés de moins de 18 mois.
- Comparer le risque de transmission dans le contexte PTME et hors PTME.
- Décrire les paramètres sociodémographiques des mères séropositives.

GENERALITES

1. Historique

En juin 1981, aux Etats-Unis, les CDC (*Centers for Disease Control*) d'Atlanta rapportèrent dans le *Morbidity and Mortality Weekly Report* (MMWR), bulletin hebdomadaire d'épidémiologie et de santé publique, cinq cas de pneumonie à *Pneumocystis jirovici* observés à Los Angeles chez de jeunes homosexuels en bonne santé antérieure [7] traités avec de la pentamidine [8]. Un nombre inhabituellement élevé de cas de sarcomes de Kaposi fut décrit ensuite dans une population analogue. Peu de temps après, des cas semblables furent signalés en Haïti et en Afrique. La possibilité d'une maladie nouvelle, d'allure épidémique, fut alors évoquée, et il apparut que le vecteur était un agent transmissible par voie sexuelle et par voie sanguine, puisque des cas étaient décrits chez des sujets toxicomanes et chez des malades transfusés, notamment chez des hémophiles. La voie materno-fœtale paraissait constituer également un mode de contamination, comme le montraient les premières observations d'immunodéficience clinique chez des enfants nés de mères appartenant à un groupe exposé à cette maladie. L'hypothèse rétrovirale a très rapidement été avancée d'autant qu'il existait plusieurs modèles animaux de déficits immunitaires impliquant cette famille de virus et que le virus HTLV-I (Human T-cell Leukemia / lymphoma virus) venait d'être isolé chez des malades atteints de leucémie et lymphomes T humains [8].

Le virus de cette nouvelle pathologie, qui fut appelée syndrome d'immunodéficience acquise (ou SIDA), fut identifié pour la première fois en 1983 en France par l'équipe de Luc Montagnier à l'Institut Pasteur, grâce à une étroite collaboration avec des équipes hospitalo-universitaires. L'identification du virus fut réalisée à partir d'un ganglion prélevé chez un sujet homosexuel français qui présentait une symptomatologie évocatrice de la nouvelle maladie : une lymphadénopathie généralisée et persistante. Un an après, d'autres équipes, dont celle de Robert Gallo aux Etats-Unis confirmèrent la découverte de l'Institut Pasteur en isolant à leur tour ce virus qui reçut les années suivantes

différentes appellations, jusqu'en 1986 où une commission de nomenclature internationale lui donna sa désignation définitive : *Human Immunodeficiency Virus* (HIV), en français « Virus de l'Immunodéficience Humaine » (VIH).

Toujours en 1986, un second VIH, également responsable de SIDA, fut isolé chez des sujets originaires d'Afrique de l'ouest. Il fut appelé VIH-2, pour le distinguer du premier virus découvert, qui fut désormais désigné comme le VIH de type 1 (VIH-1). [7]

Au Niger, depuis l'apparition des premiers cas de la maladie, en mars 1987 à Arlit, les autorités ont mis en place un dispositif de lutte contre ce fléau. C'est ainsi qu'avec l'appui des partenaires au développement différents plans ont été élaborés et mis en œuvre, à savoir :

- Un Plan de lutte à Court Terme (PCT) 1987 – 1989 ;
- Un Plan à Moyen Terme 1^{ère} génération (PMT1), 1990 – 1992 ;
- Un Plan à Moyen Terme 2^{ème} génération (PMT2) 1994 – 1998 ;
- Un Plan d'Action Annuel ;
- Un Plan National Multisectoriel triennal 2004-2006.

S'il est vrai que la mise en œuvre de ces plans successifs a permis d'élever le niveau de connaissance des populations sur les modes de transmission et de prévention de l'infection au VIH, force est de reconnaître que beaucoup reste à faire pour freiner la propagation de la maladie. [9]

2- Aspects virologiques

2.1- Taxonomie

La famille des *Retroviridae* renferme trois sous-familles :

- les *Oncovirinae*
- les *Spumavirinae*
- les *Lentivirinae*

Le VIH appartient à la sous-famille des *Lentivirinae*, au genre *Lentivirus*.

Les rétrovirus humains actuellement connus appartiennent aux :

- *Oncovirus* : HTLV-1 et 2 (Human T-cell Leukemia Lymphoma Virus).
- *Lentivirus* : VIH-1 et VIH-2 agents du SIDA. [10]

Les rétrovirus sont des virus à ARN, caractérisés par la présence d'une enzyme, la transcriptase inverse, permettant de synthétiser un ADN double brin à partir de l'ARN viral, dans la cellule infectée. Cet ADN néoformé s'intègre de manière stable dans l'ADN chromosomique de la cellule, devenant alors un provirus. Ce provirus se comporte comme un gène de la cellule infectée qui sera transmis aux cellules filles à chaque mitose. Il peut soit rester silencieux, soit s'exprimer et être transcrit en ARN génomiques et en ARN messagers traduits en protéines virales, pour donner naissance à des particules virales identiques au virus infectieux de départ. [11]

2.2- Morphologie et structure du VIH

Les VIH sont des virus enveloppés de 80 à 120 nm de diamètre, sortant de la cellule par bourgeonnement à travers la membrane cytoplasmique. Ils apparaissent dans leur forme typique comme ayant une forme sphérique cernée par une enveloppe faite d'une couche lipidique à la surface de laquelle sortent des spicules au nombre théorique de 72.

Ces spicules, qu'il s'agisse de VIH-1 ou de VIH-2, ont une longueur de 9 à 10 nm au-dessus de la couche lipidique et une largeur maximale voisine de 14 nm.

[12]

Une particule virale mature comprend :

- Un génome représenté par deux copies identiques d'ARN simple brin, linéaire.
- Trois enzymes : la transcriptase inverse, la protéase et l'intégrase.
- La protéine de nucléocapside p7NC, dont les copies forment une nucléocapside conique dans laquelle se trouvent le génome et les enzymes.

- Une capside de symétrie icosaédrique englobant la nucléocapside et constituée de copies de la protéine p24CA.
 - Une couche de protéine de matrice p17MA qui recouvre la capside.
 - Une enveloppe dérivée de la membrane plasmique cellulaire, formée de la bicouche lipidique habituelle associée à deux glycoprotéines virales :
 - La glycoprotéine transmembranaire gp41 pour le VIH-1, gp36 pour le VIH-2.
 - La glycoprotéine externe gp120 pour le VIH-1, gp125 pour le VIH-2.
- [13]

Le schéma organisationnel du VIH-1 nous est donné par la figure 1 :

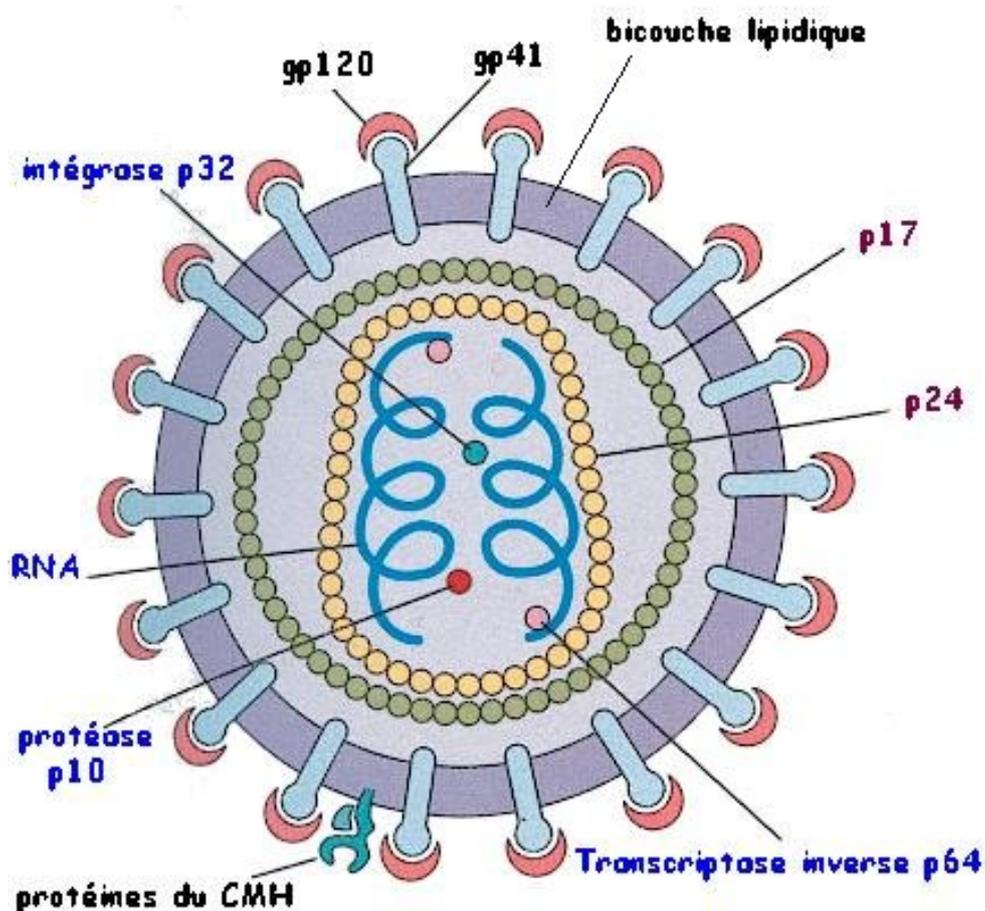


Figure 1 : Schéma organisationnel du VIH1

Source : www.inrp.fr/biotic/immuno

2.3- Organisation génétique

Le génome viral est une molécule d'ARN d'environ 9200 nucléotides, renfermant des gènes de structure et des gènes de régulations.

Les gènes de structure codent pour des protéines structurales du virus :

- gène *gag* (groupe antigène) contient l'information pour les protéines de capsid (p40, p25 et p18).
- Gène *pol* (polymerase) code pour les protéines de réplication : polymérase ou transcriptase inverse p68, endonucléase ou intégrase p34 et protéase p10.
- Gène *env* (enveloppe) code pour les protéines d'enveloppe qui seront glycosylées : la glycoprotéine gp120 est externe, c'est elle qui reconnaît la molécule CD4 à la surface des lymphocytes CD4 ; la glycoprotéine gp41 est transmembranaire, elle va permettre l'ancrage du virus à la cellule cible. Elles sont toutes les deux formées à partir du même précurseur gp160 qui sera clivé par une protéase. [14]

Les trois gènes de structure *gag*, *pol* et *env* sont encadrés par deux séquences répétitives appelées *long terminal repeat* (LTR), présentes à chaque extrémité de l'ARN proviral : elles interviennent au cours de l'intégration du virus dans le génome de la cellule hôte, ainsi que dans le contrôle de la transcription, car elles contiennent des éléments promoteurs nécessaires à l'expression des gènes.

Les gènes de régulation : le VIH possède dans la région centrale de son génome de petites phases de lecture codant pour des protéines de régulation :

vif pour *virion infectivity factor*

vpr pour *viral protein R*

tat pour *transactivator*

rev pour *regulator of viral protein expression*

vpu pour *viral protein U* et, situé à l'extrémité 3', le gène

nef pour *negative factor*.

Tous ces gènes sont également présents dans le génome du VIH-2, à l'exception de *vpu* remplacé par un autre gène, *vpx* (*viral protein X*) qui caractérise le génome du VIH-2.[7]

Le génome du VIH-1 est illustré par la figure 2.

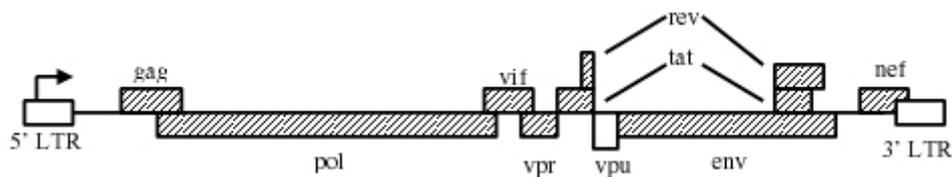


Figure 2 : Organisation du génome du VIH-1

Source : http://imgt.cines.fr/textes/IMGTEducation/Tutorials/AIDS/_FR/Figure14.htm/

2.4- Cycle de réplication

Le virus du SIDA présent dans le sang est capable de se fixer à des cellules particulières du système immunitaire : les lymphocytes T4. Ces lymphocytes sont ainsi nommés, car porteurs de la protéine transmembranaire CD4. La fixation du virus à ces cellules fait intervenir CD4 (reconnu par la protéine gp120 du virus), ainsi que d'autres protéines membranaires (les co-récepteurs). A partir de cette fixation, le matériel génétique du VIH peut pénétrer dans le lymphocyte.

Une fois dans le cytoplasme, l'ARN du virus est rétrotranscrit en ADNc double brin. Cet ADNc pénètre dans le noyau, et s'intègre au génome de la cellule hôte. L'expression des gènes du virus permet alors la fabrication des protéines du virus.

Assemblées, elles permettent la formation de nouveaux virions, qui bourgeonnent de la cellule, en s'entourant au passage d'une membrane (héritée de la cellule infectée). Ceci permet la libération de nouveaux virus dans le sang de l'organisme infecté (voir figure 3).

Il est à noter que l'expression du génome viral se réalise grâce à la machinerie de transcription (puis de traduction) de la cellule infectée. [15]

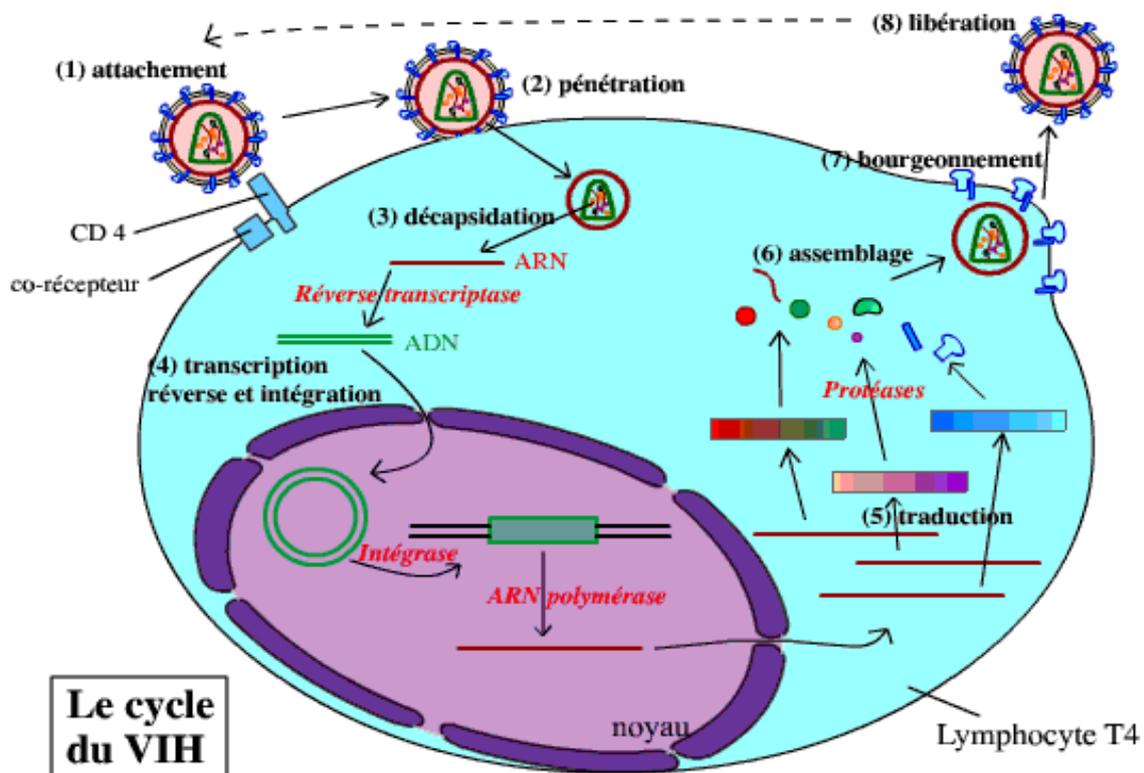


Figure 3 : Cycle de réplication du VIH

Source : <http://www.snv.jussieu.fr/vie/dossiers/SIDA/3cycle.htm>

(1) Attachement

Le virus se fixe sur le lymphocyte T4, par reconnaissance entre la protéine virale gp120 et la protéine CD4 du lymphocyte (ainsi qu'un co-récepteur).

(2) Pénétration

Les deux membranes (du virus et du lymphocyte) fusionnent, ce qui permet la pénétration de la nucléocapside du virus dans le cytoplasme.

(3) Décapsidation

Les deux capsides se dissocient, libérant l'ARN viral dans le cytoplasme.

(4) Reverse transcription et intégration

Grâce à la transcriptase inverse virale, l'ARN viral est rétrotranscrit en ADN double brin. Cet ADN pénètre dans le noyau, où il s'intègre au génome du lymphocyte. Il est ensuite transcrit en ARN.

(5) Traduction

Après avoir été transcrits par l'ARN polymérase de la cellule, les ARN messagers viraux sont traduits en trois précurseurs protéiques. Ces précurseurs sont clivés par des protéases, pour donner les différentes protéines du virus.

(6) Assemblage

Les protéines virales et l'ARN viral (transcrit par ailleurs) sont associés pour reformer des virus (sans la membrane). Les protéines virales membranaires sont intégrées à la membrane du lymphocyte.

(7) Bourgeonnement

Le virus bourgeonne, emportant un fragment de la membrane plasmique du lymphocyte (qui contient uniquement les protéines membranaires virales).

(8) Libération

Les nouveaux virus sont libérés dans le milieu intérieur. Ils peuvent infecter de nouveaux lymphocytes T4. [15]

2.5- Variabilité génétique

Biologiquement, le VIH-1 et le VIH-2 sont similaires. Sur le plan génétique, ils se ressemblent à 42%, la différence réside par l'absence du gène *vpu* au sein du génome du VIH-2 et la présence d'un autre gène appelé *vpx*. On note également une importante divergence entre le VIH-1 et le VIH-2 au niveau du gène *env*. On note aussi des différences génétiques à un moindre degré au sein de chaque isolat VIH-1 et VIH-2. De plus chez un même individu plusieurs variants sont présents. Ces différences se produisent dans l'organisme infecté au cours de l'évolution de la maladie. Il est important de préciser que cette variabilité ne concerne pas les gènes *gag*, *pol*, *vif* et *vpr* qui sont relativement conservés. Les

gènes *tat* et *env* sont variables mais leur variabilité est moins élevée que celle observée pour les gènes *nef* et *env*. Au sein du gène *env*, il existe des régions très conservées séparées par des régions hypervariables. Cette variabilité est un des obstacles majeurs à l'élaboration d'un vaccin efficace et n'est pas sans conséquence sur la physiopathologie de la maladie et sur le diagnostic de l'infection. [16]

Sur la base des distances génétiques entre les VIH-1 retrouvés chez les patients, une classification des VIH-1 en trois groupes distincts appelés M, N et O a été établie.

Le groupe M (majoritaire) regroupe, jusqu'à présent, 9 sous-types VIH-1 (A, B, C, D, F, G, H, J et K).

Les VIH-1 du groupe O (*Out-lier*), qui sont identifiés au Cameroun et au Gabon, sont beaucoup plus rares.

Il en est de même des infections par les VIH-1 du groupe N également identifiés au Cameroun. [5]

2.6- Mutations du virus

La mutation est définie comme une modification brusque et irréversible du matériel génétique.

Un certain nombre de mutations dans le gène *pol* sont responsables de la résistance *in vitro* et *in vivo* des souches de VIH-1 aux antirétroviraux. Elles concernent aussi bien la transcriptase inverse que la protéase. [13]

Ces résistances font l'objet d'un changement du traitement initial du malade.

3- Modes de transmission

L'élimination du virus se fait par plusieurs liquides physiologiques.

On l'a isolé dans le sang, le sperme, la salive, la sueur, le lait maternel, les urines, les sécrétions vaginales, les larmes mais à des concentrations différentes.

A l'heure actuelle, le rôle épidémiologique du sang, du sperme et des sécrétions

vaginales, universellement admis est essentiel pour l'extériorisation du virus. [17]

Il existe donc trois modes de transmission du virus :

- La transmission par voie sexuelle.
- La transmission par voie sanguine.
- La transmission de la mère à l'enfant (transmission verticale).

3.1- Transmission par voie sexuelle

C'est au niveau mondial, la principale source de l'épidémie. En Europe comme aux Etats-Unis, elle a surtout affecté jusqu'ici les homosexuels masculins qui représentent la moitié des cas de SIDA recensés depuis le début de l'épidémie, et environ 80% de ceux qui ont été contaminés par voie sexuelle. Mais la progression de l'épidémie chez les hétérosexuels est nette dans les pays développés. Ils représentaient 12% des cas liés à une transmission sexuelle diagnostiqués en 1985, et 20% de ceux diagnostiqués en 1990. En Afrique et dans la région des Caraïbes, les proportions s'inversent, et la quasi-totalité des cas a été observée chez les hétérosexuels. Dans certains pays d'Afrique centrale et orientale la proportion des prostituées séropositives (porteuses d'anticorps anti-HIV) exerçant dans de grandes concentrations urbaines a dépassé les 50%. Il est donc clair que la transmission sexuelle du virus peut s'effectuer quels que soient le sexe et l'orientation sexuelle.

Enfin, le risque de transmission à l'intérieur d'une population évolue également dans le temps, au fur et à mesure que s'accroît la proportion de personnes porteuses du virus dans cette population, puisque la probabilité d'être en contact avec un partenaire sexuel infecté augmente en même temps que cette proportion. Le préservatif, en empêchant le contact entre les muqueuses génitales, supprime les risques de transmission, à condition d'être correctement employé, et pour autant que des ruptures ou des déchirures du latex ne se produisent pas. [14]

3.2- Transmission par voie sanguine

La voie sanguine intervient en cas de pratique d'une transfusion de sang, de plasma ou de certains de ses composants (facteurs anti-hémophiliques) contaminés. C'est encore le sang qui est le véhicule en cas de réemploi d'aiguilles et de seringues infectées non ou mal stérilisées, ce qui se produit chez les toxicomanes échangeurs de seringues et chez le personnel de santé. [18]

3.2.1- Chez les toxicomanes

Les pratiques de partage des seringues ou de produits entre les usagers de drogue par voie injectable, en permettant l'inoculation d'une petite quantité de sang par voie veineuse d'une personne infectée à une autre, peuvent conduire à la transmission de l'infection VIH.

Les pratiques à haut risque de contamination sont le partage de la seringue et/ou l'aiguille pour l'injection et le partage de la préparation (drogue).

Les pratiques à risque intermédiaire, mais non négligeable, sont l'utilisation du reste du matériel d'injection, alors qu'il a déjà été utilisé par d'autres usagers de drogue par voie injectable.

Le risque peut être diminué par le nettoyage de la seringue, au mieux avec de l'alcool à 70° ou avec de l'eau de Javel, sinon de l'eau non souillée. [5]

3.2.2- Chez les hémophiles et les transfusés

La contamination des hémophiles a été liée à l'utilisation de facteurs de coagulation, produits extraits du sang et préparés, depuis le début des années 1980, à partir de pools de milliers de dons de sang. Les techniques d'inactivation virale applicables à ces produits, depuis la fin 1985, ont aboli tout risque de contamination.

La mise en place, en août 1985, du dépistage obligatoire des anticorps anti-VIH pour tout don de sang a considérablement diminué le risque de contamination lors de la transfusion de produits labiles comme les composants cellulaires. Ce

risque est lié d'une part à l'impossibilité de traiter ces produits, d'autre part à l'éventualité que le donneur soit en phase de séroconversion, c'est-à-dire porteur du virus tout en étant séronégatif, si la contamination est récente. [5]

3.2.3- Chez le personnel de santé

Dans les pays industrialisés, les accidents ayant entraîné une contamination par le VIH ont été essentiellement des blessures ou piqûres avec du matériel médicochirurgical contaminé. Beaucoup plus rarement, ces contaminations professionnelles ont fait suite à une projection sur une peau lésée ou sur une muqueuse. La transmission chez le personnel soignant n'a été documentée que dans le cas d'exposition à du sang ou à un liquide contenant de façon visible du sang. Une étude cas-témoins réalisée par les *Centers for Disease Control*, en collaboration avec le Royaume-Uni et la France a permis de confirmer que le risque de transmission était directement lié à la profondeur de la blessure, à la réalisation d'un geste en intraveineux ou intra-artériel et au stade de l'infection chez le patient source.

D'autres facteurs sont susceptibles d'influer sur le risque de transmission du VIH, il s'agit du port de gants qui permet d'«essuyer» l'aiguille et de limiter le volume de sang injecté. L'intervalle de temps entre l'utilisation de l'aiguille et l'exposition accidentelle jouerait aussi un rôle, puisqu'un délai long diminuerait le risque de contamination.

La transmission du VIH dans le sens soignant-soigné n'a été documentée dans le monde qu'à trois reprises. [5]

3.3- Transmission mère-enfant ou transmission verticale

En Afrique, la prévalence du VIH-1 est plus élevée chez les femmes que chez les hommes et la prévalence de l'infection chez les femmes en consultation prénatale varie de 5% à plus de 40%. La transmission mère-enfant (TME) de l'infection par le VIH est le mode d'acquisition majeur de l'infection chez les

enfants, avec plus de 1600 nouvelles infections par jour, la majorité se situant en Afrique subsaharienne. La TME du VIH peut survenir pendant la grossesse, pendant l'accouchement et pendant la période postnatale par l'allaitement maternel (voir figure 4). En l'absence d'intervention spécifique visant à réduire la TME, le risque de transmission est d'environ 30% chez des enfants allaités nés de mère infectée par le VIH et d'environ 15% chez des enfants non allaités. Les facteurs de risque maternels de TME incluent essentiellement la charge virale, même si les données sont rares en Afrique, le mode d'accouchement et la rupture prolongée des membranes. La prématurité est également un facteur de risque de transmission, par l'intermédiaire possible de chorio-amnionite. L'allaitement maternel double approximativement le risque de TME. La période autour de l'accouchement est importante dans le risque de TME et les interventions visant à réduire cette TME doivent être concentrées autour de cette période. [19]

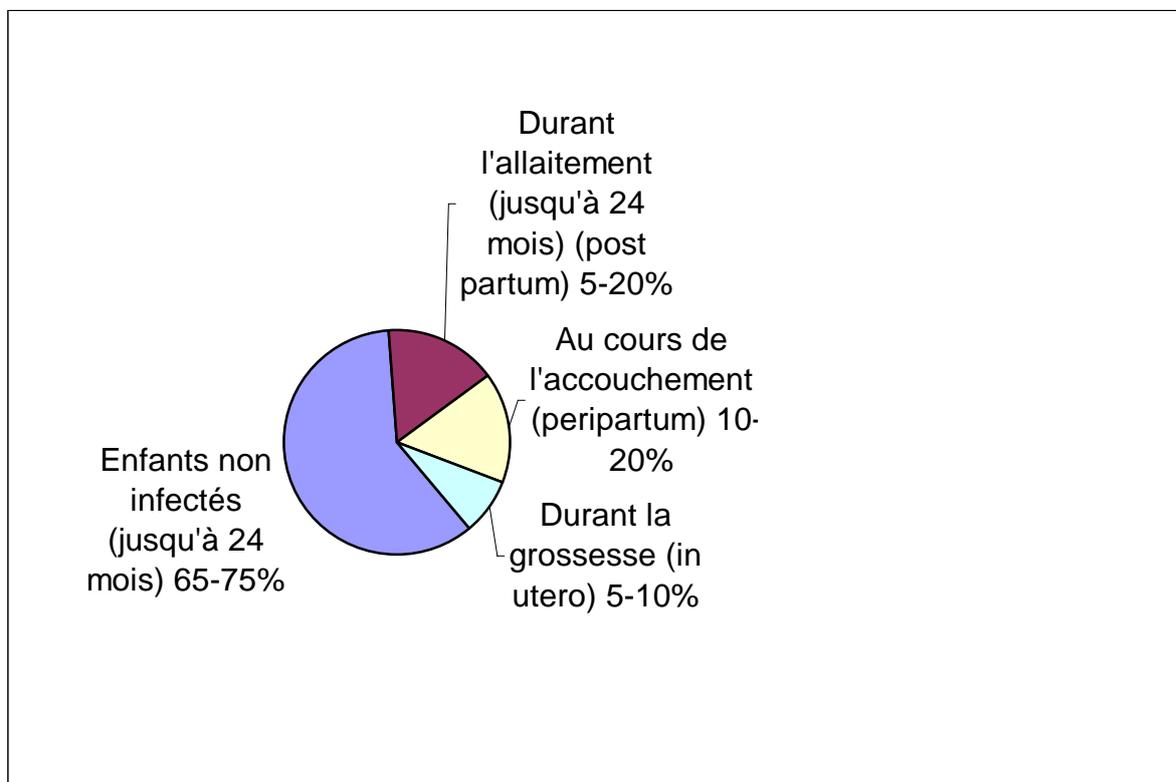


Figure 4 : Transmission du VIH-1 de la mère à l'enfant [20]

3.3.1- Transmission *in utero*

Le placenta par l'intermédiaire du trophoblaste, constitue une barrière efficace contre l'infection du fœtus. Ce rôle protecteur est très important, car environ 80% des nouveau-nés ne sont pas infectés à la naissance. [21]

La transmission *in utero* se ferait par l'intermédiaire des cellules macrophagiques placentaires plutôt que par les cellules trophoblastiques qui ne sont pas réceptives au VIH. Des virions ou des cellules infectées pourraient traverser passivement les infractions de la membrane syncytiotrophoblastique au cours des échanges sanguins foeto-maternels. Ces derniers sont très intenses en fin de grossesse, notamment pendant le travail et la délivrance. [13]

Des rares cas de transmission précoce *in utero* ont été décrits. Une équipe a réalisé l'analyse par *polymerase chain reaction* (PCR) du génome du VIH de tissus thymiques fœtaux provenant de 99 produits d'avortement ou d'enfants mort-nés. Ce travail n'a révélé que deux fœtus infectés, avec des signes de réplication virale importante. Cette étude met l'accent sur l'extrême rareté des infections précoces *in utero* chez des fœtus *a priori* viables. [22]

3.3.2- Transmission au cours de l'accouchement

La contamination ascendante, à travers des membranes rompues ou intactes, peut se faire à partir des voies génitales maternelles. [21]

L'enfant se contamine lors de son passage dans la filière génitale du fait de son exposition directe au sang et aux sécrétions cervico-vaginales contenant des particules virales libres ou des cellules infectées. Cependant, les échanges sanguins foeto-maternels se poursuivent jusqu'à ce que le cordon ombilical soit coupé. Il y a donc cumul des risques et multiples expositions de l'enfant à l'infection virale au moment de sa naissance.

Une étude utilisant l'ensemble des données virologiques obtenues chez 95 enfants infectés a permis d'estimer la proportion d'enfants infectés avant et pendant l'accouchement. La transmission virale était survenue au cours du

dernier trimestre *in utero* chez un tiers des enfants infectés et le jour de l'accouchement chez deux tiers d'entre eux. [22]

L'observation selon laquelle les premiers jumeaux sont deux fois plus souvent infectés que les seconds jumeaux plaide en faveur d'une contribution majeure des sites cervico-vaginaux. [7]

L'effet protecteur d'une césarienne à membranes intactes et avant le début du travail est désormais établi. En revanche, le taux de transmission n'est pas diminué en cas de césarienne en cours de travail ou à membranes rompues. [5]

3.3.3- Transmission par le lait maternel

Le virus est présent dans le lait, soit sous forme de virions libres, soit sous forme provirale intégrée dans les lymphocytes TCD4 infectés. [22]

La transmission post-natale du VIH par le lait maternel demeure un problème de santé publique important dans les pays en développement, avec un taux d'ordre de 14%. Une estimation très proche a été obtenue en utilisant une PCR diagnostique du VIH-1 dans le sang d'enfants allaités par des mères infectées. Un enfant est considéré comme ayant été contaminé par le lait maternel si la PCR est négative à la naissance et positive à 6 mois. Une analyse récente de quatre études en Afrique subsaharienne menée en Côte d'Ivoire, au Kenya et au Rwanda (à Butaré et Kigali) a montré que le risque de transmission post-natale au-delà de deux mois et demi (en moyenne jusqu'à 8 mois après la naissance) est de 3,2 infections à VIH par an pour 100 enfants nourris au sein. Le pouvoir contaminatif relatif du colostrum par rapport au lait maternel dit « intermédiaire » (1 à 2 mois) ou « tardif » (supérieur à 3 mois) n'est pas connu, mais il pourrait être plus important compte tenu de la concentration élevée de cellules dans le colostrum par rapport au lait intermédiaire. Cependant des cas de contamination tardive par le lait maternel ont été décrits. Le risque de transmission post-natale par le lait maternel dépend de la durée de l'allaitement,

et donc de la quantité de virus ingérée. Pour Datta *et al.*, 32% des infections par le VIH étaient associées à un allaitement au-delà de 15 mois.

Le type d'allaitement pourrait être plus important que la durée de l'allaitement.

Selon une étude de Nduati *et al.*, au Kenya, le risque global de transmission du VIH à 24 mois est diminué en moyenne de 16% chez les enfants nourris par le lait artificiel par rapport aux enfants allaités au sein. [20]

3.3.4- Taux de transmission

Le taux de transmission du VIH-1 de la mère à l'enfant, estimé par des études de cohortes, est maintenant bien établi à environ 20% en l'absence de traitement antirétroviral préventif. Le taux de transmission rapporté par les études africaines est de l'ordre de 25%. Cette différence est sans doute liée au risque surajouté de contamination par l'allaitement maternel, déconseillé dans les pays développés.

Il est maintenant bien connu que le pouvoir pathogène du VIH-2 est moindre que celui du VIH-1. Le taux de transmission materno-fœtale du VIH-2 est de l'ordre de 1%, donc significativement plus faible que celui du VIH-1, en accord avec une charge virale maternelle de VIH-2 plus faible et un risque moins important de maladie évolutive. [22]

3.3.5- Facteurs de risque de transmission

Plusieurs facteurs interviennent dans la transmission du VIH de la mère à l'enfant à savoir : facteurs maternels, facteurs viraux, facteurs fœtaux, facteurs placentaires, facteurs obstétricaux et allaitement maternel.

La transmission est deux fois plus fréquente en cas de symptômes cliniques liés au VIH, de TCD4 inférieurs à $200/\text{mm}^3$, ou d'ARN-VIH plasmatique supérieur à 10 000 copies/mL. Le risque de transmission est d'autant plus faible que la charge virale maternelle est basse. [5]

Des détails sur ces différents facteurs sont donnés dans le tableau I.

Tableau I : Principaux facteurs de risque de transmission mère-enfant du VIH [5]

Facteurs maternels	Symptômes cliniques (SIDA) Diminution du taux de lymphocytes TCD4 Charge virale plasmatique élevée Charge virale dans les voies génitales
Facteurs viraux	Virus VIH-1 (<i>versus</i> VIH-2) Sous-type VIH-1, génotype, phénotype, résistance
Facteurs fœtaux	Génétique Réponse immune
Facteurs placentaires	Chorioamniotite bactérienne ou parasitaire Altérations immunitaires
Facteurs obstétricaux	Rupture prématurée des membranes Accouchement prématuré Infection génitale, MST Voie basse (<i>versus</i> césarienne programmée)
Allaitement maternel	Charge virale dans le lait Allaitement mixte

4- Histoire naturelle de l'infection à VIH

L'histoire naturelle du VIH se déroule en trois phases cliniques successives : la phase de primo-infection, la phase de latence clinique ou de portage asymptomatique puis ensuite la phase d'immunodépression mineure ou majeure. Les atteintes neurologiques qui sont maintenant incluses dans la définition du

Syndrome d'Immunodéficience Acquis sont plus fréquentes aux stades tardifs de la maladie. (Voir figure 5)

Le VIH est un virus neurotrope et les atteintes neurologiques sont aussi bien centrales que périphériques. L'ensemencement du système nerveux semble se faire par les macrophages, cellules pouvant être infectées par le VIH, en général non détruites par le virus mais produisant des particules virales ; elles jouent donc le rôle de réservoir. [11]

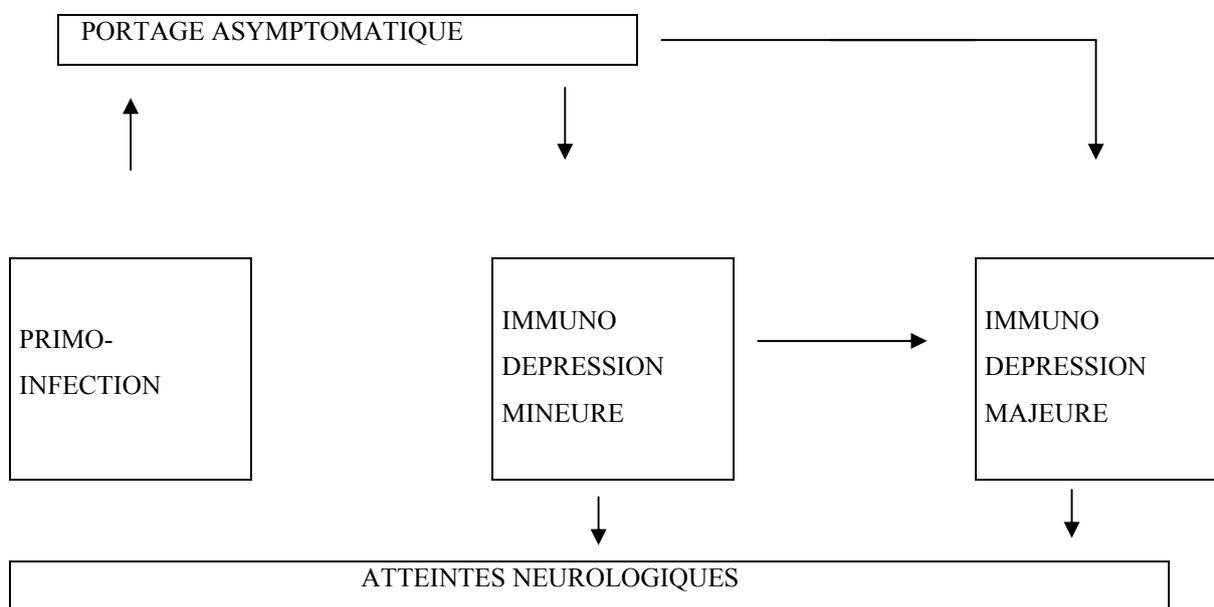


Figure 5 : Histoire naturelle de l'infection à VIH [12]

- La phase de primo-infection, qui suit de quelques jours le premier contact infectant du virus de l'organisme, peut-être caractérisée par une symptomatologie évocatrice (syndrome méningé lymphocytaire ou lymphadénopathie généralisée ou éruption fébrile). Cependant, elle passe souvent inaperçue, marquée seulement par des symptômes peu spécifiques, voire par une absence de toute symptomatologie (un syndrome mononucléosidique étant la seule manifestation observée en dehors des premières modifications du statut séro-virologique du patient).

Lorsqu'elle survient (dans 50 à 70% des cas), la symptomatologie de la primo-infection apparaît généralement deux à six semaines après le premier contact infectant avec le virus. Les études de la charge virale ont montré que cette phase de primo-infection s'accompagnait d'une réplication virale particulièrement intense et d'un taux de virus considérablement élevé, tel qu'il ne serait plus observé dans l'avenir chez le patient, même à une phase terminale de la maladie. La réplication se trouve ensuite efficacement et rapidement contrôlée par la réponse naturelle du système immunitaire (lymphocytes T cytotoxiques, puis anticorps neutralisants), qui est encore intact à ce stade de l'infection.

- Une période de latence clinique de plusieurs années suit cette phase de primo-infection. La durée moyenne de cette phase est actuellement estimée à dix ans. Cette durée peut être influencée par les thérapeutiques préventives, qui ont pour but de retarder l'entrée dans la maladie lorsqu'elles sont prescrites à une phase encore asymptomatique (médicaments antiviraux et prophylaxie des infections opportunistes). Chez certains sujets séropositifs, un syndrome lymphadénopathique généralisé est observé durant tout ou une partie de cette phase asymptomatique, mais sa présence ne paraît pas avoir de signification pronostique. Si cette phase est latente cliniquement, elle est loin de l'être biologiquement, car elle s'accompagne d'une augmentation régulière de la charge virale et d'une mise en jeu parallèle, mais affaiblissante à la longue du système immunitaire.
- La phase suivante est l'entrée dans le stade symptomatique de l'infection. L'entrée dans cette phase est d'ordinaire précédée d'une détérioration progressive du système immunitaire, attestée par l'effondrement progressif du taux de lymphocytes TCD4, et parfois d'une

symptomatologie à type de fièvre persistante, de perte de poids, de diarrhée prolongée. [7]

Une nouvelle classification internationale de l'infection à VIH a été proposée en 1993 par le CDC. Elle distingue trois groupes de patients :

- catégorie A : sujets séropositifs asymptomatiques ou lymphadénopathiques ou présentant une primo-infection par le VIH ;
- catégorie B : patients ayant des manifestations cliniques mineures non comprises dans la liste des critères de la catégorie C ;
- catégorie C : patients répondant à la définition du SIDA.

Les trois catégories A, B, C sont distinguées en fonction du taux de lymphocytes CD4 (Voir tableau II).

Tableau II : Classification en fonction de critères cliniques et du taux de lymphocytes TCD4 [7]

		Catégorie clinique		
		A	B	C
Lymphocytes TCD4	1 : $\geq 500/\text{mm}^3$	A1	B1	C1
	2 : $200-499/\text{mm}^3$	A2	B2	C2
	3 : $< 200/\text{mm}^3$	A3	B3	C3

5- Définitions cliniques du SIDA

5.1- Chez l'adulte

La définition clinique du SIDA de l'adulte en Afrique dite de Bangui a été élaborée en 1986 (tableau III). Sont définis les critères majeurs, les critères mineurs et les critères d'exclusion. Le diagnostic du SIDA exige la présence d'au moins deux critères majeurs et d'un critère mineur ou alors la présence d'une maladie de Kaposi ou d'une méningite à cryptocoque prouvée.

Tableau III : Définition clinique du SIDA de l'adulte en Afrique [12]

DEFINITION CLINIQUE DU SIDA DE L'ADULTE EN AFRIQUE
<p>CRITERES MAJEURS</p> <ul style="list-style-type: none">• Amaigrissement > 10%• Diarrhée > 1 mois• Fièvre > 1 mois (continue ou intermittente)
<p>CRITERES MINEURS</p> <ul style="list-style-type: none">• Toux > 1 mois• Dermatite prurigineuse généralisée• Zona récidivant• Candidose oropharyngée• Herpès virose chronique• Lymphadénopathie généralisée
<p>CRITERES D'EXCLUSION</p> <ul style="list-style-type: none">• Cancer• Malnutrition sévère• Autre étiologie
<p>LA PRESENCE</p> <ul style="list-style-type: none">• d'au moins deux critères majeurs et• d'au moins un critère mineur permet de poser le diagnostic de SIDA, de même que la présence• d'une maladie de Kaposi agressive• d'une méningite à cryptocoque prouvée

5.2- Chez l'enfant

La définition clinique du SIDA de l'enfant en Afrique est aussi une définition clinique de Bangui (tableau IV). Pareille à la définition de l'adulte, elle comprend des critères majeurs, des critères mineurs et des critères d'exclusion. On note toutefois parmi les critères mineurs la confirmation de l'infection à VIH chez la mère. Le diagnostic du SIDA exige la présence d'au moins deux critères majeurs et d'au moins deux critères mineurs.

Tableau IV : Définition clinique du SIDA de l'enfant en Afrique [12]

DEFINITION CLINIQUE DU SIDA DE L'ENFANT EN AFRIQUE
<p>CRITERES MAJEURS</p> <ul style="list-style-type: none">• Amaigrissement > 10%• Diarrhée > 1 mois• Fièvre > 1 mois (continue ou intermittente)
<p>CRITERES MINEURS</p> <ul style="list-style-type: none">• Toux persistante• Dermatite prurigineuse généralisée• Candidose oropharyngée• Infections banales récidivantes (otite, pharyngite,...)• Infection à VIH confirmée chez la mère• Lymphadénopathie généralisée
<p>CRITERES D'EXCLUSION</p> <ul style="list-style-type: none">• Cancer• Malnutrition sévère• Autre étiologie
<p>LA PRESENCE</p> <ul style="list-style-type: none">• d'au moins deux critères majeurs et• d'au moins deux critères mineurs permet de poser le diagnostic de SIDA

5.3- Autres définitions du SIDA

L'état actuel des connaissances sur le SIDA oblige à considérer les définitions précédentes comme insuffisantes. En effet on note l'absence des signes neurologiques parmi les signes mineurs ; un zona survenant une fois est suffisant pour faire suspecter l'infection VIH ; un herpès localisé, ano-génital, est suffisant comme signe mineur au lieu d'un herpès généralisé ; enfin un signe majeur avec au moins deux signes mineurs de cause inconnue doivent faire suspecter le SIDA. En effet, si l'amaigrissement est facilement avoué et reconnu, la notion de diarrhée chronique et de fièvre prolongée est difficilement avouée et retenue à l'occasion de la première entrevue du patient avec le médecin. Ainsi cette définition n'a qu'une valeur d'orientation pour les cliniciens et doit être appuyée, chaque fois que cela est possible, par la sérologie VIH. [12]

Ainsi, en plus de la définition de Bangui, on distingue :

- La classification des CDC en 4 groupes cliniques I, II, III et IV.
- La classification européenne en 3 catégories clinique A, B et C, subdivisées chacune en 3 sous-catégories 1, 2 et 3, selon que le taux de lymphocytes TCD4+ est supérieur à 500, compris entre 200 et 499, ou inférieur à 200 par mm³.
- La classification de l'OMS en 4 stades cliniques 1, 2, 3 et 4. [13]

6. Diagnostic de l'infection à VIH

6.1- Diagnostic clinique

Le diagnostic clinique se fait sur la base des différentes classifications citées précédemment :

- Classification de Bangui.
- Classification des CDC en 4 groupes cliniques I, II, III et IV.
- Classification européenne en 3 catégories clinique A, B et C.
- Classification de l'OMS en 4 stades cliniques 1, 2, 3 et 4.

6.2- Diagnostic biologique

Les méthodes de sérologie telles que ELISA et Western blot sont la référence en matière de diagnostic de l'infection par VIH. La culture virale et la PCR permettent la mise en évidence directe du virus. Leur intérêt réside dans la quantification de la charge virale. [23]

L'antigénémie p24 correspond à la recherche d'antigènes p24 lors de la primo-infection.

6.2.1- Diagnostic indirect

Le diagnostic indirect consiste à la recherche d'anticorps dans le sérum. Il s'agit de la méthode ELISA (test de dépistage), du Western blot (test de confirmation) et des tests rapides.

6.2.1.1- Méthode immuno enzymatique ELISA

Dans les méthodes immuno enzymatiques ELISA, les antigènes sont fixés sur un support solide. La méthode ELISA se distingue en plusieurs types :

- Technique dite « en sandwich » où le sérum est ajouté d'abord puis la fixation des anticorps sur l'antigène est révélée dans un deuxième temps.
- Méthode de compétition : les anticorps anti-VIH de l'échantillon testé sont en compétition vis-à-vis de l'antigène avec des anticorps anti-VIH de références porteurs de l'enzyme.
- Technique d'immunofluorescence : elle utilise comme support antigénique des cellules lymphocytaires infectées par le VIH et, comme révélateur, une anti-immunoglobuline humaine marquée par un fluorochrome, une réaction positive se traduisant par une fluorescence cellulaire.
- Technique d'agglutination : elle utilise des protéines virales fixées sur des billes de polystyrène ou des hématies.

Toutes ces techniques ont souvent l'inconvénient de donner des faux positifs, du fait de la présence de contaminants cellulaires dans les préparations antigéniques. [24]

Depuis 1985, quatre générations de test ELISA ont été développées :

- Tests de première génération : ils utilisaient comme antigène pour la réaction, un lysat de cellules infectées constituées d'un mélange de protéines virales et cellulaires. Ces tests donnaient de nombreux faux positifs et une détection tardive de la séroconversion anti-VIH.
- Tests de deuxième génération : ces tests ont considérablement amélioré la sensibilité et la spécificité des réactions par l'utilisation comme antigènes, de protéines obtenues par recombinaison génétique ou des peptides synthétiques. Le délai de séroconversion a été raccourci de plus de dix jours par rapport aux tests précédents. Cependant, comme ce test utilise des IgG marquées pour la révélation des réactions, il ne pouvait détecter les anticorps anti-VIH de classe IgM qui sont les premiers anticorps produits. Cela allonge le délai de détection de la séroconversion et donne une sensibilité insuffisante.
- Tests de troisième génération : dans ces tests, l'utilisation d'un conjugué antigène du VIH marqué, permet de détecter toutes les classes d'immunoglobulines anti-VIH. Cela raccourcit de cinq jours, le délai de détection de la séroconversion (par rapport aux tests de deuxième génération). [25]
- Tests de quatrième génération : ces trousseaux permettent la détection combinée de la protéine p24 du VIH-1 et des anticorps anti-VIH-1 et anti-VIH-2 de type IgM et IgG. [5]

6.2.1.2- Les tests rapides

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

Il y a plusieurs types de tests rapides :

- Les systèmes de filtration : ils ont l'inconvénient de nécessiter plusieurs étapes.
- Les tests d'agglutination : ils sont d'utilisation facile mais ils nécessitent la lecture par une personne expérimentée pour l'obtention d'une spécificité et d'une sensibilité élevées.
- Les tests à flux capillaire : ce sont des bandelettes d'utilisation facile dont la lecture est rapide. Elle se fait par rapport à une bande témoin qui, elle aussi, doit se colorer pour que le résultat soit acceptable. [25]

6.2.1.3- Western blot

La technique de référence est le Western blot où les protéines virales sont séparées par électrophorèse avant d'être transférées sur une membrane de nitrocellulose. La présence d'anticorps contre une protéine donnée est révélée par une réaction immuno enzymatique qui matérialise la position de la protéine sous la forme d'une bande colorée. Un résultat est négatif quand aucune bande ne correspond à une protéine virale. L'aspect et l'intensité des bandes peuvent varier en fonction du mode de préparation industrielle du support de la réaction. Il faut donc se référer aux résultats donnés par le témoin positif avec la trousse diagnostique utilisée.

Les critères de positivité habituellement utilisés sont ceux définis par l'OMS et consistent en la réactivité vis-à-vis d'au moins deux glycoprotéines d'enveloppe, gp41, gp120 ou gp160. [5]

6.2.2- Diagnostic direct

Il consiste à la mise en évidence directe du virus ou de ses composants. Le diagnostic direct repose sur la recherche de l'antigénémie p24, l'isolement du VIH en culture de cellules, ou la PCR qui a pour principale indication la recherche du virus chez le nouveau né de mère infectée.

6.2.2.1- Recherche de l'antigénémie p24

L'antigénémie p24 est détectable environ 15 jours après la contamination et persiste une à deux semaines avant de se négativer. Une antigénémie détectable témoigne d'une réplication virale intense. L'antigénémie est présente précocement pendant les premières semaines de primo-infection, puis elle disparaît pendant plusieurs années. Elle peut ensuite réapparaître aux stades avancés de la maladie. [26]

Les méthodes ELISA commercialisées détectent essentiellement la protéine p24 du VIH-1, même si des réactivités croisées avec la protéine p26 du VIH-2 sont parfois observées. La positivité de la réaction doit être confirmée par un test de neutralisation qui inhibe spécifiquement la détection de l'antigène et permet ainsi d'exclure un possible faux positif. La recherche de l'antigène p24 dans le sérum est aujourd'hui pratiquée en cas de suspicion de primo-infection. [5]

6.2.2.2- Isolement du VIH en culture de cellules

L'isolement du VIH-1 en culture cellulaire est une méthode longue, coûteuse, nécessitant des laboratoires de haute sécurité. L'isolement viral se fait à partir de cellules mononuclées sanguines ou du plasma du sujet infecté grâce à l'adjonction de cellules mononuclées de donneurs sains qui servent de support pour la multiplication virale. La culture cellulaire est entretenue et étudiée pendant plusieurs semaines. Le VIH-2 est isolé par une procédure identique et détecté par son activité transcriptase inverse ; du fait des réactions croisées, il est souvent détecté par les techniques ELISA de mise en évidence de l'antigène p24

du VIH-1. Actuellement, la recherche de virus par culture reste intéressante en cas de virus variants non reconnus par les techniques moléculaires. Il s'agit, par exemple, du diagnostic de l'infection chez un nouveau-né dont la mère est infectée par un des ces variants. [5]

6.2.2.3- PCR

6.2.2.3.1- Définition générale

La PCR a été mise au point en 1985 par Kary Mullis qui a obtenu le prix Nobel de chimie en 1995.

La réaction en chaîne par polymérase est une méthode de biologie moléculaire permettant d'amplifier énormément le nombre de copies d'une séquence spécifique d'ADN (l'amplicon), même si la quantité initiale est très faible. [6]

L'amplification est effectuée par la répétition de cycles de dénaturation/hybridation/extension qui assure une duplication exponentielle de chaque brin. [27]

Cette technique est basée sur la combinaison de deux facteurs : les propriétés de synthèse enzymatique et d'initiation « ADN double brin spécifique » des «ADN polymérases ADN dépendantes thermostables ».

Les propriétés d'hybridation et de deshybridation des brins complémentaires d'ADN en fonction de la température permettent de contrôler l'activité enzymatique grâce à des transitions de température (assurées par un thermocycleur) répétées de manière cyclique

Les premières ADN polymérases utilisées provenaient d'une bactérie thermophile (résistante à des températures très élevées), par exemple *Thermus aquaticus* (Taq polymérase) ou encore *Pyrococcus furiosus* (Pfu polymérase), *Thermococcus litoralis* (Vent ou Tli polymérase), *Thermus thermophilus* (Tth polymérase).

En moins de dix ans, cette technique s'est imposée dans les laboratoires et a révolutionné la biologie moléculaire. [6]

La PCR en temps réel reprend le principe général précédent mais combine au cours de la même étape (en temps réel) l'amplification et la révélation de la présence des amplicons recherchés.

- Extraction des acides nucléiques à partir du prélèvement.
- Mise en contact de l'extrait avec un mélange réactionnel contenant des nucléotides, des amorces sélectionnées, la sonde marquée et la polymérase thermorésistante.
- Réalisation d'un nombre défini de cycles d'amplification dans un thermocycleur particulier qui permet de suivre objectivement le développement de la réaction en temps réel.

L'avantage par rapport à la PCR classique est que l'ensemble du processus se déroule dans le même tube, ce qui évite les contaminations. [28]

Dans le cas de l'infection à VIH, il y a d'abord transcription inverse de l'ARN cible en ADN complémentaire qui sera amplifié.

6.2.2.3.2-Principe de la PCR en temps réel

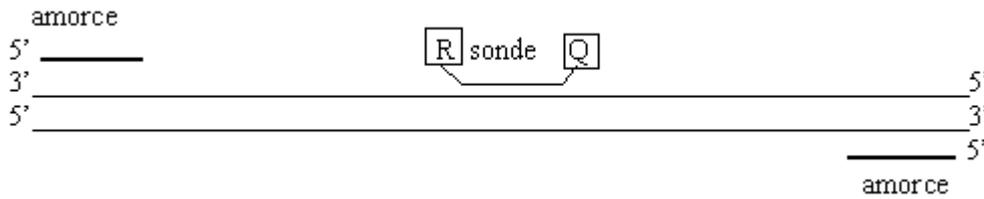
Le principe général de la PCR repose sur l'une des propriétés fondamentales des ADN polymérases, celle de ne pouvoir synthétiser le brin d'ADN complémentaire qu'à partir d'une amorce. Le procédé nécessite la succession de nombreux cycles avec trois étapes (dénaturation, hybridation et élongation), chacune se déroulant pendant un temps très court (environ une minute), et à une température bien précise. La PCR correspond à l'amplification élective de courtes séquences d'ADN (oligonucléotides), effectuée in vitro par extension itérative de deux amorces, situées de part et d'autre de la région considérée, grâce à une ADN polymérase thermostable. [29]

Une sonde oligonucléotidique complémentaire d'un fragment de la séquence à amplifier et quantifier est mise en présence de l'extrait d'ADN avec la Taq ADN polymérase et les amorces de PCR. Cette sonde a la particularité d'être marquée en 5' et en 3' par des composés fluorescents, différents à chaque extrémité : un

reporter (R) en 5' et un *quencher* (Q) en 3'. La fluorescence de R ne peut être émise lorsque la sonde est intacte, du fait de la proximité du second marqueur fluorescent Q. Par ailleurs la sonde est phosphorylée en 3', ce qui empêche son élongation lors de la PCR. Au cours des cycles d'amplification, la sonde s'hybride à sa séquence complémentaire si le génome viral est présent dans le milieu réactionnel. Lors de l'élongation, l'activité 5'-3' exonucléase de la Taq ADN polymérase assure le clivage de la sonde, puis la séparation des fragments clivés de la matrice, libérant ainsi le marqueur R de l'influence du *quencher*. La fluorescence du marqueur R peut alors être émise. (Voir figure 6). Ce phénomène se reproduit à chaque cycle d'amplification. Une amplification non spécifique ne génère aucun signal.

Au cours des premiers cycles, la fluorescence émise est non détectable. Le cycle seuil (Ct) à partir duquel elle devient détectable est identifié et permet de calculer la quantité d'ADN présent dans le milieu réactionnel. La quantification s'effectue par conséquent en temps réel, en un seul tube et sans aucune manipulation post-PCR, réduisant ainsi considérablement le risque de contaminations. [30]

Hybridation



Polymérisation et clivage de la sonde

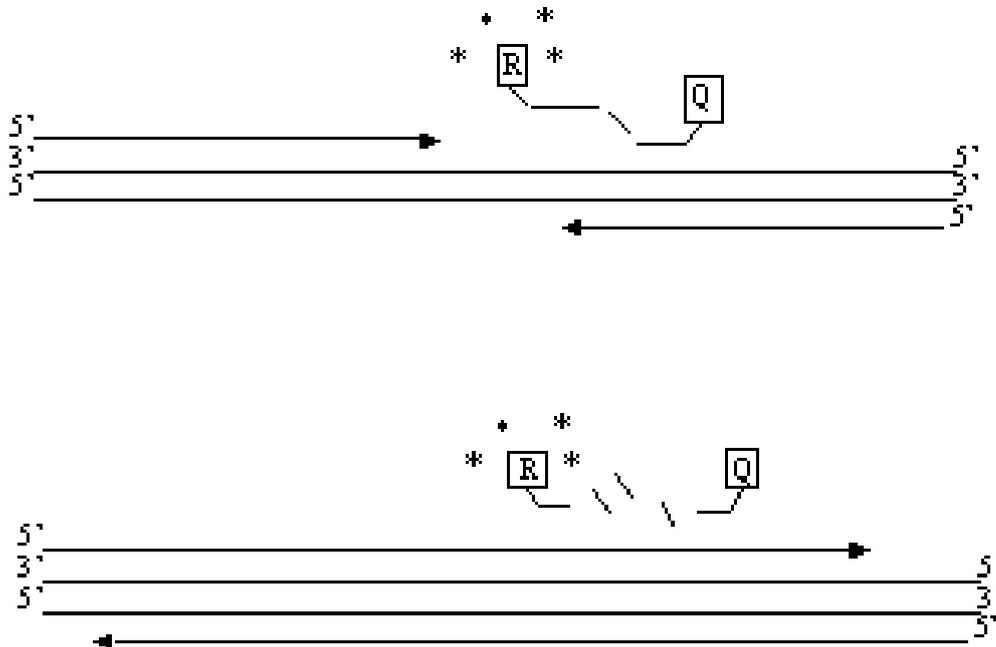


Figure 6 : Principe de la PCR quantitative en temps réel associée à la chimie TaqMan [30]

6.2.2.3.3- PCR et transmission verticale du VIH

Chez les enfants nés de mères séropositives, le diagnostic de l'infection à VIH est difficile compte tenu de la présence des anticorps maternels jusqu'à l'âge de 18 mois. La positivité d'un résultat ne permet en aucun cas de savoir s'il s'agit de l'infection de la mère ou de l'enfant.

La diminution globale des anticorps chez les enfants non infectés ou, au contraire, la réapparition de certains anticorps chez les enfants infectés ne peuvent être affirmées de façon nette qu'après de longs mois de surveillance. Le diagnostic direct de détection du virus est, dans ce cas, l'approche la plus pertinente. L'isolement et l'amplification génique offrent des performances comparables et complémentaires, permettant de déceler, dans la majorité des cas, l'infection dans le premier trimestre de la vie et souvent dès la naissance. En pratique, la recherche du virus par les techniques moléculaires (PCR ADN à partir des cellules sanguines PCR ARN plasmatique) est effectuée à la naissance, puis à 1, 3 et 6 mois d'âge de l'enfant. Un résultat positif plus tardivement est en faveur d'une infection acquise au moment de l'accouchement. Pour affirmer qu'un enfant n'est pas infecté, il faut deux prélèvements négatifs après l'âge d'un mois en l'absence de traitement antirétroviral de l'enfant, ou hors période de traitement s'il y a eu traitement préventif de la transmission virale. Pour affirmer qu'un enfant est infecté, il faut deux prélèvements positifs. Un résultat positif à la naissance est en faveur d'une infection *in utero*. En cas d'allaitement maternel, il est nécessaire de rechercher l'infection dans les 3 mois qui suivent l'arrêt définitif de l'allaitement. [5]

7. Traitement antirétroviral

Le traitement a beaucoup évolué depuis quelques années. L'indication thérapeutique prend en compte la clinique, le nombre de lymphocytes CD4 et la charge virale VIH. Tout patient symptomatique doit être traité, ainsi que tout patient ayant des TCD4 inférieurs à $200/\text{mm}^3$ (la normale est supérieure à $500/\text{mm}^3$).

Pour les patients asymptomatiques avec des TCD4 entre 200 et $500/\text{mm}^3$, l'indication repose sur l'évolution des TCD4 et la charge virale VIH : si elle est supérieure à 50 000 copies/mL, le traitement est fortement recommandé du fait de la corrélation entre la charge virale et l'évolution vers le Sida. [31]

Les antirétroviraux sont des molécules de synthèses de différentes natures chimiques regroupées en trois grandes classes selon leur mode d'action : deux classes d'inhibiteurs de la transcriptase inverse et une d'inhibiteurs de protéase. Une quatrième classe d'inhibiteurs de la fusion est actuellement en cours de développement.

7.1. Les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse : INTI

L'AZT ou zidovudine (RETROVIR[®]), qui fut en 1987 le premier médicament efficace dans le traitement du SIDA, appartient à la classe des Inhibiteurs Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse (INTI). Cette molécule a été développée initialement dans le cadre de la recherche de nouveaux agents antimétabolites anticancéreux. D'efficacité très modeste dans cette indication, l'AZT s'est révélé plus tard un inhibiteur efficace de la réplication du VIH. Il s'agit d'un nucléoside analogue de la thymidine et donc d'un inhibiteur compétitif relativement spécifique de la transcriptase inverse. On observe un blocage de l'infection de la cellule par le virus mais l'activité des cellules de l'organisme est préservée. De par son mode d'action (blocage de l'infection des cellules), l'AZT empêche donc l'infection de nouvelles cellules mais est sans effet sur le réservoir de virus déjà intégrés.

Les autres INTI qui peuvent être des analogues d'autres nucléosides cellulaires, ont un fonctionnement similaire. [32] Il existe 6 INTI commercialisés à ce jour :

- Zidovudine ou AZT (RETROVIR[®])
- Didanosine : ddi (VIDEX[®])
- Lamivudine : 3TC (EPIVIR[®])
- Stavudine : d4T (ZERIT[®])
- Zalcitabine : ddC (HIVID[®])
- Abacavir : ABC (ZIAGEN[®]) [5]

Un inhibiteur nucléotidique de mode d'action analogue, le ténofovir ou TDF (VIREAD[®]), a été aussi développé.

Ces médicaments sont actifs sur le VIH-1 et le VIH-2. [32]

7.2. Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse : INNTI

Les Inhibiteurs Non Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse (INNTI) ne sont pas des analogues compétitifs de nucléosides. Ils ne rentrent pas non plus en compétition avec l'ARN génomique viral au site actif de l'enzyme.

Ces médicaments agissent sans interférer directement avec les substrats de l'enzyme, ce sont donc des inhibiteurs non compétitifs. Ils sont spécifiques de la transcriptase inverse du VIH-1. L'action sur le cours de l'infection est la même que celle des INTI. Les INNTI actuels sont :

- Névirapine : NVP (VIRAMUNE[®])
- Delavirdine : DLV (RESCRIPTOR[®])
- Efavirenz : EFV (SUSTIVA[®]). [32]

Ils sont inactifs sur le VIH-2, ainsi que sur le VIH-1 groupe O.

7.3. Les inhibiteurs de protéase ou Antiprotéases

Les inhibiteurs de la protéase virale sont des molécules de nature encore différente qui ciblent une autre étape du cycle viral.

En présence d'antiprotéase, la maturation des précurseurs des protéines constitutives de la particule virale est donc impossible ce qui bloque la formation des particules virales ou engendre des particules incomplètes et non infectieuses.

Les antiprotéases à ce jour sont :

- Indinavir : IDV (CRIXIVAN[®])
- Nelfinavir : NFV (VIRACEPT[®])
- Ritonavir : RTV (NORVIR[®])
- Saquinavir : SQV (INVIRASE[®])
- Saquinavir : SQV (FORTOVASE[®]) [32]

7.4 Les inhibiteurs de la fusion

De nouveaux médicaments qui visent à bloquer une nouvelle étape du cycle viral en empêchant la pénétration du virus dans la cellule sont actuellement en cours de développement. Il s'agit entre autre des inhibiteurs de fusion.

Une molécule est en phase finale de développement : le T20 (PENTAFUSIDE) FUSEON[®].

Il s'agit d'un polypeptide de 36 acides aminés qui se fixe sur la gp41 et bloque son activité fusiogène. Le T20 est spécifique du VIH1. Il existe d'autres inhibiteurs de fusion en cours de développement ainsi que des molécules bloquant d'autres étapes de la pénétration du virus dans la cellule. [32]

7.5. La trithérapie

Plusieurs stratégies de traitement existent à ce jour, mais les essais thérapeutiques permettent progressivement d'affiner les prescriptions. Le choix se fait selon chaque patient, en fonction des effets secondaires des molécules. [31]

Le traitement par un seul antirétroviral n'est pas efficace pour contrôler la maladie et induire une amélioration durable du statut immunitaire des malades et donc de leur état de santé.

Des études cliniques (essais thérapeutiques) ont montré qu'une efficacité durable et majeure ne pouvait être obtenue que par l'association d'au moins trois antirétroviraux. Il existe une synergie d'action des trois médicaments (effet supérieur à l'addition simple des effets en monothérapie). Les améliorations biologiques (charge virale, taux de CD4) observées sous trithérapie corrélaient avec une amélioration de l'état de santé des patients, une régression des maladies opportunistes et une diminution de la mortalité.

A l'heure actuelle, il a été montré que l'on pouvait associer de façon efficace en trithérapie :

- 3 INTI

- 2 INTI + 1 INNTI
- 2 INTI + 1 antiprotéase. [33]

Au Niger, l'Initiative Nigérienne d'Accès aux Antirétroviraux (INAARV), dans son plan d'action 2003-2006, recommande comme traitement de première intention l'association de deux INTI et d'un IP ou bien de deux INTI et d'un INNTI.[34]

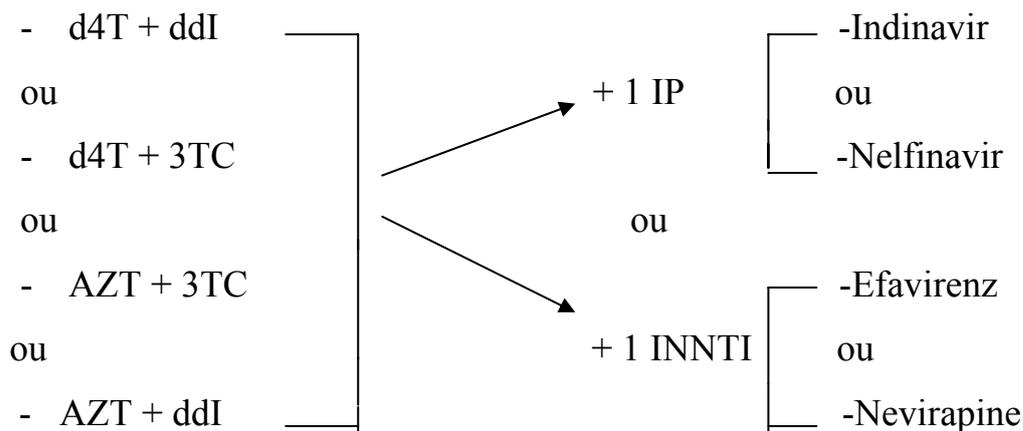


Figure 7: Traitement de première intention recommandé en priorité [34]

L'association de deux INTI et d'IP est prescrite pour le VIH-2 et la co-infection VIH-1 et VIH-2. Pour le VIH-1, on utilise l'association de deux INTI et d'un INNTI.

Au Niger, la combinaison la plus utilisée est d4T + 3TC + NVP commercialisée sous le nom de Triomune[®] à raison de un comprimé par jour. [29] Cependant toutes les molécules antirétrovirales sont disponibles au Niger mêmes les plus récentes.

Au Mali, le schéma de trithérapie est le suivant :

- En première ligne : 2 INTI + 1 INNTI
- En deuxième ligne : 2 INTI + 1 IP

Les combinaisons de première ligne sont les plus utilisées avec une fréquence de 79%. [35]

7.6- Effets secondaires des antirétroviraux

Des manifestations digestives (nausées, perte d'appétit) sont habituelles et souvent transitoires avec tous les antirétroviraux. Tous les analogues nucléosidiques sont susceptibles à des degrés divers d'induire une toxicité mitochondriale. Les anomalies métaboliques (insulinorésistance, hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie) sont fréquentes et plus intenses sous association antirétrovirales comportant un inhibiteur de protéase.

Ainsi les principaux effets secondaires des antirétroviraux sont les suivants :

Les Inhibiteurs Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse :

- Zidovudine (AZT): toxicité hématologique, myopathies mitochondriales.
- Didanosine (ddI): intolérance digestive dont pancréatites aiguës, polyneuropathie périphérique.
- Lamivudine (3TC) : effets indésirables de faible intensité et transitoires.
- Stavudine (d4T) : polyneuropathie périphérique, pancréatite aiguë, élévation modérée des transaminases.
- Zalcitabine (ddC) : polyneuropathie périphérique, ulcérations buccales.
- Abacavir (ABC) : réactions d'hypersensibilité.

Les Inhibiteurs Non Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse :

- Névirapine (NVP) : toxicité cutanée y compris des formes sévères, hépatites d'hypersensibilité.
- Delavirdine (DLV) : rash.
- Efavirenz (EFV) : rash, atteintes neurosensorielles.

Les inhibiteurs de protéase :

- Indinavir (IDV) : manifestations digestives, sécheresse cutanée, cristallisation urinaire du métabolite.
- Nelfinavir (NFV) : diarrhées, éruptions cutanées.
- Ritonavir (RTV) : manifestations digestives parfois intenses, paresthésies péri-buccales.

- Saquinavir (SQV) : manifestations digestives d'intensité faible à modérée.

[5]

En général, le traitement antirétroviral de la mère est celui d'un adulte. Mais, l'Efavirenz et le Hivid sont contre-indiqués à cause de leur foeto-toxicité documentée. Par ailleurs, le manque de recul sur la toxicité des autres molécules, impose de différer autant que possible le traitement antirétroviral jusqu'au deuxième trimestre de grossesse. Mais, si ce traitement ne peut pas être différé (déficit immunitaire profond), il convient de traiter la mère avec des régimes sans Efavirenz ni ddC, mais traiter avec des régimes à base de Névirapine ou de zidovudine, seules molécules aux résultats documentés dans les pays africains. Leur association dans une trithérapie est possible (AZT + 3TC + IDV). [36]

7.7- Surveillance du traitement

La surveillance a pour but d'évaluer l'efficacité du schéma thérapeutique initié, par les contrôles successifs de la charge virale plasmatique, du taux de lymphocytes CD4, et de détecter une éventuelle toxicité ou un défaut d'observance.

Une première consultation doit être programmée deux semaines après l'initiation du traitement. Toutefois certains effets indésirables ou toxiques pouvant être de survenue précoce, le patient doit être informé avec recommandation de consulter, au moindre problème intercurrent survenant dans les premiers jours.

Cette première consultation à deux semaines, permet de :

- S'assurer de la bonne compréhension du schéma thérapeutique antirétroviral par le patient.
- Renouveler les conseils pour une prise optimale du traitement.

- Détecter des difficultés d'observance, par exemple, à une trop grande complexité du schéma thérapeutique ou à des difficultés pour le patient à intégrer ses prises médicamenteuses dans son rythme de vie quotidienne.
- Vérifier la tolérance initiale, tant sur le plan clinique (troubles digestifs, signes cutanés, neuropsychiques) que biologique (hémogramme, transaminases...).
- Programmer les visites suivantes, qui comporteront également une appréciation des paramètres d'efficacité, jugée sur le taux de CD4 et la charge virale plasmatique.

Les consultations suivantes sont habituellement réalisées un mois après le début du traitement puis tous les trois mois la première année, puis en cas d'évolution favorable et de bonne tolérance trois à quatre fois par an. La fréquence des consultations doit être adaptée à l'état clinique du patient et à ses éventuelles difficultés avec le traitement. [37]

8. Prévention de l'infection à VIH

8.1- Prévention de la transmission sexuelle

Elle est la plus importante, mais aussi la plus difficile à mettre en œuvre. Le préalable à toute campagne d'information et de prévention est la prise de conscience par la population de la réalité de l'épidémie et de sa durabilité. L'information et l'éducation doivent avoir comme principal objectif la modification des comportements sexuels reconnus aujourd'hui comme responsables de la propagation du virus.

Théoriquement simple, cette prévention repose sur l'utilisation du préservatif. Mais la lutte contre le SIDA ne saurait se fonder exclusivement sur la promotion et l'utilisation du préservatif et le deuxième message à diffuser est celui de la diminution du nombre de partenaires sexuels.

Dans les sociétés traditionnellement (et souvent institutionnellement) polygamiques, il est hors de question de prôner la monogamie stricte.

Ce message doit donc encourager la fidélité vis-à-vis des partenaires sexuels habituels, sans « vagabondage sexuel ».

Ces campagnes permettent également de lutter contre les autres MST, qui doivent être dépistées et traitées car elles favorisent la transmission du VIH. [11]

Un autre moyen de prévention consiste à l'abstinence de rapports sexuels réduisant ainsi considérablement le risque de transmission par voie sexuelle.

8.2- Prévention de la transmission sanguine

- Prévention de la transmission chez les toxicomanes : peut-être réalisée par des campagnes d'information dirigées vers la jeunesse des villes étant donné que la toxicomanie est un sous-produit de l'urbanisation par la création de banlieues défavorisées.

- Prévention de la transmission par transfusion : si le dépistage en banque de sang a pu être mis en place dans les grands centres, tous les problèmes n'ont pas pour autant été résolus (donneur à la phase sérologiquement muette de l'infection, rupture de stock de réactifs, transfusions d'urgence). De plus, le dépistage est encore techniquement et financièrement difficile dans les petites unités sanitaires, où les tests simples devraient être utilisés. [11]

- Prévention de la transmission chez le personnel de santé : l'usage de la blouse est indispensable ; celui du masque et des lunettes évite les projections de salive, de sécrétion respiratoire, de sang. Le port de gants joue le rôle de protection. Il faut éviter les piqûres d'aiguilles, les jeter ainsi que tout le matériel coupant dans des conteneurs spéciaux ou, à défaut, des récipients en plastique rigide, résistant, incinérable. [14]

La plupart des antiseptiques (alcool, ammoniums quaternaires, eau de Javel à 10%) inactivent le virus de même que la chaleur supérieure à 60° C. [11]

8.3- Prévention de la transmission mère-enfant

Les organisations du système des Nations Unies recommandent une stratégie à trois volets pour prévenir la transmission du VIH à l'enfant :

- La prévention primaire de l'infection à VIH chez les futurs parents ;
- La prévention des grossesses non désirées chez les femmes infectées par le VIH ;
- La prévention de la transmission du VIH d'une femme infectée à son enfant en administrant des antirétroviraux aux femmes enceintes infectées et à leur enfant, en utilisant des techniques d'accouchement sûres et enfin, en apportant conseils et soutien pour faire adopter des pratiques plus sûres en matière d'alimentation du nourrisson.

Assurer la prévention primaire de l'infection à VIH chez les futurs parents et éviter aux femmes infectées par le VIH les grossesses non désirées constituent des stratégies à long terme qui sont fondamentales pour la prévention de la transmission du VIH à l'enfant. Toutefois, nombreuses sont les femmes qui ont une grossesse alors qu'elles sont infectées par le VIH, et d'autres peuvent contracter l'infection alors qu'elles sont déjà enceintes. On a montré que l'administration d'antirétroviraux au cours de la grossesse et de l'accouchement réduit efficacement la transmission du virus de la mère à l'enfant. Ces traitements réduisent le risque de TME d'une part en diminuant la répllication du virus chez la mère et, d'autre part, en assurant une prophylaxie chez le nourrisson pendant et après son exposition au virus. [38]

8.3.1- Prévention par l'administration d'antirétroviraux

La prévention de la transmission repose sur l'administration de l'AZT à la femme enceinte. Elle fait passer à 8% le taux global de transmission materno-fœtale. Le traitement est initié au plus tôt à la 14^e semaine. Le nouveau né est traité pendant 6 semaines. [39]

La période, la posologie, le début et la fin de la prise d’AZT en prophylaxie chez la femme enceinte et l’enfant sont donnés dans le tableau V.

Tableau V : Schéma de prescription de l’AZT en prophylaxie chez la femme enceinte et le nouveau-né [5]

Période	Posologie	Début	Fin
Grossesse	500 ou 600 mg par jour (En 2 prises) augmenter la dose si >85 kg	Entre 14 et 34 SA Vers 28 SA sauf risque d’accouchement prématuré	Accouchement
Accouchement	Dose de charge : 2mg/kg en 1h Entretien : 1 mg/kg/h Accélérer en cas d’urgence	Entrée en travail 4 h avant si césarienne	Clampage du cordon
Nouveau-né	8 mg/kg/j en 2 prises (réduire chez le prématuré)	Entre H4 et H12 (au plus tard H24)	6 semaines

Associé à une césarienne programmée, ce schéma prophylactique a ramené le taux de transmission à 2% voire moins, en l’absence d’allaitement au sein. Appliquée à des femmes enceintes, l’association de thérapie antirétrovirale connue sous le nom de thérapie antirétrovirale de haute activité (désignée en anglais par le sigle HAART) et utilisée pour traiter les sujets infectés par le VIH, a permis de ramener le taux de transmission verticale à des valeurs tout aussi faibles.

L’association AZT-3TC est la combinaison d’antirétroviraux la mieux étudiée, notamment par l’essai PETRA en Afrique Australe et par l’essai ARNS 075. Dans cet essai français où la 3TC était ajoutée à partir de 32 semaines

d'aménorrhée en plus du schéma usuel d'AZT, le taux de transmission était réduit à 1,6%.

Depuis quelques années, le recours à la névirapine suscite beaucoup d'intérêt du fait que, comme l'a montré les essais cliniques, elle réduit efficacement la TME, elle est bon marché et d'une utilisation commode dans les programmes de prévention de la TME.

La névirapine est un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) qui, par fixation directe à la transcriptase inverse du VIH-1, ralentit la synthèse de l'ARN viral et inhibe par conséquent la réplication du virus. Administrée en prise unique de 200 mg par voie orale à la mère au début du travail, la névirapine franchit efficacement la barrière placentaire. [38] Une dose unique de 2 mg/kg est administrée au nouveau-né 48 à 72 h après la naissance.

8.3.2- La PTME au Niger

Au Niger, la PTME a débuté en 2003 par des expériences pilotes sur sept sites. Elle a ensuite été érigée en programme le 14 juillet 2004 par l'arrêté n°85 du Ministère de la Santé Publique de la République du Niger. Il existe actuellement, à l'échelle nationale, 120 formations sanitaires appliquant la stratégie PTME dont 35 sites à Niamey.

En 2006, on dénombre à 27 467 les femmes qui ont accepté de se dépister ; 413 d'entre elles étant séropositives dont 285 ont bénéficié de la prophylaxie PTME. Pour le premier semestre de l'année 2007, on compte 21 435 femmes ayant accepté de se dépister ; les séropositives sont au nombre de 293 et 193 d'entre elles ont bénéficié de la prophylaxie PTME.

Deux protocoles sont décrits : l'ancien et le nouveau protocole. L'ancien protocole est celui qui est actuellement en vigueur ; le nouveau protocole n'est pas encore effectif, faute de disponibilité d'antirétroviraux.

L'ancien protocole est le suivant :

- Pour le VIH-1 : administration d'AZT dès la 28^{ème} semaine d'aménorrhée, en per-partum puis en post-partum où le nouveau-né recevra également une dose. Une autre alternative peut-être l'administration de la névirapine à la mère en début de travail et au nouveau-né à la naissance.
- Pour le VIH-2 : le schéma d'administration de l'AZT est le même que pour le VIH-1. Toutefois, la névirapine n'est pas utilisée dans le cas du VIH-2.
- Pour le VIH-1 et le VIH-2 : même schéma d'administration que pour le VIH-1 (AZT ou névirapine).

Le nouveau protocole est le suivant :

- Pour le VIH-1 : administration d'AZT dès la 28^{ème} semaine d'aménorrhée, en début de travail ; puis en post-partum la mère et le nouveau-né recevront une association d'AZT et de 3TC. La deuxième alternative concernant l'administration de la névirapine est la même que celle de l'ancien protocole.
- Pour le VIH-2 : La mère recevra de l'AZT dès la 28^{ème} semaine d'aménorrhée et en début de travail ; en post-partum seul le nouveau né recevra l'association d'AZT et de 3TC.
- Pour le VIH-1 et le VIH-2 : même schéma d'administration que pour le VIH-1 (AZT + 3TC ou névirapine).

En plus du traitement antirétroviral, toutes les femmes dépistées séropositives doivent recevoir du co-trimoxazole à partir du quatrième mois de grossesse, aux doses suivantes :

- Si le poids est inférieur à 60 kg : un comprimé à 480 mg/j.
- Si le poids est supérieur à 60 kg : deux comprimés à 480 mg/j.

8.3.3- Autres moyens de PTME

- Césarienne programmée : l'effet protecteur de la césarienne programmée, réalisée à membranes intactes et avant le travail, à la 38^e semaine d'aménorrhée, a été démontré chez des femmes ne recevant pas d'antirétroviraux et dans le

cadre de la prophylaxie par AZT en monothérapie avec, dans ce cas, un taux de TME de l'ordre de 1%.

Toutes les études ont montré l'absence d'effet bénéfique de la césarienne effectuée en urgence par rapport à la voie basse. [40]

- L'alimentation artificielle est l'option retenue dans les pays industrialisés. Mais cette solution exige dans les pays en développement l'accès à l'eau potable, une bonne hygiène de vie, des moyens financiers, logistiques et des connaissances suffisantes pour préparer le lait de façon adéquate. Sa mise en œuvre est donc difficile dans les régions démunies.

L'allaitement maternel exclusif, associé à un sevrage rapide et précoce entre le troisième et sixième mois, a été récemment préconisé par l'Unicef et l'Onusida à la suite de la mise en évidence de l'importance de la transmission post-natale tardive (après 6 mois) et du bénéfice persistant d'une chimioprophylaxie périnatale. Cette option pourrait convenir aux mères ne pouvant pas assurer une alimentation artificielle. [20]

- Les interventions de type désinfection vaginale qui inactivent le VIH *in vivo*, ont un intérêt notable en Afrique. Un essai randomisé a été mené au Malawi pour évaluer l'éventuelle efficacité, sur la TME du VIH, d'un badigeonnage avec une solution de chlorhexidine à 0,25% à chaque examen du col pendant l'accouchement, associé au nettoyage de l'enfant à la naissance. L'analyse ne montre pas de différence pour le taux de transmission entre les deux groupes (27% avec intervention contre 28% sans intervention) sauf lorsqu'il existait chez la mère une rupture des membranes depuis plus de quatre heures (25% de TME avec lavage contre 39% sans lavage). [19]

**CADRE ET
METHODOLOGIE
DE L'ETUDE**

1- Cadre de l'étude

Notre étude a été menée au Laboratoire National de Référence pour le VIH et la Tuberculose (LNR-VIH/TB). Ce laboratoire fait partie du laboratoire de biologie médicale de l'Hôpital National de Lamordé, situé à la rive droite de la ville de Niamey.

1.1- Missions du LNR

Le LNR-VIH/TB a pour missions :

- d'assurer la supervision des activités de laboratoire en matière de VIH/SIDA et de Tuberculose ;
- d'assurer le contrôle de qualité des examens en matière de VIH/SIDA et de Tuberculose ;
- d'assurer les mesures de charge virale pour les patients sous traitement antirétroviral et la surveillance de l'émergence des résistances aux antirétroviraux ;
- de diagnostiquer le VIH/SIDA chez les enfants (généralement de 0 à 18 mois) nés de mères séropositives par la technique de biologie moléculaire PCR ;
- d'effectuer la culture et l'identification des mycobactéries, ainsi que les tests de sensibilité aux antituberculeux ;
- d'assurer la disponibilité des réactifs, petit matériel et consommables au niveau de tous les laboratoires de dépistage de la tuberculose ;
- de former le personnel de santé en matière de biologie du VIH/SIDA et de la tuberculose ;
- d'évaluer les nouveaux tests de dépistage du VIH/SIDA et de tuberculose à introduire au Niger ;
- de mener des travaux de recherche opérationnelle sur le VIH/SIDA et la tuberculose.

1.2- Ressources humaines et qualifications

Le personnel du LNR est actuellement composé de:

- Un (1) pharmacien biologiste agrégé de bactériologie virologie.
- Un (1) maîtrisard en biochimie microbiologie.
- Un (1) technicien supérieur de microbiologie (bachelor of science-microbiology).
- Un (1) technicien supérieur de laboratoire.
- Huit (8) techniciens de laboratoire.
- Deux (2) manoeuvres.

1.3- Equipement du LNR

L'équipement du LNR est constitué comme suit :

- Une plateforme COBAS AmpliPrep / COBAS TaqMan pour la charge virale VIH-1.
- Facscount pour la numération des lymphocytes CD4+.
- Vitros DT60 pour le bilan biochimique.
- CD3200 pour le bilan hématologique.
- Chaîne Elisa PR1200, PW40 Bio-Rad pour la sérologie.

L'équipement pour le volet Tuberculose est en cours d'acquisition et sera installé après l'extension des locaux prévue en avril - juin 2008.

2- Méthodologie

2.1 -Type et durée de l'étude

Il s'agit d'une étude prospective et transversale, s'étendant sur la période du 20 mars 2007 au 30 septembre 2007.

2.2- Population d'étude

Notre étude a concerné les enfants dont l'âge varie de 0 à 18 mois et nés de mères séropositives.

Il faut noter que les mères de ces enfants doivent être contaminées par le VIH-1 du groupe M, ainsi n'ont pas été incluses celles qui ont le VIH-2, le VIH-1 du groupe N et O ou même certains variants au sein du groupe M.

2.3-Echantillonnage

2.3.1- Méthode d'échantillonnage

Notre échantillon a été consécutif, répondant aux critères d'inclusion :

- Être né d'une mère séropositive infectée par le VIH-1.
- Être âgé de moins de 18 mois.

2.3.2- Taille de l'échantillon

Tous les enfants répondant aux critères d'inclusions pendant la période d'étude (du 20 Mars 2007 au 30 Septembre 2007) ont été inclus.

2.4-Collecte des données

2.4.1-Support de collecte des données

Une fiche de renseignements a été élaborée (voir annexe).

2.4.2-Prélèvements

Il s'agit de 5 ml de sang total sur EDTA prélevé chez des enfants nés de mères séropositives au niveau des différents centres prescripteurs du Niger, notamment l'Hôpital National de Niamey, l'Hôpital National Lamordé, le Centre Hospitalier Régional Poudrière, l'Hôpital National de Zinder, le CHR de Maradi. Une fois acheminé au LNR, le sang était immédiatement centrifugé à 3000 tours par minute pendant 5 minutes et les plasmas congelés à -20°C. Leur analyse est effectuée par série de 21échantillons.

2.5-Analyses des prélèvements

Nous avons utilisé la plate-forme COBAS AmpliPrep/ COBAS TaqMan 48 de Roche Diagnostics, nouvellement acquise au LNR-VIH/TB. L'instrument COBAS AmpliPrep procède automatiquement à la préparation des échantillons et l'analyseur COBAS Taqman 48 réalise automatiquement les étapes d'amplification et de détection. L'instrument COBAS AmpliPrep/ COBAS TaqMan 48 permet la mesure quantitative de l'ARN du VIH de type 1 uniquement.

2.5.1- Principe de la méthode

La quantification repose sur la RT-PCR en Temps Réel c'est-à-dire une PCR réalisée sur un ADN obtenu après retrotranscription de l'ARN grâce à la transcriptase inverse.

La PCR en temps réel (ou real time PCR ou PCR quantitative) suit les mêmes étapes qu'en PCR classique, c'est-à-dire une succession des cycles de dénaturation-hybridation-extension. A la différence d'une PCR classique, la PCR en temps réel utilise des sondes fluorescentes marquées qui permettent la quantification et la caractérisation de l'amplicon formé en temps réel. Les signaux fluorescents ainsi émis sont collectés pour chaque échantillon à chaque cycle de PCR et sont proportionnels à la quantité des gènes amplifiés.

2.5.2- Appareillage et Réactifs

2.5.2.1- Automate d'extraction d'Acides Nucléiques : COBAS

AmpliPrep[®]

L'instrument COBAS AmpliPrep[®] réalise la préparation automatisée des échantillons. Pour cela une quantité d'environ 850µl de plasma était nécessaire. L'extraction de l'ARN du VIH-1 s'effectue selon quatre étapes à des températures d'incubation différentes :

- La lyse des particules virales grâce à un tampon de lyse, les acides nucléiques sont ainsi libérés, ils sont ensuite stabilisés et déprotéinisés.
- La capture des acides nucléiques par les particules magnétiques en verre.
- Le lavage des acides nucléiques par élimination des substances et des impuretés non liées.
- L'élution, c'est-à-dire la purification des acides nucléiques.

Ensuite le maxter-mix est automatiquement pipeté aux acides nucléiques et l'ensemble est immédiatement transféré dans le COBAS TaqMan[®] 48 pour amplification. L'ensemble de ce processus s'effectue au bout de 2h30-3h de temps.

2.5.2.2- Module d'amplification COBAS TaqMan 48[®]

L'analyseur COBAS TaqMan[®] 48 est un système automatisé d'amplification, de détection et de quantification des acides nucléiques utilisant la technologie PCR en temps réel. Cette technologie emploie un dosage basé sur l'activité 5'exo-nucléasique de la Taq polymérase thermostable.

Après la transcription inverse de l'ARN cible du VIH-1 et de l'ARN du QS du VIH-1, les thermocycleurs de l'analyseur COBAS TaqMan[®] 48 chauffent le mélange réactionnel afin de dénaturer l'ADN cible et d'exposer les séquences cibles de l'amorce spécifique. Pendant que le mélange refroidit, les amorces s'hybrident à l'ADN cible. En présence d'ions manganèse (Mn²⁺) et d'un excès de déoxynucléotides triphosphates (dNTPs), l'ADN polymérase thermostable de *Thermus specie* allonge les amorces hybridées le long des matrices cibles, ce qui génère une molécule d'ADN bicatenaire appelée amplicon. L'analyseur COBAS TaqMan[®] 48 répète automatiquement cette opération pendant un nombre défini de cycles, chaque cycle doublant effectivement la quantité d'amplicons ADN.

La méthode utilise deux sondes fluorescentes doublement marquées par des marqueurs spécifiques, ce qui permet une détection en temps réel de

l'accumulation des produits PCR par la mesure de l'intensité d'émission de colorants fluorescents témoins libérés durant la procédure d'amplification.

Le COBAS TaqMan[®] 48 doit effectuer le test dans les 120 minutes qui suivent la préparation des échantillons et des témoins et peut quantifier de 40 à 10⁷ copies d'ARN/ml. Ce processus dure 3h30 à 4h de temps.

2.5.2.3 - Ordinateur avec logiciel AMPLILINK[®]

Le logiciel est spécialement conçu pour :

- piloter le fonctionnement des deux appareils précédemment décrits,
- gérer les données des patients et des tests programmés.

Il peut être connecté au système informatique du laboratoire. Il permet la restitution, la validation et l'archivage des résultats de quantification qui peuvent être exprimés en copies d'ARN/ml ou en log.

2.5.2.4- Réactifs

Les réactifs destinés au test sont présentés sous forme de 4 cassettes pré remplies et prêtes à l'usage :

- La cassette CS1 : c'est la cassette de réactifs de particules de verres magnétiques et d'une solution d'isopropanol à 93% ;
- La cassette CS2 : c'est la cassette de réactif de lyse. Elle contient du dihydrate de citrate de sodium, du thiocyanate de guanidine à 42,5%, du polydocanol à moins de 14% et du dithiothréitol à 0,9% ;
- La cassette CS3 : c'est la cassette de multi réactifs, contenant une solution de protéinase et un tampon d'élution ;
- La cassette CS4 : c'est la cassette de réactifs spécifiques au test HIV-1, elle contient :

·Le standard de quantification QS du HIV-1 : c'est un RNA non infectieux contenant des séquences de liaison aux amorces HIV-1 et un site unique de liaison à la sonde ainsi que de l'azide de sodium ;

·Le master-mix : c'est le mélange réactionnel HIV-1. Le master-mix est constitué des déoxyribonucléotides (dATP, dCTP, dGTP, dUTP, dTTP), les amorces sens et anti-sens pour la région gag du HIV-1, les sondes oligonucléotidiques à marque fluorescente spécifiques du HIV-1 et du QS, l'ADN polymérase, l'enzyme Ampérase (Uracile-N-glycosylase) et de l'azide de sodium ;

·Une solution de sel de manganèse qui sert de tampon.

Les réactifs destinés au test sont conservés entre 2 et 8°C et restent stables jusqu'à la date de péremption indiquée tant que le flacon n'est pas ouvert. Après ouverture du flacon, ces réactifs restent stables pendant 28 jours. Chaque kit contient des réactifs en quantité suffisante pour 48 tests, qui peuvent être effectués en lots de 12 à 24 tests.

- Le réactif de lavage est constitué de dihydrate de citrate de sodium et de N-méthylisothiazolone-HCl à 0,1%. Le réactif de lavage reste stable jusqu'à la date de péremption indiquée. Après ouverture du flacon, il reste stable pendant 28 jours à 2-30° C ou jusqu'à la date de péremption si celle-ci survient en premier.

2.5.2.5- Témoins

Les témoins assurent un contrôle interne lors du test, ils sont constitués d'ARN non infectieux et sont de 3 types :

- Le témoin négatif (NC)
- Le témoin faiblement positif (LPC)
- Le témoin fortement positif (HPC)

Les témoins sont conservés entre 2 et 8°C, ils restent stables jusqu'à la date de péremption indiquée. Une fois le flacon ouvert, les substances non utilisées sont jetées. Les témoins ont des pinces à code-barres spécifiques à chacun, celles-ci doivent être conservées à 2-30°C.

Les réactifs et les témoins ne doivent pas être congelés.

2.5.3- Mode Opérateur

La technique de biologie moléculaire PCR se fait à l'aide de la plate-forme COBAS AmpliPrep/ COBAS TaqMan 48 et s'effectue en plusieurs étapes :

2.5.3.1- Démarrage et maintenance

- Mettre les appareils sous-tension.
- Effectuer la maintenance journalière.

2.5.3.2- Chargement des cassettes de réactifs

- Charger la cassette CS1 sur un portoir (Rack) en position A.
- Charger les cassettes CS2, CS3 et CS4 sur un autre portoir en position B, C, D ou E. Toutes les cassettes sorties de leur lieu de conservation doivent être immédiatement chargées sur l'appareil COBAS AmpliPrep et mises à température ambiante sur l'appareil au moins 30 minutes avant le traitement du premier échantillon.
- Parallèlement les échantillons sont sortis du congélateur et placés à la température ambiante jusqu'à décongélation.

2.5.3.3- Chargement des consommables

- Charger le portoir des SPU (Sample Processing Unit) en position J, K ou L.
- Charger le portoir des embouts K en position M, N, O ou P.

2.5.3.4- Classification et chargement des échantillons

- Fixer les pinces à code-barres spécifiques des contrôles sur le portoir des échantillons.
- Fixer les pinces à code-barres spécifiques des échantillons sur le portoir.
- Créer une liste de travail à l'aide du logiciel AMPLILINK.
- Passer les échantillons et les contrôles au vortex.

- Transférer 1000 à 1050 µl de chaque échantillon et contrôle dans des tubes S. Il est conseillé d'éviter de transférer des particules et/ou des caillots fibrineux provenant de l'échantillon d'origine dans le tube S.
- Placer les tubes K pour chaque échantillon et contrôle sur le portoir des échantillons.
- Charger le portoir des échantillons en position F, G ou H.
- Scanner le code-barres de K-carrier rack et du K-carrier pendant 5 secondes.
- Insérer le portoir de K-carrier en position M, N ou P.
- Lancer l'extraction en appuyant sur START au niveau du logiciel AMPLILINK.

Après extraction, les échantillons se trouvant sur le K-carrier sont transférés dans le thermocycleur A ou B du COBAS TaqMan pour amplification et détection. Les déchets contenus dans l'appareil COBAS AmpliPrep sont retirés.

2.5.3.5- Expression des résultats

Les résultats sont validés et imprimés. Ils sont interprétés comme suit (voir tableau) :

Commentaire	Interprétation
Cible non détectée	La valeur Ct du VIH-1 est au-dessous de la limite de ce test ou aucune valeur Ct pour VIH-1 n'a été obtenue. Enregistrer les résultats comme suit : « ARN du VIH-1 non détecté ».
< 40 copies/ml	Les copies/ml calculées sont au-dessous de la limite de détection du test. Enregistrer les résultats comme suit : « ARN du VIH-1 détecté, moins de 40 cp/ml d'ARN du VIH -1 ».
Entre 40 et 10 ⁷ copies/ml	Les résultats calculés entre 40 et 10 ⁷ cp/ml tombent dans le domaine linéaire du test. Les résultats qui ne tombent pas dans le domaine linéaire du test ont un degré élevé de variabilité et par conséquent ne peuvent pas être considérés comme exacts.
> 10 ⁷ copies/ml	Les valeurs en copies/ml calculées se situent au-dessus du domaine du test. Enregistrer les résultats comme suit : « > 10 ⁷ copies/ml d'ARN du VIH -1 ».

Tableau VI : Interprétation des résultats à la fin de la PCR en temps réel.

2.6- Méthode de traitement et d'analyse des données

Les données collectées ont été analysées à l'aide du logiciel Epi-info 6.0. La fiche d'enquête et l'ensemble des données ont été saisies et traitées avec le logiciel Microsoft Word.

2.7- Limites de notre étude

Certaines données telles que le sexe, l'âge, le centre prescripteur étaient disponibles pour les 68 enfants car figurant déjà sur le bulletin d'examen.

Le résultat de la PCR, quant à lui, était obtenu après la réalisation du test.

Cependant du fait de certaines données manquantes (telles que l'ethnie, l'observance de la PTME pour le couple mère-enfant, les résultats de la PCR en fonction de l'observance de la PTME, l'allaitement reçu, le poids, le stade clinique, le motif de la première consultation et le traitement médicamenteux) pour 18 enfants, notre échantillon a été réduit à 50.

L'instrument COBAS AmpliPrep ne détecte que le VIH-1 du groupe M. Sont donc exclus tous les échantillons sanguins contaminés par le VIH-2, le VIH-1 du groupe O et N et même certains variants des sous types A-D, F-H, J et K. Ces échantillons donneraient des résultats indétectables, faisant conclure à une non infection de l'enfant. Il serait donc préférable pour éviter les faux positifs d'effectuer les examens pour le couple mère enfant. Ainsi si la mère a un variant non amplifiable par l'instrument COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan 48, il faut tout de même envisager la possibilité d'une infection de l'enfant et avoir recours à une autre méthode de diagnostic précoce.

La PCR doit être effectuée de préférence à 6 semaines et 6 mois d'âge pour avoir un résultat sûr. Cependant ceci n'est pas toujours respecté pour plusieurs raisons (financières, difficultés de transport, ignorance ...).

2.8- Considérations éthiques

Les femmes incluses dans notre études étaient des mères ayant accepté le dépistage volontaire dans le cadre de la PTME selon la procédure universelle de consentement éclairé. La confidentialité était respectée lors de notre étude par la numérotation des bulletins. La liste de travail créée à l'aide du logiciel AmpliLink était également numérotée par ordre de classement des échantillons. Les résultats étaient archivés et leur accès était réglementé par un mot de passe connu uniquement par le personnel effectuant le test.

RESULTATS

Notre étude a porté sur 68 enfants qui ont répondu aux critères d'inclusion pendant la période d'étude.

Les résultats sont regroupés selon le plan suivant :

- I- Données sociodémographiques
- II- Résultats des tests et données PTME
- III- Données cliniques et paracliniques

I- Données sociodémographiques

1- Enfants

Tableau VII : Répartition des résultats positifs selon le sexe.

Sexe	Effectif	Résultats positifs	Pourcentage
Masculin	33	11	33,4
Féminin	34	8	23,5
Non précisé	1	0	0
Total	68	19	27,9

Globalement, 27,9% des enfants testés étaient positifs. Selon le sexe, on constate que 33,4% des enfants ayant un résultat positif étaient de sexe masculin et 23,5% de sexe féminin.

Tableau VIII : Répartition des enfants selon l'âge (en mois) lors du premier prélèvement.

Tranche d'âge (en mois)	Effectif	Pourcentage
[0 – 3]	20	29,4
] 3 – 6]	23	33,9
] 6 – 9]	7	10,4
] 9 – 12]	9	13,2
] 12 – 15]	2	2,7
] 15 – 18]	7	10,4
Total	68	100

La majorité des prélèvements s'est effectuée dans l'intervalle de 3 à 6 mois (33,9%). L'âge moyen des enfants au premier prélèvement a été de 6,3 mois.

Tableau IX : Répartition des enfants selon l'ethnie.

Ethnie	Effectif	Pourcentage
Djerma	21	42
Haoussa	11	22
Touareg	4	8
Sonrai	3	6,0
Peulh	2	4,0
Kanuri	1	2,0
Autres	3	6,0
Non précisé	5	10,0
Total	50	100,0

Autres : Mossi, Mina.

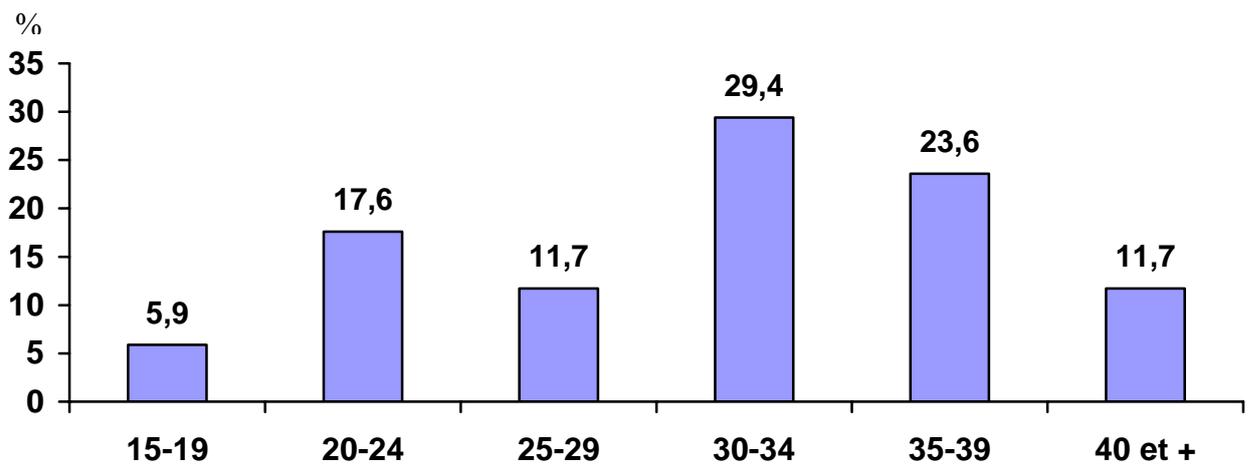
On a noté une prédominance des Djermas (42%) et des Haoussas (22%).

Tableau X : Répartition des enfants selon le centre prescripteur.

Centre prescripteur	Effectif	Pourcentage
Hôpital National de Niamey	51	75,0
Hôpital National Zinder	9	13,2
CHR Maradi	4	5,9
CHR Poudrière (Niamey)	3	4,4
Demande du test à titre individuel	1	1,5
Total	68	100

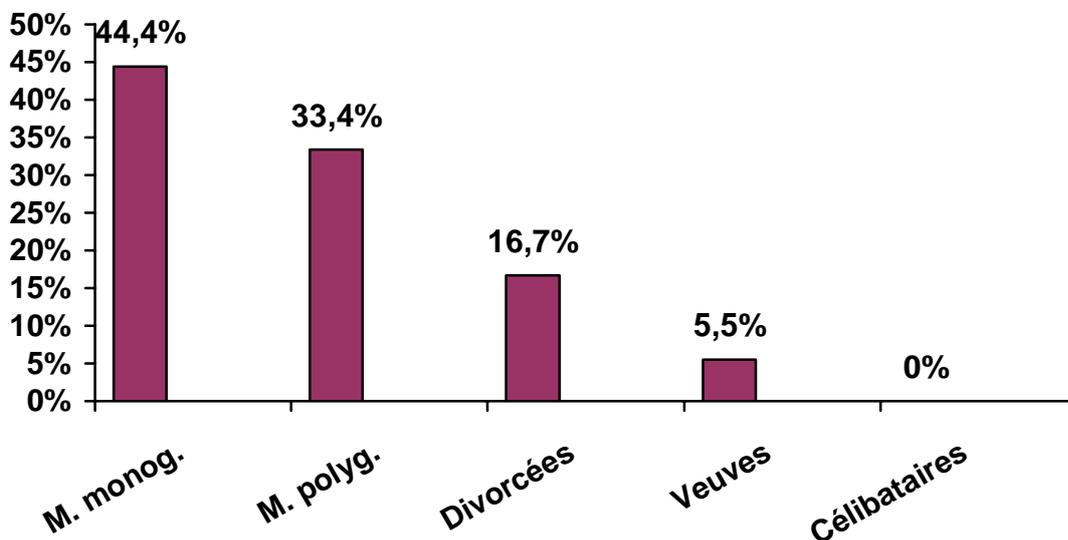
L'Hôpital National de Niamey a demandé 75% des tests. L'Hôpital de Zinder est venu en seconde position avec 13,2%. Ont suivis le Centre Hospitalier de Maradi (5,9%) et le Centre Hospitalier Poudrière de Niamey (4,4%).

2- Mères



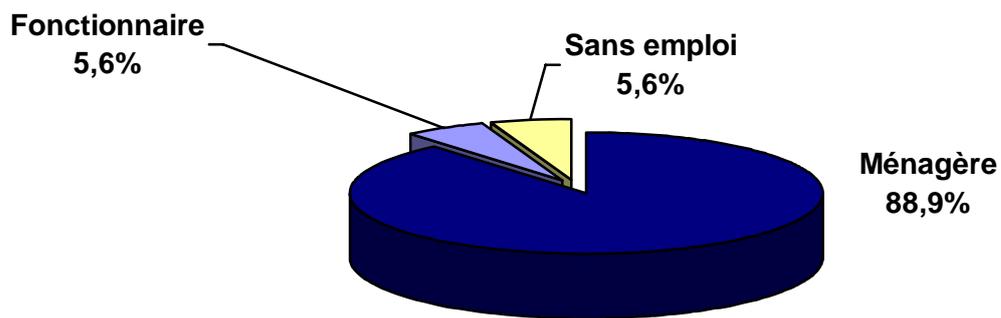
Graphique N°1: Répartition des mères selon l'âge (en années).

Les mères de notre échantillon dont l'âge est compris entre 30 et 34 ans ont représenté 29,4%. Celles qui ont un âge compris entre 35-39 ans ont représenté 23,6%. La tranche d'âge de 15-19 ans n'a fait que de 5,9%.



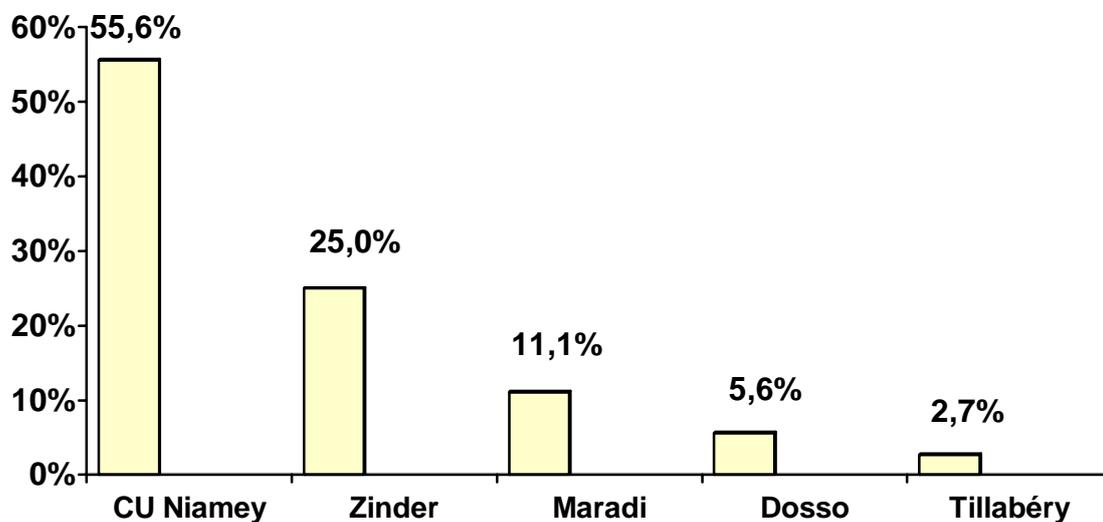
Graphique N°2: Répartition des mères selon le statut matrimonial.

Les femmes mariées monogames ont constitué 44,4%. Les femmes mariées polygames ont représenté 33,4%. Les femmes divorcées ont fait 16,7% et les veuves 5,5%. Il n'y a pas eu de femmes célibataires dans l'échantillon.



Graphique N°3 : Répartition des mères selon la profession.

Il ressort de ce graphique que 88,8% des mères étaient des ménagères. Les fonctionnaires et les sans emploi ont représenté 5,6% chacun.



Graphique N°4 : Répartition des mères selon la provenance.

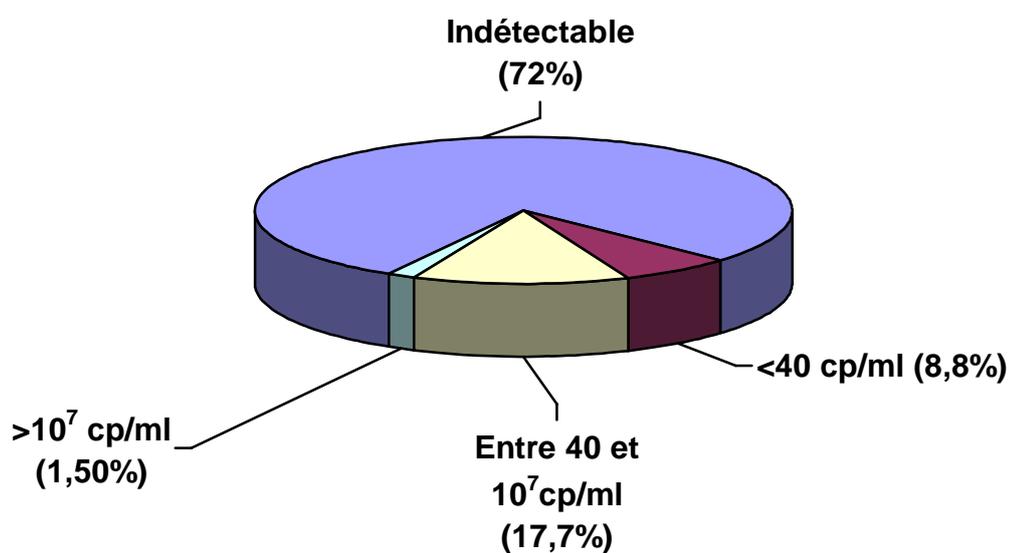
Niamey a été la ville de provenance de 55,6% des mères. 25% sont venues de Zinder. 11,1% de Maradi 5,6% de Dosso et 2,7% de Tillabéry.

II- Résultats de la PCR et données sur le protocole PTME

Tableau XI: Répartition des enfants selon les résultats de la PCR.

Résultat de la PCR	Effectif	Pourcentage	CI 95%
IndéTECTable	49	72	[60,5 - 81,7]
< 40 copies/mL	6	8,8	[3,6 - 17,4]
Entre 40 et 10 ⁷ copies/mL	12	17,7	[9,9 - 28]
> 10 ⁷ copies/mL	1	1,5	[0,07- 7,03]
Total	68	100	

Le résultat indéTECTable a été de 72%. Un résultat situé entre 40 et 10⁷ copies/mL a concerné 17,7% des enfants. Le résultat a été inférieur à 40 copies/mL pour 8,8%. Seul 1,5% a eu un résultat supérieur à 10⁷ copies/mL.



Graphique N° 5: Répartition des enfants selon le résultat de la PCR.

Tableau XII : Répartition des enfants selon l'observance du protocole PTME.

Observance du protocole	Effectif	Pourcentage
PTME observée	26	52
PTME incomplète	3	6
PTME non observée	18	36
Non précisé	3	6
Total	50	100

Les enfants ayant observé le protocole PTME font 56% tandis que 36% ne l'ont pas observé. Pour 6%, le protocole PTME a été incomplet.

Tableau XIII : Répartition des enfants selon l'observance par la mère du protocole PTME.

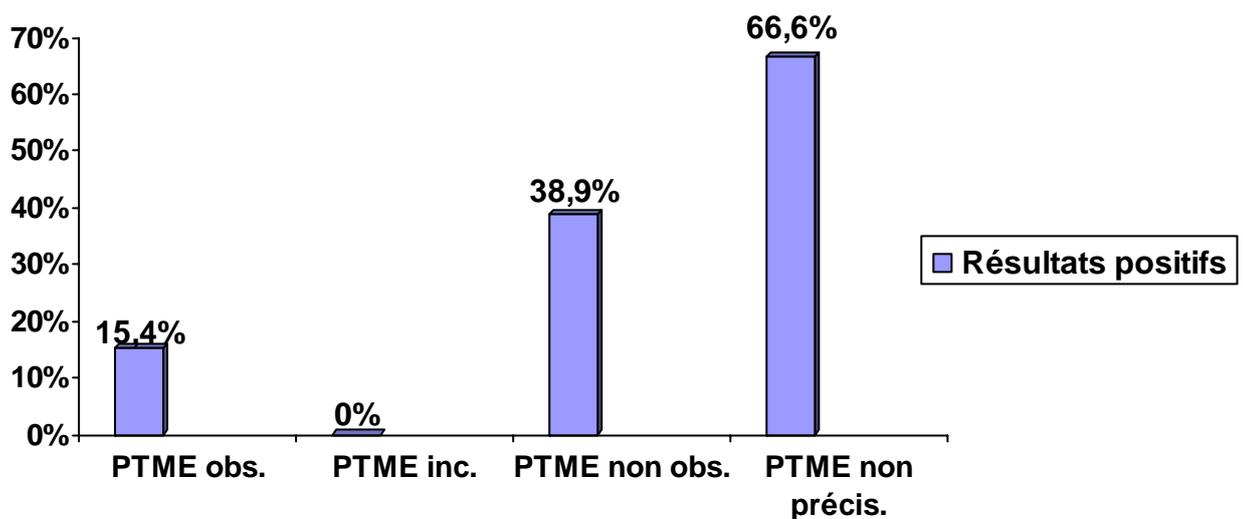
Observance du protocole	Effectif	Pourcentage
PTME observée	32	64
PTME non observée	17	34
Non précisé	1	2
Total	50	100

Les mères qui ont suivi le protocole PTME font 64% tandis que 34% ne l'ont pas suivi.

Tableau XIV: Répartition des résultats positifs selon l'observance du protocole PTME.

Observance de la PTME	Effectif	Résultats positifs	Pourcentage	CI 95%
PTME observée	26	4	15,4	[5,08 – 33,05]
PTME incomplète	3	0	0	[0 – 63,1]
PTME non observée	18	7	38,9	[18,8 - 62,2]
PTME non précisée	3	2	66,6	[13,2 - 98,3]
Total	50	13	26	

Le taux de transmission a été de 38,9% lorsque le protocole PTME n'a pas été observé. Pour ceux qui ont observé le protocole PTME, ce taux a été de 15,4%.

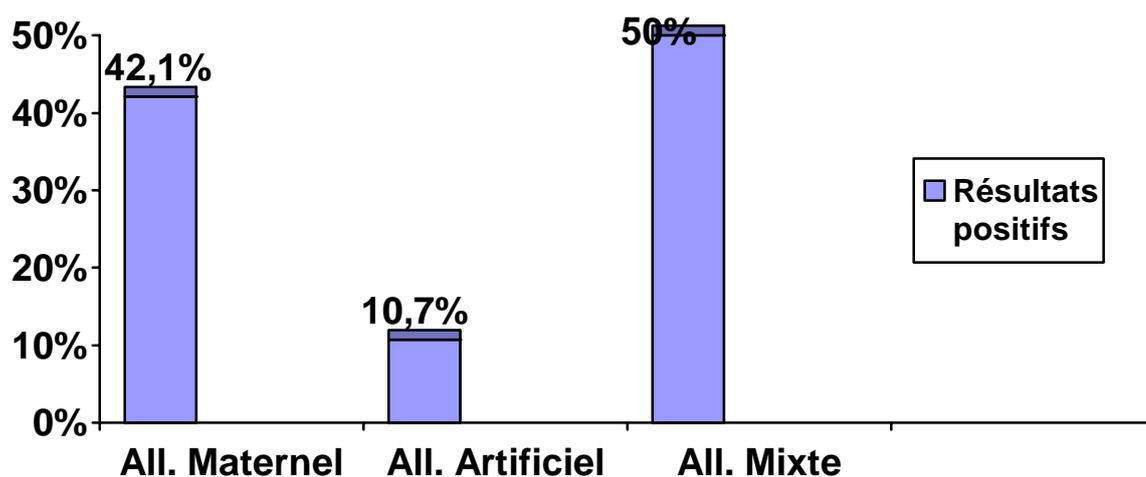


Graphique N°7 : Répartition des résultats positifs selon l'observance du protocole PTME.

Tableau XV: Répartition des résultats positifs selon le mode d'allaitement reçu.

Mode d'allaitement	Effectif	Résultats positifs	Pourcentage	CI 95%
Allaitement maternel	19	8	42,1%	[21,8 – 64,6]
Allaitement artificiel	28	3	10,7%	[2,7 – 26,4]
Allaitement mixte	2	1	50%	[2,5 – 97,4]
Total	49	12	24,5	

Les enfants recevant un allaitement artificiel dont le résultat était positif ont représenté 10,7%. Le taux de transmission a été de 42,1% pour l'allaitement maternel et 50% pour l'allaitement mixte.



Graphique N°8 : Répartition des résultats positifs selon le mode d'allaitement reçu.

III- Données cliniques et paracliniques

Tableau XVI : Répartition des enfants selon le poids (en kilogrammes) à la période de prélèvement.

Poids (en kilogrammes)	Effectif	Pourcentage
[2 – 4]	6	12
] 4 – 6]	16	32
] 6 – 8]	18	36
] 8 – 10]	7	14
Non précisé	3	6
Total	50	100

Les enfants dont le poids est situé entre 6 et 8 kg ont représenté 36%. Le poids situé entre 4 et 6 kg a concerné 32% des enfants. Les poids situés entre 8 et 10 kg et ceux situés entre 2 et 4 kg ont été respectivement de 14% et 12%.

Tableau XVII: Répartition des enfants selon le motif de la première consultation.

Motif de la première consultation	Effectif	Pourcentage
Suivi de nourrisson de mère séropositive	47	94
Fièvre et difficulté respiratoire	1	2
Dermatose généralisée	1	2
Diarrhée liquidienne	1	2
Total	50	100

Le suivi de nourrisson de mère séropositive a été de loin le motif de la première consultation (94%). Les autres motifs tels que fièvre et difficulté respiratoire, dermatose généralisée, diarrhée liquidienne, ont été quant à eux minoritaires (2%).

Tableau XVIII: Répartition selon le stade clinique (classification de l’OMS) dans la période de prélèvement pour la PCR.

Stade clinique	Effectif	Pourcentage
Stade 1 (asymptomatique)	39	78
Dermatose	1	2
Non précisé	10	20
Total	50	100

Le stade asymptomatique a été observé chez 78% des enfants. La dermatose a représenté 2%.

Tableau XIX : Répartition des enfants selon le traitement médicamenteux en cours lors du prélèvement.

Traitement médicamenteux	Effectif	Pourcentage
Antibiotique (Co-trimoxazole)	47	69,1
Antirétroviraux	3	4,4
Antibiotique (Amoxicilline)	3	4,4
Anti-inflammatoire (Paracétamol)	2	2,9
Sel de réhydratation (SRO)	2	2,9
Antifongique (Nystatine)	1	1,5
Mucolytique (Carboscystéine)	1	1,5
Anti-diarrhéique (Actapulgate)	1	1,5
Anti-histaminique (Phénergan)	1	1,5
Collyre et pommade opht. (Cébémoxine)	1	1,5
Anti-paludique (Camoquin)	1	1,5
Pas de traitement	3	4,4
Non précisé	2	2,9
Total	68	100

Le Co-trimoxazole a été prescrit à 69,1% des enfants et un traitement antirétroviral ou anti-infectieux à 4,4%. Le paracétamol et le sel de réhydratation orale ont concerné chacun 2,9% des enfants.

COMMENTAIRES

ET

DISCUSSION

I- Données sociodémographiques

1- Enfants

1.1- Sexe

Dans notre échantillon, le sexe féminin était légèrement prédominant par rapport au sexe masculin toutefois le taux de contamination a été plus élevé chez les garçons (33,4%) que chez les filles (23,5%).

Galli L et coll., en Italie, ont trouvé un taux de transmission supérieur chez les filles (17,9%) par rapport aux garçons (15,5%). [41]

1.2- Age

L'âge moyen était de 6,3 mois environ. Ceci correspond à l'âge idéal pour effectuer la PCR qui doit être faite de préférence à 6 mois. Cependant pour de nombreuses raisons (difficultés financières, ignorance de l'infection chez l'enfant, analphabétisme,...), la PCR n'a pas été effectuée à cet âge-là.

NESHEIM S et coll., aux Etats-Unis, ont démontré que la PCR à partir de la période d'âge de 6 mois permet de déterminer le statut sérologique chez la plupart des enfants nés de mères séropositives. [42].

Au Mali, selon BOUGOUDOGO F, un résultat fiable de la PCR n'est obtenu qu'à partir du deuxième mois de vie car seul un tiers (1/3) des enfants infectés ont une PCR positive dès les premiers jours. [43]

C'est dans ce même contexte que RESINO G. et coll., en Espagne, ont conclu que la sensibilité de la PCR est de 100% après 2 mois d'âge. D'après leur étude, avant cet âge-là, il est préférable d'utiliser la technique de la charge virale pour faire le diagnostic. [44]

1.3 - Ethnie

L'ethnie la plus représentée a été l'ethnie Djerma (42%) suivie des Haoussas (22%). Ceci est probablement dû au fait que la Communauté Urbaine de Niamey est située dans la région de Tillabery, région à prédominance Djerma.

Les Haoussas sont en nombre supérieur par rapport aux autres ethnies car étant l'ethnie majoritaire au Niger.

1.4- Centre prescripteur

L'Hôpital National de Niamey a été le premier centre prescripteur avec 75% sans doute car étant l'hôpital de référence et plus facile d'accès. Il faut aussi ajouter que le taux de séroprévalence de la Communauté Urbaine de Niamey est de 1,4%. [3]

Les régions de Zinder (13,2%) et de Maradi (5,9%) font partie des régions du Niger ayant un taux de séroprévalence bas. Celui de Zinder est de 0,5% et Maradi 0,3%. [3]

Le CHR Poudrière, tout comme l'Hôpital National de Niamey, est doté d'un service de pédiatrie où sont assurés les consultations et les suivis des enfants séropositifs.

2- Mères

La collecte de données sur les mères a été difficile, leur situation n'étant que rarement mentionnée dans le dossier médical de leur enfant. Ceci explique la petite taille de notre échantillon de mères séropositives. Elles ont été elles-mêmes suivies dans différents centres et leurs enfants ont été référés dans les services de pédiatrie. Lors des consultations de suivi des enfants, l'enfant est amené par un autre membre de la famille (tante, grand-mère...). Plusieurs mères ont été également perdues de vue suite à l'annonce d'un résultat négatif de leur enfant. Dans notre échantillon, nous avons recensé 05 cas de décès des mères.

2.1- Age

L'âge moyen des mères a été de 31,82 ans. Cet âge correspond généralement à une période d'activité sexuelle et féconde. Par contre, TONWE-GOLD B. et coll., ont trouvé dans leur étude, un âge moyen inférieur au nôtre, 27 ans. [45]

Selon l'Enquête Démographique de Santé du Niger en 2006, le plus grand taux de prévalence chez les femmes est retrouvé dans la tranche d'âge de 35-39 ans (1,4%). Les femmes dont l'âge se situe entre 30-34 ans venaient ensuite avec une séroprévalence de 1,1%. [3]

2.2- Statut matrimonial

Par mariée monogame, on entend femme mariée à un homme monogame et par mariée polygame, on entend femme mariée à un homme polygame. Dans notre échantillon, les femmes mariées à un homme monogame ont été plus nombreuses (44,4%) que les femmes mariées à un homme polygame (33,3%). Il y a eu 16,7% de femmes divorcées, la cause du divorce étant le plus souvent la découverte de la séropositivité chez la femme. Les cas de veuves (5,5%) ont été peu nombreux. Le statut de veuve est généralement la conséquence du décès du mari suite au SIDA. Il n'y a pas eu de femme célibataire dans notre échantillon.

2.3- Profession

La profession la plus représentée dans notre échantillon a été l'activité de ménagère (88,8%). Les fonctionnaires et les sans emploi ont été très minoritaires (5,6%). Ces résultats peuvent s'appuyer sur l'hypothèse selon laquelle la séropositivité est plus élevée chez les femmes ménagères qui ont un faible niveau intellectuel et donc ont peu de connaissance sur le SIDA et ses modes de transmission.

Au Rwanda, 18% des femmes sont mal informées sur la transmission de la mère à l'enfant du VIH soit parce que elles pensent qu'il n'y a pas de transmission verticale ; soit parce qu'elles ne savent pas. Ces proportions de femmes mal informées sont particulièrement élevées à 15-19 ans, en milieu rural et chez les femmes sans instruction (26%). [46]

2. 4 - Provenance

La majorité des mères ont été de la Commune Urbaine de Niamey (55,6%), comme mentionné précédemment Niamey a un taux de séroprévalence de 1,4%.

[3] La région de Zinder a suivi avec 25%. Maradi (11,1%), Dosso (5,6%) et Tillabery (2,7%) étaient minoritaires. Ces quatre régions ont, en effet, les taux de séroprévalence les plus bas au Niger. Ces derniers sont respectivement 0,5% ; 0,3% ; 0,5% et 0,5%. [3]

II- Résultats de la PCR et données sur le protocole PTME

1- Résultat de la PCR

Un résultat indétectable signifie que la cible n'a pas été détectée, soit parce qu'elle est absente, soit parce qu'elle n'atteint pas le seuil de détection de l'appareil. Le résultat indétectable concerne 72% de notre échantillon. On peut déduire sous réserve que ces enfants n'ont pas été contaminés. Il faudra toutefois s'assurer si le variant est amplifiable par notre méthode et confirmer par une autre PCR.

Un résultat inférieur à 40 copies/mL a concerné 8,8% des enfants. Pour un résultat compris entre 40 copies/mL et 10^7 copies/mL, nous avons trouvé 17,7%.

Si nécessaire, ces enfants devraient être pris en charge en étant traités avec des antirétroviraux pour éviter l'évolution de l'affaiblissement du système immunitaire d'où l'intérêt du diagnostic précoce de l'infection à VIH.

Nous avons trouvé 1,5% pour un résultat supérieur à 10^7 copies/mL. Cela représente un seul patient qui est décédé lors de notre collecte de données.

Ainsi 72% des enfants de notre échantillon étaient négatifs et 28% positifs.

La différence entre ces deux résultats est significative avec $p=10^{-4}$.

Notre résultat est légèrement différent de celui de SAHNI et coll. en Inde qui ont trouvé 68,5% de résultats négatifs et 31,5% de résultats positifs. [47]

Les résultats de SIMPORE et coll., au Burkina Faso sont supérieurs aux nôtres pour les enfants ayant un résultat négatif (89,6%) et inférieurs pour ceux qui ont un résultat positif (10,4%). [48]

Aux Royaume-uni, NEWELL ML et coll. ont trouvé avec la même technique de PCR, 25% d'enfants infectés. [49]

Les différences entre ces résultats peuvent être dues à l'âge auquel a été effectuée la PCR ou la sensibilité de l'appareillage utilisé pour effectuer la PCR.

2- Observance par les enfants du protocole PTME

Le protocole PTME consiste à l'administration d'antirétroviraux aux mères séropositives et à leur enfant. Il a été observé par 52% des enfants de notre échantillon c'est-à-dire qu'ils ont reçu des antirétroviraux à leur naissance. Un résultat proche du nôtre (51%) a été donné par ADEOTHY-KOUMKPAI S au Bénin. [50]

Le protocole n'a pas été observé par 36% soit parce que la mère ignorait elle-même sa séropositivité ou ne savait pas que son enfant devait lui aussi recevoir des antirétroviraux dans le but de réduire le risque de transmission du VIH. Par 'protocole PTME incomplet', nous entendons un protocole inachevé. Ceci était dû à une rupture des médicaments. L'AZT devant être administrée à l'enfant pendant deux semaines après l'accouchement, le traitement a été interrompu au 8^{ème} jour pour cause de rupture.

Pour les 'protocoles PTME non précisés', il s'agissait d'une absence de mention dans le dossier médical ou alors la mère ignorait si des médicaments ont été administrés à l'enfant dans le cadre de la PTME.

3- Observance par la mère du protocole PTME

Plus de la moitié des mères de notre échantillon (64%) ont bénéficié du protocole PTME. Toutefois 34% n'ont pas fait ce protocole par ignorance ou par refus de reconnaître leur séropositivité.

Parmi les mères, 2% ne savaient pas si elles ont reçu un traitement pour diminuer le risque de transmission du VIH à leur enfant ou bien il n'y a aucune indication dans leur dossier. Il nous a été malheureusement impossible de déterminer quelle molécule antirétrovirale les mères ont utilisé dans le cadre de la PTME.

Au Bénin, 51% des mères ont appliqué le protocole PTME selon une étude de ADEOTHY-KOUMKPAI S et coll. [50]

4- Résultats de la PCR et observance du protocole PTME

Parmi les 26 enfants de notre échantillon ayant bénéficié du protocole PTME, 4 ont eu un résultat positif. On a évalué le taux de transmission à 15,4%. La présence de transmission alors que la PTME a été réalisée peut s'expliquer par un phénomène de résistance du virus.

Pour les 18 enfants qui n'ont pas fait le protocole PTME, le nombre de résultats positifs a été plus élevé : 7 enfants étaient séropositifs. Le taux de transmission a été ici de 38,9%. Le taux de transmission moyen a été de 27,2%.

En comparant les deux taux de transmission, on en a déduit une certaine efficacité de la PTME car réduisant considérablement le taux transmission. Toutefois $p=0,156709$; il n'y a eu pas de différence significative entre ces résultats. Ceci serait dû à la petite taille de notre échantillon et aussi parce que l'une des données était inférieure à 5.

Au Mali, la transmission a été de 30% en l'absence de traitement selon TRAORE M. [51]

Au Nigéria, AUDU RA et coll. ont évalué le taux de transmission à 11% lorsque le protocole PTME est appliqué. Ce taux a été de 30% en l'absence du protocole

PTME. [52] Ces résultats sont inférieurs aux nôtres. Le taux de transmission moyen a été 22%.

Au Bénin, ADEOTHY-KOUMKPAI S et coll. ont trouvé un taux de transmission de 7% en présence du protocole PTME avec 20,4% de taux de transmission moyen. [50] Ces résultats sont également inférieurs aux nôtres.

Au Cameroun, AYOUBA A. et coll. ont trouvé un taux de transmission de 13% en présence de traitement. [53]

LANAY O. a estimé le taux de transmission, en Afrique subsaharienne, à 40-50% et en Europe à 15-20% si aucun traitement n'est appliqué. [54]

En effet, les taux précédemment mentionnés en l'absence du protocole PTME sont proches de 40%.

Ce taux élevé de transmission en absence de traitement est sujet à différents facteurs susceptibles de favoriser la transmission mère-enfant à savoir :

- Les facteurs liés à l'état d'avancement de la maladie VIH (signes cliniques du SIDA, statut nutritionnel, TCD4 bas, charge virale VIH élevée...)
- Les infections maternelles associées (générale : bactérienne ou virale ; locale : infection génitales, MST ; coinfection VHI Hépatite virale).
- Le mode d'accouchement.
- Le mode d'allaitement. [54]

5- Résultats de la PCR et mode d'allaitement reçu

L'allaitement artificiel est préconisé chez la mère séropositive pour réduire le risque de transmission du VIH car le lait maternel contient ce virus. Ce mode d'allaitement est difficilement applicable dans nos pays pour des raisons économiques, hygiéniques, culturelles... Il existe également un risque accru de mortalité et de morbidité infantiles lié à ce mode d'allaitement. Un programme d'appui alimentaire met à la disposition des mères séropositives du lait de substitution pour l'alimentation de leur enfant en se basant sur des critères

socioéconomiques (niveau de vie de la famille, revenus financiers...). Ainsi 56% des enfants de notre échantillon (soit 28/50) avaient un allaitement artificiel.

Probablement pour des raisons culturelles et pour bénéficier des multiples avantages du lait maternel (relation mère-enfant, protection contre les infections, moindre coût, hygiène...) 38% de notre échantillon (soit 19/50) ont reçu ce mode d'allaitement. Un sevrage précoce à 6 mois d'âge sera fait pour limiter les risques de transmission et la mère est mise sous ARV durant cette période pour diminuer sa charge virale. L'allaitement mixte est fortement déconseillé car en l'absence de conditions sanitaires satisfaisantes et d'une prise en charge adaptée, il y a cumul des risques associés à l'allaitement maternel et à l'allaitement artificiel. Seuls 4 % de notre échantillon (soit 2/50) recevaient un allaitement mixte. Nous avons recensé le cas d'un orphelin de mère nourri par une autre femme allaitante (nourricière) et qui reçoit en même temps du lait artificiel. Le statut sérologique de la mère nourricière sera effectué pour éviter tout risque éventuel d'une transmission du VIH par le lait.

Au Burkina Faso, SIMPORE et coll. ont trouvé 27,5% d'enfants sous allaitement maternel et 72,5% d'enfants sous allaitement artificiel [48]. Ces résultats bien que différents des nôtres font ressortir une prédominance de l'allaitement artificiel chez les mères séropositives au sein de ces deux études. Toutefois, toujours au Burkina Faso, ZOUNGRANA A. a trouvé 75,4% d'enfants sous allaitement maternel et 24,1% sous allaitement artificiel. [55]

Les différences entre ces données peuvent être influencées par l'âge des enfants au moment de l'étude. On a trouvé généralement un taux plus élevé d'enfants sous allaitement maternel si ceux-ci ont moins de 6 mois.

Nous avons trouvé 42,1% d'enfants infectés sous allaitement maternel et 10,7% sous allaitement artificiel. Nos chiffres sont proches de ceux donnés par l'OMS qui affirme que sans traitement, le taux de transmission du virus peut varier de 15 à 30% en l'absence d'allaitement et de 30 à 45% en cas d'allaitement. [56]

Ici également la différence n'a pas été significative ($p= 0,032083$). Ceci pourrait être du à la petite taille de l'échantillon et de la présence d'une valeur inférieure à 5.

III- Données cliniques et paracliniques

1- Poids

Le poids moyen des enfants de notre échantillon nés de mères séropositives a été de 6 kg 21. Au Royaume-Uni, NEWELL ML et coll. ont trouvé que entre 6 et 12 mois, les enfants séronégatifs avaient un poids supérieur de 6,12% à ceux séropositifs. A l'âge de 8-10 ans, la différence est plus accentuée (44%). Selon cette étude, la différence devient plus apparente avec le temps. [57]

Au Togo, DJADOU KE et coll. ont trouvé que le poids est normal pour 90% de leur échantillon dont l'âge est inférieur à 18 mois. [58]

En Zambie, MOYE J Jr et coll., ont trouvé dans leur étude que les enfants infectés avaient 0,28 kg en moins que ceux non infectés à la naissance. A 18 mois, la différence est de 0,71 kg. [59]

Nous pouvons déduire de ces trois études que les retards pondéraux ne se manifestent que plus tard chez les enfants séropositifs. Nous ne pouvons donc pas encore affirmer si le poids moyen de notre échantillon est normal ou pas à cause de leur bas âge.

2- Motif de la première consultation

Par motif de la première consultation, nous entendons la raison pour laquelle l'enfant a été amené en consultation. Il y a eu 94% qui ont été référés à partir des centres où sont suivies leurs mères ou bien des maternités où elles avaient accouché car ces centres ne disposent pas de pédiatrie pour assurer le suivi de l'enfant. On a compté 2% d'enfants qui ont été amenés en consultation pour fièvre et difficulté respiratoire, 2% pour dermatose généralisée et 2% pour diarrhée. Tous ces symptômes sont des signes cliniques d'infection à VIH tels que décrits dans la classification de Bangui.

3- Stade clinique selon la classification de l'OMS

La majorité des enfants étaient au stade asymptomatique (78%). Ceci pourrait s'expliquer par la non détection du virus pour ceux ayant un résultat négatif. Seul 2% de cas de dermatose a été recensés. Toutefois le stade clinique de 20% de notre échantillon n'a pas été précisé.

4- Traitement médicamenteux en cours lors du prélèvement

Le traitement avec le co-trimoxazole (69,1%) a été de loin le plus pratiqué, il permet de diminuer la fréquence des maladies opportunistes. En Zambie, selon SUBWAY S, le co-trimoxazole a fortement réduit la mortalité au sein d'un groupe d'enfants infectés. [60] Toujours en Zambie, GRIMWADE K et coll., ont observé un taux élevé de résistance bactérienne au co-trimoxazole, ceci est sans doute dû à sa large utilisation. Cependant ce médicament a quand même permis la diminution de la mortalité de 33%. [61]

Un autre antibiotique, l'amoxicilline, a été également utilisé pour le traitement des infections dans 4,4% des cas. Nous avons trouvé 4,4% d'enfants déjà sous traitement ARV car ayant une charge virale élevée. La diarrhée chronique ou intermittente, fait partie des signes du SIDA, ainsi 2,9% de notre échantillon étaient sous réhydratation orale et 1,5% prenaient un anti-diarrhéique.

Nous avons rencontré d'autres traitements contre la fièvre et les douleurs (anti-pyrétique et anti-inflammatoire : 2,9%), le paludisme (anti-paludique : 1,5%), les affections respiratoires (mucolytique : 1,5%), fongiques (antifongiques : 1,5%), oculaires (collyre et pommade ophtalmiques : 1,5%), allergiques (anti-histaminique : 1,5%).

Il y a eu 4,4% des enfants qui n'étaient sous aucun traitement lors du prélèvement pour la PCR.

CONCLUSION

ET

RECOMMENDATIONS

CONCLUSION

Au terme de notre étude, les résultats des différents paramètres étudiés sur un échantillon de 68 enfants âgés de 0 à 18 mois et nés de mères séropositives ont été les suivants :

On a noté un nombre plus élevé d'enfants infectés chez les garçons (33,4%) que chez les filles (20,6%).

L'âge moyen des enfants au moment de la PCR a été de 6,34 mois et celui des mères séropositives a été de 31,82 ans.

Le résultat de la PCR a été majoritairement indétectable, donc négatif (72%). Les enfants ayant observé la PTME font 52% contre 36% qui ne l'ont pas observée. Les mères ayant observé la PTME sont de 54% contre 34%.

En fonction de l'observance de la PTME, le taux de transmission a été de 15,4% si la PTME est faite et de 38,9% si elle n'a pas été suivie.

Les enfants allaités font 38% et les non allaités 56%. Il y a 42,1% d'enfants contaminés parmi ceux qui sont allaités et 10,7% parmi ceux qui ne le sont pas.

Le traitement médicamenteux le plus observé a été le co-trimoxazole (69,1%).

Seul 4,4% de l'échantillon n'a pas observé de traitement.

L'intérêt d'un diagnostic précoce réside dans la possibilité d'une prise en charge précoce d'où la recommandation de permettre à tous les enfants nés de mères séropositives d'effectuer la PCR en temps réel.

RECOMMANDATIONS

En vue d'améliorer la qualité de la prise en charge des enfants nés de mères séropositives, les recommandations suivantes sont formulées aux acteurs sanitaires:

AU MINISTERE DE LA SANTE PUBLIQUE :

- Assurer à tous les enfants nés de mères séropositives la possibilité d'être dépisté précocement permettant ainsi une prise en charge précoce.
- Assurer la disponibilité des antirétroviraux particulièrement aux femmes et aux enfants.
- Permettre le suivi du couple mère-enfant dans un même centre et non dans des centres séparés.
- Soutenir de façon continue la PCR en temps réel.
- Renforcer le comité d'éthique du Ministère de la Santé Publique et l'étendre à chaque institut de recherche en santé.

AUX MEDECINS PRESCRIPTEURS ET PEDIATRES

- Veiller au remplissage complet des dossiers des mères et enfants suivis en prenant bien soin de préciser si la PTME a été suivie ou non.
- Bien expliquer aux femmes enceintes séropositives l'importance de la PTME et s'assurer de l'observance correcte et complète du protocole.

AUX MERES SEROPOSITIVES

- Suivre rigoureusement le protocole PTME pour minimiser les risques de transmission du VIH à l'enfant lors de la grossesse, l'accouchement et l'allaitement.
- Assurer un suivi régulier de l'enfant jusqu'à la confirmation d'un résultat négatif à 18 mois.

REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

1. ANONYME. VIH/SIDA.

<http://www.ohchr.org/french/issues/hiv/index.htm>. Consulté le 11-04-07

2. ANONYME. Statistiques ONUSIDA/UNAIDS 2004-2006.

<http://www.haiticulture.ch/Sida-HIV.html> Consulté le 26-07-07

3. ANONYME. Troisième enquête démographique et de santé et à indicateurs multiples 2006. Institut National de la Statistique. Niamey, Niger.

4. ANONYME. Enquête Démographique de Santé IV (2006). Institut National de la Statistique. Bamako, Mali.

5. GIRARD P-M, KATLAMA CH, PIALOUX G. VIH. Edition 2004, 6ème édition, 635 p.

6. ANONYME. Réaction en chaîne par polymérase. <http://fr.wikipedia.org/wiki/PCR>

Consulté le 11-04-07.

7. MORAND-JOBERT L, LEFRERE J-J, BROSSARD Y, VITTECOQ D, BARRE-SINOSSI F, BRUN-VEZINET F. Les virus de l'immunodéficience humaine. Les virus transmissibles par le sang, médecine sciences sélection.

John Libbey Eurotext 1996, 357 : 105-48.

8. BARIN F. *Retroviridae* : Les virus de l'immunodéficience humaine (HIV).

Virologie médicale, Collection Azay, Mammette A. Presses universitaires de Lyon, 2002 : 569.

9. ANONYME. Cadre Stratégique National de Lutte contre les IST/VIH/SIDA 2008-2012.

Coordination Intersectorielle de Lutte contre les IST/VIH/SIDA. Conseil National de Lutte contre les IST/VIH/SIDA.

- 10. GAGARA ISSOUFOU MADOUGOU A.** Séroprévalence de l'hépatite C chez les personnes vivant avec le VIH au Niger. Thèse de médecine, Niamey 2007 (N° 1491), 86 p.
- 11. GENTILINI M.** Médecine tropicale. Médecine sciences. Edition Flammarion, 5ème édition, 1993, 928:435-59.
- 12. ROSENHEIM M, ITOUA –NGAPORO A.** SIDA. Infection à VIH, Aspects en zone tropicale. Editions Marketing/ Ellipses, 1989 : 336.
- 13. MAMADOU S.** Diversité génétique du VIH-1 au Niger : Etude des variants des groupes M et O. Thèse de doctorat d'état Es sciences pharmaceutiques, Dakar 2003 : 167.
- 14. KERNBAUM S.** Le praticien face au SIDA. Médecine Sciences, Editions Flammarion 1993 : 269.
- 15. ANONYME.** Structure du VIH et de son génome.
<http://www.snv.jussieu.fr/vie/dossiers/SIDA/2struct.htm> Consulté le 08-05-07.
- 16. ATTE S**
Aperçu du statut hormonal au cours de l'infection à VIH.
Thèse de médecine, Niamey 1998 (N° 1012) : 86.
- 17. NORMAND P, MARTET G.** Maladies sexuellement transmissibles en milieu tropical. Editions Pradel 1997 : 140.
- 18. VACHON F.** Sida voies de transmission et épidémiologie. *Rev. Le concours médical* 1989, 111 (12) : 997-1000.
- 19. LEROY V, DABIS F.** Réduction de la transmission mère-enfant du VIH en Afrique : de la recherche clinique aux programmes de santé publique. *Rev. Médecine tropicale* 1999, .59 (4) : 456-64.

- 20. BECQUART P, HOCINI H, BELEC L.** Transmission du virus de l'immunodéficience humaine par le lait maternel:données physiopathologiques récentes et rationnel pour la prévention. *Rev. Virologie 2002, 6 : 189-97.*
- 21. ASSAN A.** Etude épidémiologique-clinique du SIDA pédiatrique dans les services de pédiatrie, Hôpital National de Niamey. Thèse de médecine Niamey 1998, (1013) : 101.
- 22. CHAIX-BAUDIER M-L, BURGARD M, NGO N, ROUZIOUX C.** La transmission materno-fœtale du VIH. *Rev. Virologie 1998, 2 : 471-80.*
- 23. ROUZIOUX C.** Le diagnostic virologique du virus de l'immunodéficience humaine. *Rev. La revue du patricien 1991, 4 : 324-28.*
- 24. AGUT H, DEVILLECHABROLLE A.** Diagnostic virologique de l'infection à VIH. *Rev. Progrès en pathologie infectieuse 1990, 9 : 5-11.*
- 25. ANONYME.** Le virus de l'immunodéficience humaine et son diagnostic. Manuel de référence à l'usage des personnels de laboratoire OMS, Bureau Régional de l'Afrique, Brazzaville 2004 : 60.
- 26. ANGLARET X, MORTIER E.** Maladies infectieuses. Editions ESTEM/MED-LINE 2001-2002, 262: 144.
- 27. KAPLAN J-C, DELPECH M.** Biologie moléculaire et médecine. Médecine-Sciences Edition Flammarion 1989 : 610.
- 28. DENOYEL G-A.** Laboratoire Marcel Mérieux, 16 décembre 2004. *Spectra biol.,2000, 19: 53-57.*
- 29. HAMIDINE I.** Introduction de la charge virale dans le suivi biologique des patients vivant avec le VIH au Niger : résultats préliminaires à propos de 83 cas. Thèse de médecine Niamey 2007, (1503).

30. CHALLINE-LEHMANN D. La PCR quantitative en temps réel associée à la chimie TaqMan : une nouvelle technique de quantification des génomes viraux. *Virologie*, 1997, 1 (2) :171.

31. MEYOHAS M.-C., FERRERA-MENDES F. Sida et infection par le VIH, chap.3 : Infections virales, partie 4: Maladies infectieuses dans : Pathologie médicale et pratiques infirmières. Editions Lamarre 2003, 548 : 326-29.

32. ANONYME. Antirétroviraux.

<http://www.snv.jussieu.fr/vie/dossiers/trithérapie/02antiretroviraux.htm> Consulté le 31-05-07.

33. ANONYME. Les trithérapies antirétrovirales.

<http://www.snv.jussieu.fr/vie/dossiers/trithérapie/03trithérapies.htm> Consulté le 31-05-07.

34. ANONYME. INITIATIVE NIGERIENNE D'ACCES AUX ANTIRETROVIRAUX. Plan d'action 2003-2006, Edition avril 2003.

35. KALLE A D, BENGALY L, KONE D, COULIBALY S M, DIAKITE A.S., DIAMOUTENE A. Dispensation des ARV dans les hôpitaux du Point G et Gabriel Touré. <http://www.remed.org/kalle-bengaly-Mali.pdf>. Consulté le 05-06-07.

36. ANONYME. Santé tropicale Rwanda

<http://www.santetropicale.com/rwanda/index/index.htm> Consulté le 15-11-07.

37. SIDI MOHAMED MALIKI M. Aspects épidémiologiques, diagnostiques et pronostiques de la pleurésie tuberculeuse chez les patients infectés par le VIH au centre hospitalier du point G. Thèse de médecine Bamako 2005, 136 : 62.

38. ANONYME Prévention de la transmission du VIH de la mère à l'enfant : choix et utilisation de la Névirapine. Organisation Mondiale de la Santé, Genève 2001.

39. ASSOCIATION DES PROFESSEURS DE PATHOLOGIE INFECTIEUSE ET TROPICALE (APPIT) Gén et PI, 1998, 2^{ème} édition : 191.

40. DELFRAISSY JF. Prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH, Rapport 2004 Médecine Sciences, Flammarion : 384.

41. GALLI L, PULITI D, CHIAPPINI E, GABIANO C, TOVO PA, PEZZOTTI P, DE MARTINO M. Lower mother-to-child HIV-1 transmission in boys is independent of type of delivery and antiretroviral prophylaxis: the Italian Register for HIV Infection in Children. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005; 40(4):479-85.

42. NESHEIM S, LEE F, KALISH ML, OU CY, SAWYER M, CLARK S, MEADOWS L, GRIMES V, SIMONDS RJ, NAHMIAS A. Diagnosis of perinatal human immunodeficiency virus infection by polymerase chain reaction and p24 antigen detection after immune complex dissociation in an urban community hospital. *J Infect Dis.* 1997, 175(6):1333-6.

43. BOUGOUDOGO F. Le laboratoire comme support du programme PTME. INRSP-Bamako.
[http://lotus5.vitamib.com/hnb/biomali.nsf/All/27367D47B3AAFF48C125731700265736/\\$file/08_Diagnostic%20VIH%20Mali_Bougoudogo.ppt](http://lotus5.vitamib.com/hnb/biomali.nsf/All/27367D47B3AAFF48C125731700265736/$file/08_Diagnostic%20VIH%20Mali_Bougoudogo.ppt). Consulté le 23/01/08.

44. RESINO GARCIA S, ALONSO ARIAS R, JIMENEZ FUENTES JL, GURBINDO GUTIERREZ D, MUNOZ-FERNANDEZ MA. Viral load quantification for the early diagnosis of perinatal human immunodeficiency virus 1 (HIV-1) infection *An Esp. Pediatr.* 1998, 49(1):60-4.

45. TONWE-GOLD B, EKOUEVI KD, VIHO I, AMANI-BOSSE C, TOURE S, COFFIE AP, ROUET F, BECQUET R, LEROY V, EL-SADR WM, ABRAMS EJ, DABIS F. Antiretroviral Treatment and Prevention of Peripartum and Perinatal HIV Transmission in West Africa: Evaluation of a Two-Tiered Approach.
Medicine.plosjournals.org/perlserv/?request=getdocument&doi=10.1371%2Fjournal.pmed.0040257 Consulté le 24/01/08.

46. ANONYME. VIH/Sida et Infections Sexuellement Transmissibles au Rwanda. Résultats de l'enquête démographique et de santé, Rwanda 2000.

47. SAHNI AK, GUPTA RM, JENA J, NAIR MN. Early detection of HIV-1 in infants by PCR. *Indian J Pathol. Microbiol.* 2005, 48 (1): 49-52.

48. SIMPORE J, PIETRA V, SAVADOGO A, PIGNATELLI S, NIKIEMA J.B., NADEMBEGA WM, YARA J, ZOUNGRANA N, BAKOUAN D, COLIZZI V, CASTELLI F, MUSUMECI S. Reduction of mother to child transmission of HIV at Saint Camille Medical Centre in Burkina Faso. *J Med Virol.* 2006, 78 (2):148-52.

49. NEWELL ML, LOVEDAY C, DUNN D, KAYE S, TEDDER R, PECKAM C, DE MARIA A, OMENACA F, CANOSA C, et al. Use of polymerase chain reaction and quantitative antibody tests in children born to human immunodeficiency virus-1- infected mothers. *J Med Virol.* 1995, 47(4):330-5.

50. ADEOTHY-KOUMAPKAI S, MONNYKOSSO CN, D'ALMEIDE M, HOUANSOU J, BATOSSI G, HODONOU I, AGOSSOU R, ADEYANJY I, TESTA J, PORTAL JL. Prevention of HIV mother to child transmission in Cotonou: child follow-up. *Arch Pediatr.* 2004, 11(12):1425-9.

51. TRAORE M. ARV chez la femme enceinte, Formation VIH/Sida Fondations Mérieux 9-13 Avril 2007.

[http://lotus5.vitamib.com/hnb/biomali/biomali.nsf/All/D40220517B2BE6EBC12573170025FD50/\\$file/18_ARV%20chez%20femme%20enceinte_Traore.pdf](http://lotus5.vitamib.com/hnb/biomali/biomali.nsf/All/D40220517B2BE6EBC12573170025FD50/$file/18_ARV%20chez%20femme%20enceinte_Traore.pdf). Consulté le 25/01/08.

52. AUDU RA, SALU OB, MUSA AZ, ONYEWUCHE J, FUNSO-ADEBAYO EO, IROHA EO, EZEAKA VC, OKOEGUALE B, IDIGBE EO. Estimation of the rate of mother to child transmission of HIV in Nigeria. *Afr J Med Sci.* 2006, 35(2):121-4.

53. AYOUBA A, TENE G, CUNIN P, FOUPOUPOUOGNIGNI Y et al. Low rate of mother-to-child transmission of HIV-1 after nevirapine intervention in a pilot public health program in Yaoundé, Cameroon. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2003,34(3):274-80.

54. LAUNAY O. Infection par le VIH et Grossesse Prévention de la Transmission Mère-Enfant (PTME).

www.infectiologie.com/site/medias/enseignement/DIU-paris%20Module206%20Launay-VIH.Grossessepdf. Consulté le 25/01/08

55. ZOUNGRANA A. Problématique du Dépistage Néonatal : Expérience du Burkina Faso.

www.esther.fr/download.php?type=ppt&file_name=ESTHER_diagnostic_n%E9onatal-Alice_ZOUNGRANA. Consulté le 25/01/08

56. ANONYME. Organisation Mondiale de la Santé Recommandations on ARV's and MTCT Prevention 2004, 7 janvier 2004.

57. NEWELL ML, BORJA MC, PECKHAM C; European Collaborative Study. Height, weight, and growth in children born to mothers with HIV-1 infection in Europe. *Pediatrics*. 2003, 111(1):e52-60.

58. DJADOU KE, OCLOO A, DOKOUNOR D, AGBODJAN-DJOSSOU O, AKAKPOSSA A, ATAKOUMA DY. Treatment of children born of AIDS mothers in Tsévié hospital regional center, Togo. *Bull Soc Pathol Exot*. 2007; 100(4):287-8.

59. MOYE J Jr, RICH KC, KALISH LA, SHEON AR, DIAZ C, COOPER ER, PITT J, HANDELSMAN E. Natural history of somatic growth in infants born to women infected by human immunodeficiency virus. Women and Infants Transmission Study Group. *J Pediatr*. 1996, 128(1):58-69.

60. SUBWAY S. Africa: children's access to prophylaxis may improve after medical study, new WHO recommendations. *AIDS Treat News* 2004, 407-408:8-9.

61. GRIMWADE K, SWINGLER GH. Cotrimoxazole prophylaxis for opportunistic infections in children with HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006, (1):CD003508.

ANNEXES

Fiche signalétique

Nom : ALI ADA (Issia)

Prénom : Razina

Titre de la thèse : « Utilisation de la PCR en temps réel pour le diagnostic précoce de la transmission verticale du VIH. »

Année : 2007 – 2008

Pays d'origine : Niger

Ville de soutenance : Bamako

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie.

Secteur d'intérêt : Biologie moléculaire, virologie, pédiatrie.

Résumé : La PCR en temps réel est une technique de biologie moléculaire permettant de combiner l'amplification et la révélation de l'acide nucléique. Cette technique est idéale dans le cadre du diagnostic de l'infection à VIH lors de la transmission de la mère à l'enfant. La PCR en temps réel permet de détecter directement le virus notamment son acide nucléique dans un échantillon sanguin. Ainsi, une étude sur l'utilisation de la PCR en temps réel pour le diagnostic précoce de la transmission verticale du VIH a été menée du 20 mars 2007 au 30 septembre 2007. Elle concernait 68 enfants dont l'âge variait de 0 à 18 mois, nés de mères séropositives contaminées par le VIH-1 du groupe M, provenant de différentes couches sociales. Le résultat a été soit négatif (résultat indétectable) soit positif (inférieur à 40 copies/mL ou compris entre 40 et 10^7 copies/mL ou encore supérieur à 10^7 copies/mL). C'est sur la base de ces résultats que l'on a pu estimer l'efficacité du protocole PTME qui consiste à l'administration d'antirétroviraux à la femme enceinte, en per-partum ou allaitante et au nouveau-né pour réduire le risque de transmission du VIH.

Nos résultats ont été les suivants :

-Sur 50 enfants, 26 ont observé la PTME. Quatre d'entre eux sont positifs suite à la réalisation de la PCR en temps réel. Le taux de transmission a été estimé à 15,4% pour ce groupe.

-Sur 50 enfants 18 n'ont pas observé la PTME et 7 ont été dépistés positifs. Le taux de transmission est évalué à 38,9%.

- Le taux de transmission moyen a été de 27,5%.

D'après nos résultats, nous pouvons conclure que le risque de transmission était nettement plus faible en présence de traitement antirétroviral. De plus un diagnostic précoce permet une prise en charge précoce de l'enfant, d'où l'intérêt d'effectuer la technique de PCR en temps réel.

Mots-clés : PCR en temps réel, diagnostic précoce, transmission verticale, VIH

Thesis descriptive notice

Name: ALI ADA (Issia)

First Name: Razina

Thesis title: « Use of real time PCR for early diagnosis of HIV vertical transmission. »

Academic year: 2007 – 2008

Origin country: Niger

Place of defense : Bamako

Deposit place: Library of the Medicine, Pharmacy and Odonto-Stomatology Faculty.

Sectors of interest: Molecular biology, virology, pediatriy.

Abstract: Real time PCR is a molecular biology technique which can combine amplification and revelation of nucleic acid. This technique is ideal for early diagnosis of HIV infection in mother to child transmission. Real time PCR allows to detect directly the virus, notably its nucleic acid, in a blood sample. In this way, a study on the use of the real time PCR for the early diagnosis of HIV vertical transmission has been conducted from March 20th to September 30th 2007. It was about 68 children whose age were between 0 and 18 months, born from HIV 1 group M infected mothers, coming from many social groups. The result was negative (target not detected) or positive (> 40 copies/mL, between 40 and 10^7 copies/mL or $< 10^7$ copies/mL). From these results, the success of MTCTP was determined. MTCTP is to give ARV to the pregnant woman, in per-partum or breast-feeding and to the newborn to reduce the risk of HIV transmission.

We obtained the following results:

- On 50 children, the MTCTP was observed by 26 of them. After real time PCR test, 4 of them were positive. The transmission rate was 15,4% for this group.

-On 50 children, 18 of them did not observe the MTCTP and 7 were infected.
The transmission rate was 38,9%.

- The average transmission was 27,5%.

These results show that HIV transmission rate is lower if there is an ARV treatment. An early diagnosis allows an early care, that's why it's important to make real time PCR.

Key-Words: Real time PCR, early diagnosis, vertical transmission, HIV, Niger.

FICHE DE COLLECTE DES DONNEES

I. DONNEES SUR L'ENFANT

1- Numéro d'ordre:

2- Identifiant INAARV:

3- Sexe : M /__/ F /__/

4- Age (ou date de naissance) :.....

5- Poids :.....

6- Ethnie :

Haoussa /__/ Djerma /__/

Peulh /__/ Sonrai /__/

Touareg /__/ Kanuri /__/

Autre.....

7- Centre hospitalier :

Hôpital National de Niamey /__/ Hôpital National de Lamordé /__/

CHR Poudrière /__/ Autres.....

8- Stade clinique selon la classification de l'OMS :

Stade 1 /__/ Stade 2 /__/ Stade 3 /__/ Stade 4 /__/

9- Résultat de la PCR : Indélectable /__/ Inférieur à 40 cp/ml /__/

Entre 40 et 10⁷ cp/ml /__/ Supérieur à 10⁷ cp/ml /__/

10- Observance de la PTME : Oui /__/ Non /__/

11- Motif de la première consultation :.....

.....

12- Traitement médicamenteux :

.....

II. DONNEES SUR LA MERE

1- Age :.....

2- Statut matrimonial :

Mariée /__/

Divorcée /__/

Célibataire /__/

Veuve /__/

3- Profession :

Elève/Etudiante /__/

Fonctionnaire /__/

Ménagère /__/

Sans emploi /__/

Paysanne /__/

Autres.....

4- Région de provenance :

CU Niamey /__/

Dosso /__/

Maradi /__/

Zinder /__/

Tahoua

Agadez /__/

Diffa /__/

Tillabéry /__/

Autre.....

5- Observance de la PTME : Oui /__/

Non /__/

6- Mode d'allaitement :

Maternel /__/

Artificiel /__/

Mixte /__/



Photo n°1 : COBAS AmpliPrep.



Photo n° 2 : Aperçu partiel des différentes « positions » de COBAS AmpliPrep.



Photo n°3 : COBAS TaqMan 48.

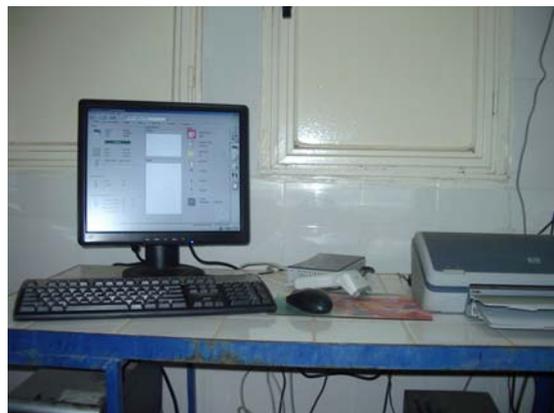


Photo n°4 : Logiciel AmpliLink.

Appareillage utilisé pour la réalisation de la PCR en temps réel.

AMPLILINK® 3.1.0 Report: Rack Result

Rack ID	Date/Time	Batch ID	Comment				
003	2/7/2008 8:07 AM						
T	T #	Order/Lot Number	Test	Result	Flags	Date/Time	A-Op
HPC	01	*J042390000	HIMCAP48	2.55E+5 cp/mL		2/7/2008 1:57:59 PM	ROUFAI
LPC	02	*J042390000	HIMCAP48	1.49E+2 cp/mL	_L_LPCINVALID	2/7/2008 1:57:59 PM	ROUFAI
NC	03	*J042390000	HIMCAP48	Target Not Detected		2/7/2008 1:57:59 PM	ROUFAI
S	04	*ORDER0004 X	HIMCAP48	Target Not Detected		2/7/2008 1:57:59 PM	ROUFAI
S	05	*ORDER0005	HIMCAP48	9.25E+1 cp/mL		2/7/2008 1:57:59 PM	ROUFAI
S	06	*ORDER0006	HIMCAP48	Target Not Detected		2/7/2008 1:57:59 PM	ROUFAI
S	07	*ORDER0007	HIMCAP48	1.89E+5 cp/mL		2/7/2008 1:57:59 PM	ROUFAI
S	08	*ORDER0008	HIMCAP48	Target Not Detected		2/7/2008 1:57:59 PM	ROUFAI
S	09	*ORDER0009	HIMCAP48	Target Not Detected		2/7/2008 1:57:59 PM	ROUFAI
S	10	*ORDER0010	HIMCAP48	Target Not Detected		2/7/2008 1:57:59 PM	ROUFAI
S	11	*ORDER0011	HIMCAP48	Target Not Detected		2/7/2008 1:57:59 PM	ROUFAI
S	12	*ORDER0012	HIMCAP48	Target Not Detected		2/7/2008 1:57:59 PM	ROUFAI
S	13	*ORDER0013	HIMCAP48	9.14E+4 cp/mL		2/7/2008 1:57:59 PM	ROUFAI
S	14	*ORDER0014	HIMCAP48	Target Not Detected		2/7/2008 1:57:59 PM	ROUFAI
S	15	*ORDER0015	HIMCAP48	< 4.00E+1 cp/mL		2/7/2008 1:57:59 PM	ROUFAI
S	16	*ORDER0016	HIMCAP48	< 4.00E+1 cp/mL		2/7/2008 1:57:59 PM	ROUFAI
S	17	*ORDER0017	HIMCAP48	Target Not Detected		2/7/2008 1:57:59 PM	ROUFAI
S	18	*ORDER0018	HIMCAP48	< 4.00E+1 cp/mL		2/7/2008 1:57:59 PM	ROUFAI
S	19	*ORDER0019	HIMCAP48	Target Not Detected		2/7/2008 1:57:59 PM	ROUFAI
S	20	*ORDER0020	HIMCAP48	1.37E+4 cp/mL		2/7/2008 1:57:59 PM	ROUFAI
S	21	*ORDER0021	HIMCAP48	< 4.00E+1 cp/mL		2/7/2008 1:57:59 PM	ROUFAI
S	22	*ORDER0022	HIMCAP48	Target Not Detected		2/7/2008 1:57:59 PM	ROUFAI
S	23	*ORDER0023	HIMCAP48	6.44E+3 cp/mL		2/7/2008 1:57:59 PM	ROUFAI
S	24	*ORDER0024	HIMCAP48	Invalid	_Q_QS_INVALID	2/7/2008 1:57:59 PM	ROUFAI

Résultats imprimés à la fin de la réalisation de la PCR en temps réel.

SERMENT DE GALIEN

Je le jure, en présence des maîtres de cette faculté, des conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et des condisciples ;

- D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.
- D'exercer dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité.
- En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état à corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.
- Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

Je le jure !