



**Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie**

Année Universitaire 2007 - 2008

N°.....

**THESE**

Présentée en vue de l'obtention du

**DIPLOME D'ETAT DE  
DOCTEUR EN PHARMACIE**

Par

**Mlle DIOMANDE MAMOUIDE**

**ISSUE DES GROSSESSES CONTRACTEES AU  
COURS D'UN TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL  
DANS LE CADRE  
DES ETUDES CARE ET TRIVACAN**

**COMPOSITION DU JURY**

**Président : Professeur Amadou DIALLO**

**Assesseurs : Professeur Benoît Yaranga KOUMARE**

**Docteur Youssouf TRAORE**

**Directeur de thèse: Professeur Emmanuel BISSAGNENE**

**Co-directeur : Professeur Sounkalo DAO**

---

**ADMINISTRATION ET  
PERSONNEL ENSEIGNANT DE  
LA FACULTE DE MEDECINE DE  
PHARMACIE ET  
D'ODONTO-STOMATOLOGIE**

# FACULTE DE MEDECINE DE PHARMACIE ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE

## ADMINISTRATION

DOYEN : **Anatole TOUNKARA** - Professeur

1<sup>er</sup> ASSESSEUR : **Drissa DIALLO** - Maître de Conférences

2<sup>ème</sup> ASSESSEUR : **Sékou SIDIBE** - Maître de Conférences

SECRETAIRE PRINCIPAL : **Yénimégue Albert DEMBELE** - Professeur

AGENT COMPTABLE : **Mme COULIBALY Fatoumata TALL** - Contrôleur des finances.

## PROFESSEURS HONORAIRES

M. Alou BA	Ophthalmologie
M. Bocar SALL	Orthopédie – Traumatologie - Secourisme
M. Souleymane SANGARE	Pneumo – phtisiologie
M. Yaya FOFANA	Hématologie
M. Mamadou L. TRAORE	Chirurgie Générale
M. Balla COULIBALY	Pédiatrie
M. Mamadou DEMBELE	Chirurgie Générale
M. Mamadou KOUMARE	Pharmacognosie
M. Ali Nouhoum DIALLO	Médecine interne
M. Aly GUINDO	Gastro – entérologie
M. Mamadou M Keita	Pédiatrie
M. Siné Bayo	Anatomie – Pathologie - Histoembryologie
M. Sidi Yaya Simaga	Santé Publique, <b>Chef de D.E.R</b>
M. Abdoulaye Ag RHALY	Médecine interne
M. Boulkassoum HAIDARA	Législation

## LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT PAR D.E.R. & PAR GRADE

### ▪ D.E.R. CHIRURGIE ET SPECIALITES CHIRURGICALES

#### **1. PROFESSEURS**

M. Abdel Karim KOUMARE	Chirurgie Générale
M. Sambou SOUMARE	Chirurgie Générale
M. Abdou Alassane TOURE	Orthopédie - Traumatologie, <b>Chef de D.E.R.</b>
M. Kalilou OUATTARA	Urologie
M. Amadou DOLO	Gynéco Obstétrique
M. Alhousseini Ag MOHAMED	ORL
Mme SY Assitan SOW	Gynéco – Obstétrique
M. Salif DIAKITE	Gynéco – Obstétrique
M. Abdoulaye DIALLO	Anesthésie – Réanimation
M. Djibril SANGARE	Chirurgie Générale
M. Abdel Kader TRAORE Dit DIOP	Chirurgie Générale

#### **2. MAITRES DE CONFERENCES**

M. Abdoulaye DIALLO	Ophthalmologie
M. Gangaly DIALLO	Chirurgie Viscérale
M. Mamadou TRAORE	Gynéco – Obstétrique
M. Filifing SISSOKO	Chirurgie Générale
M. Sekou SIDIBE	Orthopédie – Traumatologie
M. Abdoulaye DIALLO	Anesthésie – Réanimation
M. Tieman COULIBALY	Orthopédie – Traumatologie

---

Mme TRAORE J THOMAS  
M. Mamadou L. DIOMBANA  
Mme DIALLO Fatimata S. DIABATE  
M. Nouhoum ONGOÏBA  
M. Sadio YENA  
M. Youssef COULIBALY

Ophthalmologie  
Stomatologie  
Gynéco - Obstétrique  
Anatomie & Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Anesthésie - Réanimation

### 3. MAITRES ASSISTANTS

M. Issa DIARRA  
M. Samba Karim TIMBO  
Mme TOGOLA Fanta KONIPO  
M. Zimogo Zié SANOGO  
Mme Djénéba DOUMBIA  
M. Zanafon OUATTARA  
M. Adama SANGARE  
M. Sanoussi BAMANI  
M. Doulaye SACKO  
M. Ibrahim ALWATA  
M. Lamine TRAORE  
M. Mady MAKALOU  
M. Aly TEMBELY  
M. Niani MOUNKORO  
Mme Djénéba DOUMBIA  
M. Tiémoko D. COULIBALY  
M. Souleymane TOGORA  
M. Mohamed KEITA  
M. Bouraïma MAIGA

Gynéco – Obstétrique  
ORL  
ORL  
Chirurgie Générale  
Anesthésie - Réanimation  
Urologie  
Orthopédie – Traumatologie  
Ophthalmologie  
Ophthalmologie  
Orthopédie - Traumatologie  
Ophthalmologie  
Orthopédie – Traumatologie  
Urologie  
Gynécologie – Obstétrique  
Anesthésie – Réanimation  
Odontologie  
Odontologie  
ORL  
Gynécologie – Obstétrique

### ▪ D.E.R. DE SCIENCES FONDAMENTALES

#### 1. PROFESSEURS

M. Daouda DIALLO  
M. Amadou DIALLO  
M. Moussa HARAMA  
M. Ogobara DOUMBO  
M. Yénimégué Albert DEMBELE  
M. Anatole TOUNKARA  
M. Bakary M. CISSE  
M. Abdourahmane S. MAÏGA  
M. Adama DIARRA  
M. Massa SANOGO  
M. Mamadou Koné

Chimie Générale & Minérale  
Biologie  
Chimie Organique  
Parasitologie – Mycologie  
Chimie Organique  
Immunologie - **Chef de D.E.R.**  
Biochimie  
Parasitologie  
Physiologie  
Chimie Analytique  
Physiologie

#### 2. MAÎTRES DE CONFERENCES

M. Amadou TOURE  
M. Flabou BOUGOUDOOGO  
M. Amagana DOLO  
M. Mahamadou CISSE  
M. Sékou F. M. TRAORE  
M. Abdoulaye DABO  
M. Ibrahim I. MAÏGA

Histoembryologie  
Bactériologie – Virologie  
Parasitologie  
Biologie  
Entomologie médicale  
Malacologie – Biologie Animale  
Bactériologie – Virologie

#### 3. MAÎTRES ASSISTANTS

M. Lassana DOUMBIA

Chimie Organique

---

M. Mounirou Baby  
M. Mahamadou A THERA  
M. Moussa Issa DIARRA  
M. Kaourou DOUCOURE  
M. Bouréma KOURIBA  
M. Souleymane DIALLO  
M. Cheick Bougadari TRAORE

Hématologie  
Parasitologie  
Biophysique  
Biologie  
Immunologie  
Bactériologie – Virologie  
Anatomie pathologie

#### **4. ASSISTANTS**

M. Mangara M. BAGAYOKO  
M. Guimogo DOLO  
M. Abdoulaye TOURE  
M. Djbril SANGARE  
M. Mouctar DIALLO  
M. Boubacar TRAORE  
M. Bocary Y SACKO  
M. Mamadou BA  
M. Moussa FANE

Entomologie - Moléculaire Médicale  
Entomologie - Moléculaire Médicale  
Entomologie - Moléculaire Médicale  
Entomologie - Moléculaire Médicale  
Biologie - Parasitologie  
Parasitologie- Mycologie  
Biochimie  
Biologie - Parasitologie entomologie médicale  
Parasitologie – Entomologie

#### ▪ **D.E.R. DE MEDECINE ET SPECIALITES MEDICALES**

##### **1. PROFESSEURS**

M. Mamadou K. TOURE  
M. Mahamane MAÏGA  
M. Baba KOUMARE  
M. Moussa TRAORE  
M. Issa TRAORE  
M. Hamar A. TRAORE  
M. Dapa Aly DIALLO  
M. Moussa Y. MAÏGA  
M. Somita KEITA  
M. Boubakar DIALLO  
M. Toumani SIDIBE

Cardiologie  
Néphrologie  
Psychiatrie - **Chef de D.E.R.**  
Neurologie  
Radiologie  
Médecine Interne  
Hématologie  
Gastro – entérologie - Hépatologie  
Dermato – Léprologie  
Cardiologie  
Pédiatrie

##### **2. MAÎTRES DE CONFERENCES**

M. Bah KEITA  
M. Abdel Kader TRAORE  
M. Siaka SIDIBE  
M. Mamadou DEMBELE  
M. Mamady KANE  
M. Sahare FONGORO  
M. Bakoroba COULIBALY  
M. Bou DIAKITE  
M. Bougouzié SANOGO  
Mme SIDIBE Assa TRAORE  
M. Adama D. KEITA  
M. Sounkalo DAO

Pneumo - Phtisiologie  
Médecine Interne  
Radiologie  
Médecine Interne  
Radiologie  
Néphrologie  
Psychiatrie  
Psychiatrie  
Gastro-entérologie  
Endocrinologie  
Radiologie  
Maladies infectieuses

##### **3. MAITRES ASSISTANTS**

Mme TRAORE Mariam SYLLA  
Mme Habibatou DIAWARA  
M. Daouda K Minta  
M. Kassoum SANOGO

Pédiatrie  
Dermatologie  
Maladies Infectieuses  
Cardiologie

---

M. Seydou DIAKITE	Cardiologie
M. Arouna TOGORA	Psychiatrie
Mme Diarra Assétou SOUCKO	Médecine interne
M. Boubacar TOGO	Pédiatrie
M. Mahamadou TOURE	Radiologie
M. Idrissa A. CISSE	Dermatologie
M. Mamadou B. DIARRA	Cardiologie
M. Anselme KONATE	Hépto – gastro - entérologie
M. Moussa T. DIARRA	Hépto – gastro - entérologie
M. Souleymane DIALLO	Pneumologie
M. Souleymane COULIBALY	Psychologie
M. Cheick Oumar GUINTO	Neurologie

▪ **D.E.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

**1. PROFESSEURS**

M. Boubacar Sidiki CISSE	Toxicologie
M. Gaoussou KANOUTE	Chimie Analytique <b>Chef de D.E.R</b>
M. Ousmane DOUMBIA	Pharmacie Chimique
M. Elimane MARIKO	Pharmacologie

**2. MAITRES DE CONFERENCES**

M. Drissa DIALLO	Matières médicales
M. Alou KEITA	Galénique
M. Benoît Yaranga KOUMARE	Chimie analytique
M. Ababacar I. MAIGA	Toxicologie

**3. MAÎTRES ASSISTANTS**

M. Yaya KANE	Galénique
Mme Rokia SANOGO	Pharmacognosie

**4. ASSISTANTS**

M. Saibou MAIGA	Législation
M. Ousmane KOITA	Parasitologie Moléculaire

• **D.E.R. SANTE PUBLIQUE**

**1. PROFESSEUR**

M. Sanoussi KONATE	Santé Publique
--------------------	----------------

**2. MAÎTRE DE CONFERENCES**

M. Moussa A. MAÏGA	Santé Publique
--------------------	----------------

**3. MAÎTRES ASSISTANTS**

M. Bocar G. TOURE	Santé Publique
M. Adama DIAWARA	Santé Publique
M. Hamadoun SANGHO	Santé Publique
M. Massambou SACKO	Santé Publique
M. Alassane A. DICKO	Santé Publique

---

---

M. Mamadou Souncalo TRAORE

Santé Publique

#### **4. ASSISTANTS**

M. Samba DIOP

Anthropologie Médicale

M. Seydou DOUMBIA

Epidémiologie

M. Oumar THIERO

Biostatistique

M. Seydou DIARRA

Anthropologie Médicale

#### ▪ **CHARGES DE COURS & ENSEIGNANTS VACATAIRES**

M. N'Golo DIARRA

Botanique

M. Bouba DIARRA

Bactériologie

M. Salikou SANOGO

Physique

M. Boubacar KANTE

Galénique

M. Souleymane GUINDO

Gestion

Mme DEMBELE Sira DIARRA

Mathématiques

M. Modibo DIARRA

Nutrition

Mme MAÏGA Fatoumata SOKONA

Hygiène du Milieu

M. Mahamadou TRAORE

Génétique

M. Yaya COULIBALY

Législation

M. Lassine SIDIBE

Chimie -Organique

#### ▪ **ENSEIGNANTS EN MISSION**

Pr. Doudou BA

Bromatologie

Pr. Babacar FAYE

Pharmacodynamie

Pr. Lamine GAYE

Physiologie

Pr. Mounirou CISSE

Hydrologie

Pr. Amadou Papa DIOP

Biochimie

---

---

# *Dédicaces*

*Je dédie cette thèse à ...*

---

---

## *A DIEU TOUT PUISSANT*

*<<Si DIEU ne bâtit pas la maison, ceux qui la bâtissent le font en vain... >> (Psaumes 127,1)*

*En effet, tu as toujours été présent dans ma modeste vie et, face aux difficultés, tu m'as donné le courage et raffermi ma persévérance. C'est toi qui as permis que ce jour soit, permets-moi donc de te dédier cette thèse en premier.*

*Que toute la gloire te revienne.*

---

---

*A MA GRAND-MÈRE, MACOURA ELISE*

*Toi qui m'as bercé pendant mon enfance, je te dédie spécialement cette thèse. Grand merci pour cet amour sans partage que tu m'as offert. Que ton âme repose en paix.*

*A MON PÈRE*

*Tu as été pour moi le vecteur directeur qui as toujours guidé mes pas. À travers cette thèse, je viens d'achever une mission qui te tenait à cœur ; je sais que tu aurais été fier si tu étais encore parmi nous. Que ton âme repose en paix.*

*A MA MÈRE*

*J'espère avoir été à la hauteur des espoirs que tu as placés en moi. Ce travail est le tien, fruit de tes efforts, de ta grande patience doublée d'une humilité à toute épreuve. Que DIEU te garde encore longtemps pour voir le fruit de tous tes efforts.*

*A MES FRÈRES,*

*Messou et Lama*

*Je vous aime d'un même amour ; Sachez que la grandeur d'une famille réside dans son union. .*

*Je vous dédie cette thèse en reconnaissance de votre amour. N'oubliez jamais que l'amour du travail concourt à la réussite.*

*Puisse l'Éternel vous accorder à tous les deux ses grâces et la réussite dans vos vies afin d'honorer la famille.*

*A MES ONCLES en particulier,*

*Mr BAILLET, Mr TONHONDET*

*Merci pour votre disponibilité. Vous n'avez ménagé aucun effort pour m'apporter votre soutien. QUE Dieu vous le rende au centuple.*

---

*A mes TANTES en particulier,*

*Mme SEDE T*

*Merci pour le soutien pendant ces moments difficiles. Reçois ce travail en témoignage de ma gratitude.*

*Que Dieu te garde.*

*A mes COUSINS et COUSINES*

*Puisse la cordialité, l'entente et la fraternité demeurer toujours entre nous.*

*AUX FAMILLES DIALLO et BERTHE*

*Vous m'avez adoptée en peu de temps.*

*Merci d'avoir partagé avec moi toutes les joies et soutenue dans mes peines. Je vous en suis reconnaissante et sachez que je me considère désormais comme membre de vos familles.*

*Recevez ce travail en témoignage de mon amour filial et de ma gratitude.*

*Que Dieu vous garde.*

*A Dr AMEHOUN M. et Dr BENGELOUN N.*

*Merci pour les conseils qui m'ont aidée durant ces années d'études. Je vous dédie ce travail en reconnaissance de toute l'attention que vous m'avez portée.*

*A la communauté ivoirienne vivant au Mali et particulièrement*

*Mr et Mme Lokossué, Mr Agnini et toute la famille Ivoirienne de l'église protestante évangélique de Bamako-Coura.*

*A tous les étudiants Ivoiriens au MALI en particulier,*

*Gueu Baba Roger, Edjeme William, Tidiane Traoré, Ruth Coulibaly, Fatoumata Soulama(Fati), Awa S. Coulibaly, Kady et Aisha Maricko.*

---

*A mes amis, en particulier,  
Madjim patrick, Hamala Coulibaly, Hermann Bassonon, Koko A.,  
Esperance T., Hatmata Sylla, Adjo Akatore, Massaoudou(Mass)*

*A tous mes aînés de la FMPOS de Bamako*

*A toutes les communautés estudiantines vivant au Mali.*

*Au peuple Malien*

*Au Dr DJADJI*

*Tu m'as beaucoup aidé durant cette période. Tu m'as familiarisée avec les outils de la recherche. Ce travail est également le tien et que Dieu te bénisse abondamment.*

*Aux Dr AFFI et LIKANE*

*Merci pour les conseils et l'attention que vous aviez à mon égard.  
QUE Dieu vous comble de toutes ses grâces.*

*Aux personnes vivant avec le VIH /SIDA*

*A tous ceux dont les noms n'ont pas été cités et qui ont contribué à la réussite de ce travail*

*Merci infiniment et que Dieu vous bénisse abondamment*

---

## REMERCIEMENTS

*Au professeur KACOU AKA RIGOBERT*

*Au professeur EHOLIE SERGE PAUL*

*Au professeur AOUSSI EBA*

*Au docteur MOH RAOUL*

*Au docteur ADIKO*

*Au docteur EHUI EBOI*

*Au docteur NZUNETU GUSTAVE*

*Au docteur ABA*

*Au docteur ADJE CLEMENT*

*Au docteur OUIMINGA MARIAMA*

*Aux internes en pharmacie du CHU de Treichville, DOCTEURS  
EFFO, DOTIA, AVI, ABY*

*Aux thésards, aux internes et aux médecins du SMIT*

*A tout le personnel soignant et administratif du SMIT*

*Aux médecins et personnel de l'étude TRIVACAN*

*Aux enseignants de la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-  
Stomatologie (FMPOS) de Bamako*

*Au personnel administratif de la FMPOS de Bamako*

*A toutes les personnes que je n'ai pas citées*

*Merci infiniment pour votre soutien.*

---

*HOMMAGE  
A NOS MAITRE ET JUGES*

---

---

## **A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DU JURY**

### **MONSIEUR LE PROFESSEUR DIALLO AMADOU**

- ✓ Professeur agrégé en biologie animale et zoologie à la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie.
- ✓ Vice-recteur de l'université de Bamako

Cher maître,

Nous avons eu la chance de bénéficier de vos remarquables qualités d'enseignant. Votre humeur joviale, vos qualités pédagogiques et scientifiques nous ont accompagnés durant tout notre parcours universitaire. Vous nous avez beaucoup marqués par votre grande humilité, la chaleur de votre attention et surtout votre sens du travail bien fait. C'est un grand honneur pour nous, que de vous avoir en ce jour, comme Président du Jury de ce travail.

Merci cher maître et recevez l'expression de notre profonde gratitude.

# **A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE**

## **MONSIEUR LE PROFESSEUR BISSAGNENE EMMANUEL**

- ✓ Professeur Titulaire des maladies infectieuses et tropicales
- ✓ Responsable de l'unité de soins intensifs du service des maladies infectieuses et tropicales du CHU de TREICHVILLE (ABIDJAN)
- ✓ Secrétaire général de la Société Ivoirienne de Pathologie Infectieuse et Tropicale (SIPIT)
- ✓ Coordinateur de l'initiative ONUSIDA de COTE D'IVOIRE
- ✓ Président du Réseau Ivoirien de Recherche sur le SIDA
- ✓ Président du Groupe Universitaire Thérapeutique Antirétroviral
- ✓ Membre fondateur du Guide Universitaire Thérapeutique (GUT)

**Cher maître,**

**Vos qualités humaines et votre goût du travail bien fait ne sont plus à démontrer. Permettez nous de vous dire merci pour l'accueil dans votre service et de l'attention dont nous avons été l'objet.**

**Vous nous avez fait honneur en nous confiant la conduite d'un tel travail.**

**Nous vous prions de bien vouloir accepter à travers ces mots, le témoignage de notre profonde gratitude.**

**Que Dieu vous bénisse !**

## **A NOTRE MAITRE ET CO-DIRECTEUR DE THESE**

### **MONSIEUR LE PROFESSEUR DAO SOUNKALO**

- ✓ Maître de conférence
- ✓ Praticien hospitalier
- ✓ Assistant chef de clinique en maladies infectieuses à la Faculté de Médecine, de Pharmacie d'Odonto-Stomatologie.
- ✓ Chercheur au programme de recherche NIAID /NIH/FMPOS sur le SIDA et la tuberculose

Cher maître,

L'opportunité nous est donnée de vous faire part de la grande estime que nous portons à votre égard .Merci pour les entrevues chaleureuses, merci pour votre disponibilité au quotidien.

Mille et une grâces pour vous et vos proches !

## **A NOTRE MAITRE ET JUGE**

### **MONSIEUR LE PROFESSEUR KOUMARE Y. BENOIT**

- ✓ Maître de conférence agrégé en chimie analytique à la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie.
- ✓ Chef du service de la pharmacie hospitalière du CHU du point-G

Cher maître,

Vous avez spontanément accepté de siéger à ce jury de thèse. Vous avez contribué à notre éducation tout au long de notre parcours dans cette faculté.

Soyez en remercié et veuillez trouver ici l'expression de notre profonde gratitude et nos considérations les plus distinguées.

## **A NOTRE MAITRE ET JUGE**

### **MONSIEUR LE DOCTEUR TRAORE YOUSOUF**

- ✓ Praticien hospitalier au CHU de Gabriel Touré
- ✓ Secrétaire Général de la Société Malienne de gynéco-obstétrique

Cher maître,

C'est un honneur pour nous de vous compter parmi les membres de ce jury. Nous avons été séduits par votre disponibilité et votre sympathie.

Veillez accepter cher maître, l'expression de notre grande estime et de notre gratitude.

---

---

## TABLE DE MATIERES

ABREVIATIONS.....	4
INTRODUCTION.....	5
CONTEXTE GENERAL DE L'ETUDE.....	6
JUSTIFICATION DE L'ETUDE.....	7
<b>PREMIERE PARTIE : RAPPELS SUR L'EPIDEMIOLOGIE ET LE TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL.....</b>	<b>13</b>
1- APERCU EPIDEMIOLOGIQUE DU VIH/SIDA.....	14
1.1- SITUATION DANS LE MONDE.....	14
1.2- SITUATION EN COTE D'IVOIRE.....	15
2- MEDICAMENTS ET TRAITEMENTS ANTIRETROVIRAUX.....	16
2.1- BASES PHYSIOPATHOLOGIQUES DU TRAITEMENT.....	16
2.1.1- Virus d'Immunodéficience Humaine.....	16
2.1.2- Infection cellulaire et réplication virale.....	17
2.2-MEDICAMENTS ANTIRETROVIRAUX.....	19
2.2.1-Définition.....	19
2.2.2-Historique et développement des antirétroviraux.....	19
2.2.3-Classification pharmacologique et chimique.....	20
2.2.3.1-Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse.....	20
2.2.3.2-Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse.....	21
2.2.3.3 Inhibiteurs de la protéase.....	25
2.2.3.4- Autres antirétroviraux.....	28
2.3- THERAPEUTIQUE ANTIRETROVIRALE.....	29
<b>DEUXIEME PARTIE :ETUDE PERSONNELLE.....</b>	<b>35</b>
OBJECTIFS.....	36
MATERIEL ET METHODES.....	37

<b>1- Présentation du lieu de l'étude.....</b>	<b>37</b>
<b>2- Présentation des études Care et Trivacan.....</b>	<b>38</b>
<b>3- Population d'étude.....</b>	<b>39</b>
<b>4- Considérations légales.....</b>	<b>39</b>
<b>5- Méthodologie .....</b>	<b>40</b>
<b>SAISIE ET ANALYSE STATISTIQUE.....</b>	<b>42</b>
<b>RESULTATS.....</b>	<b>43</b>
<b>I- POPULATION D'ETUDE.....</b>	<b>44</b>
1- Nombre de grossesses.....	44
2- Caractéristiques démographiques des patientes.....	44
2.1- Age, nationalité, lieu d'habitation, situation matrimoniale, profession, revenu mensuel.....	44
2.2- Situation matrimoniale et nombre d'enfants.....	45
<b>II- DONNEES A L'INITIATION DU TRAITEMENT A M0.....</b>	<b>46</b>
2.1- Paramètres cliniques.....	46
2.2- Données gynéco obstétricales.....	49
2.3- Données thérapeutiques.....	49
2.3.1- Schémas thérapeutiques.....	49
2.3.2- Observance des patientes.....	49
2.3.3- Niveaux de tolérance.....	50
<b>III- DONNEES IMMUNO-VIROLOGIQUES.....</b>	<b>52</b>
3.1- Cinétique des CD4 et CV à 12 mois de traitement.....	52
3.2- Efficacité immuno-virologique du traitement.....	55
<b>IV- DONNEES PENDANT LA GROSSESSE ET APRES LA       GROSSESSE.....</b>	<b>55</b>
4.1- Situation de la mère.....	55
4.2- Traitement après la découverte de la grossesse.....	57
4.3- Evolution de la grossesse, modes d'accouchement et statut VIH du nouveau -né.....	59
<b>DISCUSSION.....</b>	<b>63</b>

---

---

<b>CONCLUSION.....</b>	<b>68</b>
<b>RECOMMANDATIONS.....</b>	<b>70</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>72</b>

---

---

## LISTE DES ABREVIATIONS

**ABC : Abacavir**  
**ADN : Acide désoxyribonucléique**  
**AINS : Anti -inflammatoires non stéroïdiens**  
**ANRS : Agence Nationale de Recherche sur le SIDA**  
**ARN : Acide ribonucléique**  
**ARV : Antirétroviraux**  
**AZT : Zidovudine**  
**CHU : Centre Hospitalier Universitaire**  
**DDI : Didanosine**  
**D4T : Stavudine**  
**EFV : Efavirenz**  
**FDA : Food and Drug Administration (bureau américain de contrôle pharmaceutique et alimentaire)**  
**GEU : grossesse extra utérine**  
**IDV : Indinavir**  
**IMEA : Institut de Médecine et d'épidémiologie africaine**  
**INS : Institut National de Statistique**  
**INTI : Inhibiteur Nucléosidique de la Transcriptase Inverse**  
**INNTI : Inhibiteur Non Nucléosidique de la Transcriptase Inverse**  
**IP : Inhibiteur de la Protéase**  
**IVG : Interruption Volontaire de Grossesse**  
**IST : Infection Sexuellement Transmissible**  
**NFV : Nelfinavir**  
**NVP : Névirapine**  
**ONUSIDA : Organisation des Nations Unies pour le SIDA**  
**OMS : Organisation Mondiale de la santé**  
**PEPFAR : Plan d'urgence de lutte contre le SIDA**  
**PNLS : Programme National de Lutte contre le SIDA**  
**PTME : Prévention de la Transmission Mère Enfant**  
**PVVIH : Personnes Vivant avec le VIH**  
**RTV : Ritonavir**  
**SIDA : Syndrome de l'Immunodéficience Acquise**  
**SMIT : Service de Maladies Infectieuses et Tropicales**  
**SQV : Saquinavir**  
**VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine**  
**3TC : Lamivudine**

---

# **INTRODUCTION**

---

---

## CONTEXTE GENERAL DE L'ETUDE

Depuis plus de vingt cinq années, l'infection à VIH fait de nombreuses victimes dans le monde entier. Selon le rapport 2006 de l'ONUSIDA, 38,8 millions [33,4-46,0 millions] de personnes vivent avec le VIH/SIDA dans le monde, 2,8 millions [2,4-3,3 millions] sont mortes et 4,1 millions [3,4-6,2 millions] de personnes ont été contaminées en 2005, ce qui a fait dire que « l'année passée, il y a eu plus de nouvelles infections que jamais, et plus de décès que jamais ». Ce triste constat est encore plus alarmant pour l'Afrique subsaharienne qui a enregistré pendant la même année 64% de l'ensemble des PVVIH, 71% des décès et 66% des nouvelles infections. Comme on le constate, le nombre de PVVIH continue d'augmenter dans cette partie du monde.

Selon les mêmes sources, au moins 60% de PVVIH sont des femmes puisque celles-ci, surtout les plus jeunes, sont physiquement, socialement et économiquement plus vulnérables au VIH. En 2004, sur cette partie du continent, les femmes ont représentées 57% des infections chez l'adulte et 75% des sujets jeunes de 15 à 24 ans. Ainsi, depuis le début de l'épidémie, la proportion des femmes contaminées est toujours en progression, dépassant largement celle des hommes, d'où le terme de féminisation de l'épidémie. Leur risque accru d'infection reflète surtout les inégalités sociales entre hommes et femmes. En effet, la soumission à l'homme empêche la femme de refuser l'acte sexuel ou de négocier le recours au préservatif. Les violences sexuelles qui lèsent les organes génitaux, accroissent le risque de transmission du VIH. Par ailleurs, le préservatif féminin, aussi efficace que le préservatif masculin, donne plus d'autonomie aux femmes. Malheureusement, il est plus coûteux que le préservatif masculin (1100 versus 100 FCFA). De ce fait, il n'est pas distribué gratuitement dans les programmes de prévention. Il est rarement l'objet de promotion.

La prévalence du VIH chez les femmes enceintes est élevée mais diversement estimée en Afrique : 24,8% en Afrique du Sud, 44,9% au Botswana, mais plus faible en Afrique de l'Ouest, avec un taux de 8% en Côte d'Ivoire et de 6,3% au Burkina Faso [5]. Dans ces conditions, pour que les femmes puissent prendre des décisions fondées en matière de procréation, elles doivent connaître et comprendre les implications de leur statut sérologique. Il convient donc de les conseiller sur le risque de transmission du VIH à leur enfant pendant la grossesse et l'accouchement. Celles qui souhaitent limiter ou espacer le nombre de naissances doivent avoir accès à une contraception très efficace [16]. Et comme toutes les femmes ont le droit de décider par elles-mêmes du

---

nombre d'enfants qu'elles auront et du moment où elles les auront, quiconque conseille une femme séropositive doit la soutenir dans ses décisions en matière de planification familiale [19]. Les services de planification doivent donc être de bonne qualité et facilement accessibles de façon à ce que les femmes séropositives puissent éviter une grossesse si tel est leur souhait. De même, des services acceptables d'interruption volontaire de grossesse doivent être accessibles là où cette procédure est autorisée par la loi de façon à mettre fin à une grossesse si la femme le souhaite. Il faut cependant reconnaître qu'aussi bonne que soit l'information, les conseils et les services auxquels une femme a accès, la décision d'avoir ou non un enfant reste un dilemme car, dans de nombreuses régions du monde, avoir des enfants est fondamental et peut être la seule voie d'accès à un statut social et à l'accomplissement personnel. Le fait de ne pas devenir enceinte, surtout si elle n'a pas encore d'enfants, fera que la femme sera l'objet de remarques et de commentaires et peut amener son partenaire à la quitter.

Depuis 2001, la dynamique d'accès aux antirétroviraux s'accroît grâce aux initiatives tels que le Fonds Mondial des Nations Unies, le « 3 by 5 » de l'OMS, le MAP de la Banque Mondiale et le programme américain PEPFAR. Cette manne financière, en favorisant l'acquisition des médicaments à coût réduit, le renforcement des capacités des structures sanitaires existantes et la formation des professionnels de santé et de personnels non médicaux, a rendu plus accessibles, financièrement et géographiquement, les antirétroviraux au plus grand nombre de patients africains. Conséquence, le nombre de patients mis sous traitement dans ces pays est passé de 100 000 patients en 2003 à 1 000 000 en 2004 et à 1.300.000 patients en 2006, soit respectivement des taux de couverture de 2%, de 7% et de 20% des patients ayant besoin de traitement. Par ailleurs, le pourcentage de femmes enceintes séropositives bénéficiant de la prophylaxie est de 9%. Aucun pays n'a atteint les 80% de couverture fixés pour 2005. Le taux de transmission mère enfant est passé de 30% en 2001 à 20-26% en 2005.

Pour l'OMS, il reste maintenant à passer à l'échelle, c'est-à-dire amplifier les programmes d'accès et assurer leur pérennité, optimiser les stratégies de traitement, anticiper le moment et le coût des deuxièmes lignes, prévoir et prévenir l'émergence des résistances et assurer l'équité des soins. Pour cela, il convient de corriger la pénurie des personnels de soins, assurer la disponibilité des deuxièmes lignes de traitement dont ont besoin actuellement 15-20% des patients africains pour des raisons d'échecs thérapeutiques, assurer le suivi des patients

---

au-delà de la première année de traitement par des marqueurs biologiques plus pertinents (charge virale), et mettre en place des moyens adéquats pour assurer au moindre coût une prise en charge holistique. Quoi qu'il en soit, actuellement, l'accès aux premières lignes d'antirétroviraux demeure une réalité dans tous les pays y compris les zones les plus reculées où vivent les populations les plus vulnérables. Ces soins doivent être prodigués dans de bonnes conditions en termes d'efficacité, d'observance, de tolérance, d'échecs et de coût.

Cependant, malgré leurs bénéfices, les antirétroviraux ont de nombreux effets indésirables liés à leur métabolisme ou à leur action directe sur les organes du patient. Ainsi, depuis leur avènement, la question de leur toxicité foétale s'est toujours posée. En effet, au départ des études ont démontré que la multi thérapie chez la femme enceinte était potentiellement toxique pour le fœtus et l'enfant. C'est ainsi que des atteintes polyviscérales liées à des cytopathies mitochondriales ont été rapporté chez plusieurs enfants dont les mères ont été exposées aux inhibiteurs nucléosidiques pendant la grossesse **[12;46;20;46]**.

Mais actuellement, le langage a changé de façon concordante puisque toutes les recommandations incitent à mettre sous trithérapie les femmes enceintes qui en ont besoin, tout en évitant bien sûr, les ARV connus comme foetotoxiques **[55]**. D'ailleurs, vu les résultats contradictoires des méta-analyses récentes en termes de risques de prématurité ou d'effets négatifs sur le nouveau-né (petit poids de naissance, hydrocéphalie, mort-né), les recommandations actuelles sont formulées selon les molécules. Dans ce cadre, aucune molécule antirétrovirale n'a été classée en catégorie A par la FDA d'où une certaine précaution d'utilisation chez les femmes séropositives enceintes. Cependant, les essais cliniques visant à élucider les effets de la zidovudine ne font pas ressortir d'augmentation du taux de malformations congénitales **[52,55]**. Par contre, certains ARV sont reconnus toxiques pour la femme enceinte et son fœtus. C'est le cas de l'efavirenz (EFV), qui s'est révélé fortement tératogène au début de la grossesse et qui, par conséquent, ne doit pas être prescrit aux femmes enceintes et aux femmes en âge de procréer, sauf si celles-ci utilisent un contraceptif efficace **[62]**. En définitive, si la grossesse ne semble pas affecter la progression de l'infection à VIH **[44]**, l'infection de la mère peut ou non affecter la santé de l'enfant à naître. Une étude récente révèle que la fausse couche, l'avortement, la grossesse extra-utérine et l'accouchement d'un mort-né ne sont pas plus courants parmi les femmes séropositives (dont certaines ont été traitées par des ARV) que parmi les femmes non infectées **[42]**. En revanche, dans d'autres études, l'infection de la mère est associée à des

---

événements indésirables sur le plan néonatal et obstétrical : naissance prématurée, faible poids à la naissance et hémorragie du post-partum [13].

## **THERAPIE ANTIRETROVIRALE ET GROSSESSE**

Dans les pays du Nord, l'utilisation de la thérapie antirétrovirale par les femmes séropositives a, non seulement stabilisé leur état de santé mais également elle leur a permis de donner naissance à des bébés sains. Les bases de données en France et aux USA n'ont détecté aucun grand niveau de défauts de naissance après exposition aux antirétroviraux pendant la grossesse [9,16].

L'administration des analogues de nucléoside à des animaux pendant la grossesse a montré que ces produits devenaient une partie de l'ADN des fœtus. Les implications à long terme de ceci, dans la théorie, peuvent inclure un grand risque de cancer. Cependant, la surveillance à long terme des animaux et des enfants exposés aux analogues de nucléoside dans l'utérus n'a donné aucune augmentation de cancer [46]. Mais des résultats de médecins de Barcelone, présentés à la 15ème conférence internationale à Bangkok, alertent sur l'augmentation du taux de pré-éclampsie chez les femmes sous traitement ARV avant et pendant la grossesse. Un facteur qui liait cette pré-éclampsie était la durée d'exposition aux antirétroviraux. Dans beaucoup de ces cas de pré-éclampsie, le fœtus est mort mais l'autopsie ne révèle aucun défaut de naissance. L'équipe d'étude a néanmoins souligné qu'en dépit du taux de pré-éclampsie, la majorité de femmes enceintes qui prennent des antirétroviraux donnent naissance à des enfants sains séronégatifs au VIH [55].

En Côte d'Ivoire, le nombre de femmes sous traitement ARV ne cesse d'augmenter. Les femmes sont aussi présentes que les hommes dans les centres accrédités de traitement : le rapport homme/femme est de 0.8 [40]. Mais, depuis le début de l'épidémie, deux axes d'activités ont connu un regain d'intérêt remarquable au CHU de Treichville à Abidjan : les enquêtes épidémiologiques par le Projet RÉTRO-CI et la recherche clinique au sein du Service des Maladies Infectieuses et Tropicales (SMIT) où la recherche porte essentiellement sur l'évaluation des molécules antirétrovirales. Dans ce cadre, le SMIT mène en collaboration avec des institutions de recherche du Nord (IMEA, PharmAccess, ANRS, etc.), des études prospectives méthodologiquement correctes par rapport aux standards internationaux et aux bonnes pratiques cliniques avec un suivi

---

---

communautaire des patients sous la conduite des membres des associations des PVVIH/SIDA. Ainsi, lorsque des femmes devraient être incluses dans ces études cliniques, comme les protocoles nationaux de trithérapie contiennent de la Stavudine et de l'Efavirenz, des conseils adéquats leur sont prodigués pour l'utilisation systématique des préservatifs afin d'éviter une grossesse pendant le traitement. Mais, en dépit de ces précautions d'usage, un certain nombre de femmes contractent des grossesses qu'on a étiquetées de « grossesses accidentelles ». En dehors de ces études cliniques, de nombreux cas de grossesse sont également observés dans la cohorte des femmes suivies dans les centres de traitement ambulatoire, non seulement à Abidjan, mais également dans les autres villes du pays.

La présente étude porte sur cette question de « grossesses volontaires ou accidentelles sous traitement antirétroviral ». Après une introduction qui présente le contexte et la justification de l'étude, elle comporte deux parties essentielles :

- La première partie comprenant successivement :
  - un aperçu épidémiologique de l'infection à VIH
  - un rappel sur les traitements antirétroviraux
  
- La deuxième partie consacrée à notre étude personnelle avec :
  - l'analyse des observations cliniques extraites de deux études réalisées au SMI
  - les commentaires.

## **JUSTIFICATION DE L'ETUDE**

L'idée d'analyser l'issue des grossesses contractées au cours du traitement antirétroviral dans le cadre des études réalisées à Abidjan tient au rationnel suivant :

En matière de traitement antirétroviral, si l'adoption des multithérapies a permis d'améliorer le pronostic des patients, force est de constater que leurs effets indésirables sont une cause courante de maladies, d'incapacités, d'anomalies inesthétiques voire de décès des patients et/ou de leurs enfants. De nombreux effets indésirables sont observés chez les enfants dont les mères ont été exposées aux antirétroviraux pendant la grossesse. De ce fait, pendant longtemps, pour éviter le plus possible de causer des nuisances et des préjudices graves aux foetus et aux enfants, la grossesse est restée jusqu'à une date récente,

~~une contre-indication absolue des thérapies antirétrovirales. Mais,~~ depuis 2004, le langage de tous les experts du VIH/SIDA a totalement changé de façon concordante, soutenant que toute femme enceinte séropositive au VIH doit être traitée par une multi thérapie si elle en a besoin pour sa propre santé. Dès lors, en fonction des taux des CD4, de nombreuses femmes enceintes prennent des trithérapies, les unes dans le cadre de la prévention de la transmission mère enfant du VIH comme dans l'étude Ditrane Plus réalisée à Abidjan avec un taux de transmission de 5,3% [26] et les autres dans le cadre de la prise en charge thérapeutique comme le montre une étude réalisée au Nigeria avec un taux de transmission de 9,7% pour les mères en monothérapie contre 3,33% pour les femmes sous trithérapie [17].

Dans les pays du Nord, où la trithérapie est proposée à toutes les femmes enceintes répondant aux critères de mise sous traitement, les données sur l'impact de ce traitement sur la grossesse sont disponibles même si en général elles paraissent contradictoires. En effet, certaines études, les plus nombreuses, ne font pas ressortir d'augmentation du taux de malformations congénitales [52,55]. A ce propos, une analyse réalisée pour explorer la relation entre les ARV pris pendant la grossesse et les défauts de naissance chez les enfants nés de mères séropositives au Royaume-Uni et en Irlande entre 1990-2003, a certes révélé la présence d'anomalies congénitales chez 101 parmi 3172 enfants en bas âge (3,2%) mais il n'y avait aucune association significative entre la prédominance des anomalies et l'exposition aux ARV : 3,4% parmi les grossesses exposées et 2,2% parmi les grossesses non exposées. La prédominance était semblable si l'exposition aux ARV se produisait dans le 1<sup>er</sup> trimestre : 3,7% (n=541 grossesses) après exposition et 3,1% (n=2579 grossesses) sans exposition (p= 0,47) [59]. Par contre, d'autres études font part du risque potentiel élevé que courent la mère et le fœtus tels que l'hyperglycémie, l'hémorragie du post-partum, l'acidose lactique, la toxicité mitochondriale, l'éruption cutanée, l'hépatite, l'hypertension artérielle, la prématurité et le faible poids de naissance [1,12].

Dans les pays du Sud à ressources limitées telle que la Côte d'Ivoire, il arrive souvent, en pratique courante ou dans les essais cliniques, que des jeunes femmes prenant déjà des antirétroviraux (dont certains sont foetotoxiques) tombent enceintes, ou au contraire des femmes enceintes prennent accidentellement des ARV foetotoxiques. Actuellement, Il n'y a aucun doute, ces situations sont légion, vu la multiplication accélérée des centres de traitement, la généralisation rapide de la prescription des ARV par du personnel peu formé et le

---

désir fréquent de procréation chez les jeunes filles séropositives au VIH. Malheureusement, à notre connaissance, aucune étude n'a, jusqu'à ce jour, abordé la question de ces grossesses survenant au cours du traitement antirétroviral de première ligne ou de prise d'antirétroviraux foetotoxiques par les femmes enceintes séropositives. De ce fait, tant que les effets de ces ARV sur la santé infantile ne seront pas mieux connus, les femmes continueront de recourir aux méthodes de planification familiale alors que celles-ci ne sont pas toujours accessibles à la majorité des patientes.

En définitive, la réalisation de cette étude se justifie par deux raisons essentielles : d'une part le problème de toxicité foetale que soulève toujours l'utilisation des ARV chez la femme enceinte et d'autre part la question de la notification des effets indésirables des traitements antirétroviraux. Ainsi, sa réalisation pourrait permettre de répondre aux questions suivantes : quelle est la prévalence des grossesses survenant « volontairement ou accidentellement » au cours du traitement antirétroviral ? Quel est le devenir du fœtus lors de ces grossesses en termes de mort foetale, de faible poids de naissance, de prématurité ? Quel est le statut sérologique des enfants nés de ces femmes séropositives ? Voilà autant de questions dont l'importance requiert des réponses concrètes. C'est pourquoi, nous avons jugé important de recueillir les informations à partir d'études cliniques dont les données sont en général fiables.

---

**PREMIERE PARTIE :**  
**RAPPELS SUR L'EPIDEMIOLOGIE ET LE**  
**TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL**

---

---

## 1- Aperçu épidémiologique du VIH/SIDA

### 1.1- SITUATION DANS LE MONDE

Vingt ans après sa découverte en 1981, l'infection à VIH est devenue un grave problème de santé publique dans le monde : le nombre de personnes vivant avec le VIH continue d'augmenter. L'accroissement de la morbidité et de la mortalité liée au VIH a anéanti les résultats de plus de 15 ans de développement de l'Afrique où l'espérance de vie moyenne à la naissance a chuté de 15 ans [6].

L'infection à VIH touche toutes les couches sociales et tous les âges mais la tranche d'âge de 15-49 ans est la plus atteinte (87%). Depuis 2000, les femmes sont aussi touchées que les hommes alors qu'en 1989 le sex-ratio (H/F) était de 4 [47]. En Décembre 2001, les femmes nouvellement infectées ont représenté 36% des nouveaux cas dans le monde. Cependant, on sait que la prévalence du VIH varie en fonction des régions. A cette époque, l'OMS/ONUSIDA a donné des estimations des prévalences régionales suivantes [48]:

- Afrique sub-saharienne : 8,4% PVVIH dont 55% étaient des femmes
- Asie du sud-est : 0,6% dont 35% de femmes
- Amérique du Nord : 0,6% dont 20% de femmes.

L'Afrique porte le plus grand poids de l'épidémie et sa partie sub-saharienne reste la plus touchée du monde. En 2001, on a enregistré environ 3,5 millions de nouvelles infections, portant à 28,5 millions le nombre cumulé de PVVIH en Afrique sub-saharienne, dont 15 millions de femmes de 15 à 49 ans [23]. Mais des disparités existent à l'intérieur du continent, l'Afrique australe ayant les taux les plus élevés.

La proportion de femmes parmi les personnes infectées a progressivement augmenté ces dernières années, passant de 41% en 1997 à 50% puis à 60% à partir de 2002 [50]. Leur pourcentage ne cesse donc de croître partout dans le monde : en Amérique du Nord de 20-25% ; en Océanie de 17-19% ; en Amérique latine de 35 à 36%.

En Afrique subsaharienne, la féminisation de l'épidémie est une évidence : les femmes représentent 57% des personnes infectées chez l'adulte et 75% sont des jeunes femmes et des filles [50].

---

## 1.2- SITUATION EN COTE D'IVOIRE

La Côte d'Ivoire est l'un des premiers pays africains à s'engager dans la lutte contre le VIH/SIDA. Dès 1995, elle a créé un programme de lutte contre le SIDA/MST/Tuberculose. Mais aujourd'hui elle reste le pays le plus touché de l'Afrique de l'Ouest. Après 2 cas signalés en 1985, le nombre de cas de SIDA est passé de 510 000 à 570 000 cas de 2001 à 2003. On a estimé à fin 2004, à plus de 530 000 adultes infectés [370 000 à 750 000]. Aujourd'hui, le pays compte environ 770 000 personnes vivant avec le VIH/SIDA, dont 400 000 sont des femmes de 15 à 49 ans **[49]**.

Selon une récente enquête dont les résultats ont été validés par le Ministre de la lutte contre le SIDA, la séroprévalence est actuellement estimée à 4.7% au sein de la population générale **[INS, 2006]**. Elle est plus élevée en milieu urbain qu'en milieu rural et à Abidjan que dans les autres villes. L'infection continue de toucher toutes les couches sociales et tous les âges mais avec une prédominance pour la tranche d'âge 15-49 ans.

Depuis 2000, les femmes sont aussi touchées que les hommes alors qu'en 1989, le sex-ratio (H/F) était de 4 **[8]**. Le moyen de contamination le plus fréquent est le rapport hétérosexuel, engendrant 80% des contaminations. Par contre, les enfants sont le plus souvent contaminés par leurs mères séropositives au cours de la grossesse, de l'accouchement ou de l'allaitement. Chez les femmes enceintes, la séroprévalence a été estimée à 6% en 1987, 8.3% en 1990 et passe à 13.5% en 1997 **[UNAIDS/WHO, 2000]**.

L'évaluation de l'initiative d'accès aux antirétroviraux, implantée à Abidjan en 1998, a montré que les hommes étaient plus traités que les femmes puisque la majorité de celles-ci n'exerçaient aucune activité génératrice de revenu. Mais des études plus nuancées et récentes montrent que parmi les patients qui approchent les centres de traitement, environ 71 à 80% sont traités mais la proportion des femmes atteint souvent 61% **[40]**.

---

## 2- MEDICAMENTS ET TRAITEMENTS ANTIRETROVIRAUX

### 2.1- BASES PHYSIOPATHOLOGIQUES DU TRAITEMENT

#### 2.1.1- Virus d'Immunodéficience Humaine

Le VIH est un lentivirus de la famille des Rétroviridae. C'est un virus à ARN. Deux souches ont été identifiées à ce jour : le VIH-1 et le VIH-2.

Le sérotype VIH-1 avec 11 sous-types est le plus répandu dans le monde. Il est responsable de la majorité des cas de SIDA et sa prévalence en Afrique sub-saharienne est de 70 à 90% [4].

Le sérotype VIH-2 avec 5 sous-types, est incriminé dans 7 à 20% des cas de SIDA dans le monde [4]. Il est surtout présent en Afrique de l'Ouest [22,24] avec des zones de forte prévalence en Guinée Bissau (9.5%), au Cap-Vert, au Sénégal, en Sierra Leone et au Mali. L'Afrique australe lusophone (Angola, Mozambique) a aussi une prévalence importante du VIH-2. Dans les autres pays, le VIH-2 est retrouvé chez des sujets originaires de pays africains ou ayant voyagé dans cette zone : les pays qui rapportent quelques cas du VIH-2 sont la France, le Portugal, les Etats-Unis, le Brésil et le Canada [11,45].

L'une des caractéristiques essentielles du VIH est la variabilité génétique. En effet, le VIH présente deux sérotypes, composés eux-mêmes de groupes, sous-types et variants recombinants dont la structure, la prévalence, le profil de résistances varient d'un continent à l'autre. En d'autres termes, il n'existe donc pas un seul virus mais une mosaïque de virus. A noter que tous les sous-types sont présents en Afrique, alors que les sous-types E et B sont dominants en Asie. L'Europe et l'Amérique sont touchées par le sous-type B.

En outre, au cours de la réplication, le VIH commet des erreurs de copies ou des mutations, si bien que le patient héberge des formes virales génétiquement distinctes les unes des autres. Chaque patient possède, au début de son infection une population homogène de virus mais au fur et à mesure que l'infection progresse, cette population devient hétérogène avec présence de virus naturels ou sauvages et de virus mutés. Ainsi, différentes populations de virus coexistent.

Enfin, on sait qu'en plus du récepteur CD4, le VIH utilise un co-récepteur CCR5 ou CXCR4 pour entrer dans la cellule visée. Les virus utilisant CCR5 sont dits R5 et les virus utilisant CXCR4 sont dits R4. Il existe aussi des virus à double tropisme, utilisant CCR5 ou CXCR4. En outre, les sujets

---

nouvellement contaminés abritent le virus R5 mais ce virus peut évoluer vers l'utilisation préférentielle du CXCR4, il devient alors R4.

Au total, la variabilité génétique du VIH a deux conséquences majeures qui entravent la lutte contre le VIH/SIDA : d'une part les difficultés à développer un vaccin préventif efficace, polyvalent et applicable dans toutes les régions du monde, et d'autre part l'adaptation facile du virus à son environnement lui permettant d'échapper, aux défenses naturelles de l'organisme et aux molécules antirétrovirales.

### **2.1.2- Infection cellulaire et réplication virale**

L'infection des cellules cibles commence par l'attachement du VIH à leur surface. Cet attachement se fait par l'intermédiaire des glycoprotéines de l'enveloppe du virus (gp120, gp41) et leurs récepteurs spécifiques (molécules CD4, molécules CCR5 et CXCR4) situés sur la membrane de la cellule cible. Cette étape sera suivie de la fusion entre la membrane cellulaire et l'enveloppe virale puis de la pénétration de l'ARN viral dans le cytoplasme de la cellule.

La transformation de l'ARN viral en ADN proviral à partir des nucléosides triphosphates de la cellule hôte est l'étape qui correspond à la transcription inverse catalysée par une ADN polymérase /ARN-dépendante. L'ADN proviral ainsi formé est intégré au matériel génétique de la cellule cible sous l'action de l'intégrase du VIH. L'ADN proviral intégré est transcrit en ARN messager qui servira d'ARN viraux, et en protéines. Parmi celles-ci, les protéines de la nucléocapside de la matrice et les enzymes de réplication (transcriptase inverse, protéase et intégrase) sont synthétisées sous forme d'un polypeptide qui dérive d'un gène polycistronique du VIH. La séparation de ce polypeptide est nécessaire à la constitution de nouvelles particules virales infectieuses. Cette séparation qui a valeur de maturation est assurée par la protéase virale qui procède au clivage séquentiel du polypeptide. Les protéines et d'autres ARNm sont assemblés pour former de nouveaux virions. Ceux-ci sont libérés par bourgeonnement à travers la membrane cellulaire.

Ce cycle dure 48 heures et le virus se multipliant activement génère des milliers de particules virales prêtes à infecter de nouvelles cellules [22]. Toutes ces étapes sont théoriquement des points d'impact pouvant servir au développement de molécules anti-VIH, mais seules les étapes de la fusion, de la transcription inverse et de la maturation ont donné pour le moment naissance aux antirétroviraux actuellement connus.

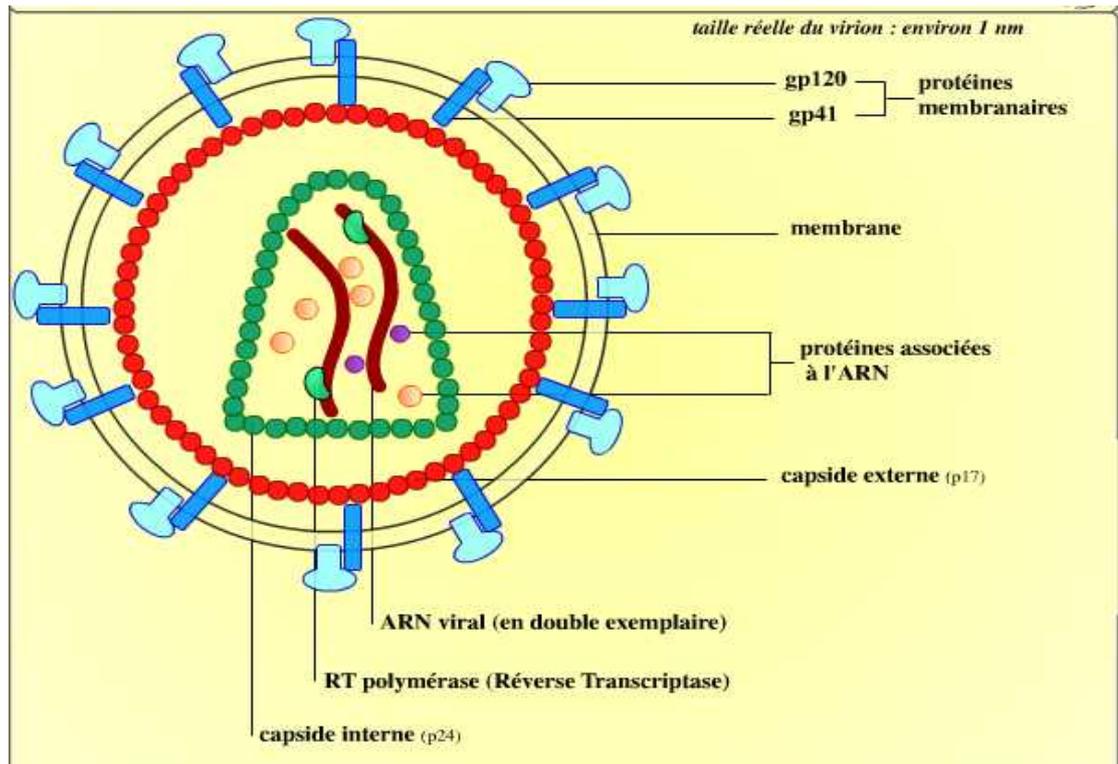


Figure 1: Structure du VIH [35]

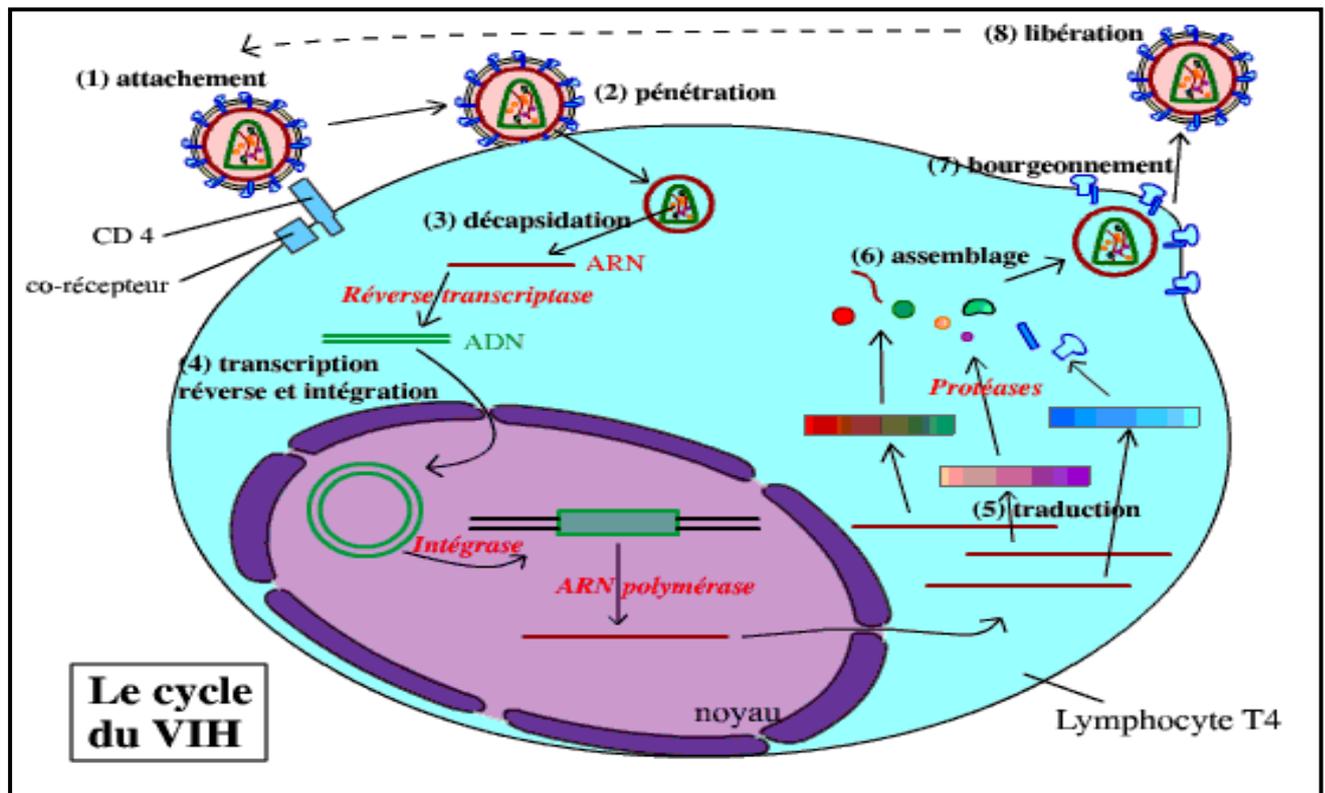


Figure 2 : Le cycle réplication du VIH [35]

---

## 2.2- MEDICAMENTS ANTIRETROVIRAUX

### 2.2.1- Définition

Les ARV constituent un groupe de médicaments anti-infectieux, antiviraux, actifs sur les virus de l'Immunodéficience acquise (VIH-1 et VIH-2). Ces médicaments uniquement virostatiques agissent par inhibition enzymatique [35]. Ils appartiennent à diverses familles chimiques et leur classification est basée à la fois sur le type d'enzyme cible et sur leur structure chimique. On distingue ainsi : Les inhibiteurs de la fusion, les inhibiteurs de la transcriptase inverse, les inhibiteurs de l'intégrase, les inhibiteurs des gènes *tat* et *rev*, les oligonucléosides antisens, les interférons, les inhibiteurs de protéase et les glucosidases.

### 2.2.2. Historique et développement des antirétroviraux

L'élucidation de la physiopathologie de l'infection à VIH a permis de comprendre le rôle clé de la transcriptase inverse, la protéase et l'intégrase dans le processus d'infection des cellules cibles et de la réplication virale. Il apparut alors judicieux de trouver des agents thérapeutiques capables d'inhiber ces différents processus enzymatiques, le but étant d'inhiber la prolifération du virus, et de favoriser la restauration de l'immunité [44, 45].

La toute première voie explorée fut celle des inhibiteurs de la transcriptase inverse par des analogues nucléosidiques préalablement modifiés de manière à pouvoir former des liaisons phosphodiester indispensables à l'élongation des chaînes. Ces travaux aboutissent à la mise au point de la **Zidovudine (AZT)** en 1987 [35]. Bien qu'elle ait contribué à la diminution de la mortalité, l'AZT est hématotoxique et son effet s'amenuisait avec le temps du fait de l'émergence de souches virales résistantes. Ces inconvénients vont aboutir à la mise au point de nouvelles molécules actives : la **Zalcitabine**, la **Didanosine**, la **Lamivudine**, la **Stavudine** et l'**Abacavir**.

Les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse étaient efficaces, mais ils n'arrivaient pas à rétablir l'immunité et elles n'amélioraient pas suffisamment la qualité de vie des patients.

Ces différents événements incitèrent à la recherche d'autres molécules capables d'inhiber d'autres enzymes impliquées dans la réplication virale. C'est ainsi que Simon et collaborateurs [24], ont obtenu les inhibiteurs de la protéase à partir des dérivés du fullerène. Mais ce sont d'autres molécules comme le **Saquinavir**, le **Ritonavir**, l'**Indinavir** et le **Nelfinavir** qui furent utilisés.

---

En pratique, l'association d'un inhibiteur de protéase et de deux analogues nucléosidiques s'est montrée largement efficace. Mais les phénomènes de résistance existaient toujours. Ainsi, plus tard, la découverte de l'existence de la poche hydrophobe adjacente au site catalytique de l'inhibiteur de la transcriptase inverse donnera naissance à une autre famille d'inhibiteurs [45], qui en interagissant avec ce site allostérique, inhibent l'enzyme. Les trois molécules de cette famille actuellement utilisées en thérapeutique sont la **Delavirdine**, la **Névirapine** et l'**Efavirenz**. D'autres molécules sont en cours de développement [22].

## 2.2.3 – CLASSIFICATION PHARMACOLOGIQUE ET CHIMIQUE

### 2.2.3.1- INHIBITEURS NUCLEOSIDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE

#### ▲ Monographie

Les inhibiteurs de la transcriptase inverse se distinguent selon leur structure chimique en plusieurs dérivés [23] :

#### ● Dérivés de la thymidine :

- 3'-azido-2'3'-didéoxythymidine ou AZT ou Zidovudine (Rétrovir®)
- 2'3'-didéhydro-2'3'- didéoxythymidine d4T ou stavudine (Zérit®)

#### ● Dérivés de la cytidine

- 2'3'-didésoxycytidine ou ddC ou zalcitabine (Hivid®)
- 2'3'-didésoxy-3'-thiacytidine ou 3TC ou lamivudine (Epivir®)

#### ● Dérivés de l'inosine

- 2'3'-didésoxyinosine ou DDI ou didanosine (Videx®)

#### ● Dérivés de l'adénine

- Abacavir ou ABC (Ziagen®)

#### ▲ Pharmacocinétique

Les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) s'opposent à l'infection de nouvelles cellules mais n'ont aucune action sur le virus intégré. Ils sont tous actifs sur le VIH-1 et le VIH-2.

Les INTI sont rapidement absorbés dans l'organisme avec une biodisponibilité élevée. Ils se lient peu aux protéines plasmatiques et sont largement distribués dans l'organisme. Les INTI sont métabolisés dans les cellules cibles en dérivés phosphorylés actifs. La demi-vie de leur forme phosphorylée est plus longue que la demi-vie de leur forme non

---

---

phosphorylée. Ces dernières sont le plus souvent éliminées, inchangées dans les urines (Tableau I).

## ▲ Aspects thérapeutiques

### Propriétés pharmacologiques

Les présentations, les posologies, les indications et les effets indésirables des analogues nucléosidiques sont résumés dans les tableaux I et II.

### Interactions médicamenteuses

A noter que la toxicité hématologique de la Zidovudine est majorée par les AINS, la dapsonne, la flucytosine, le guancyclovir, la pyriméthamine et le cotrimoxazole. Son efficacité est diminuée par les inhibiteurs enzymatiques tels que la rifampicine et les anticonvulsifs.

La stavudine a une élimination compétitive possible au niveau du rein, si bien qu'en association avec la DDI, on note un risque d'acidose lactique [41].

La zalcitabine associée à la didanosine, la dapsonne, l'isoniaside, ou au métronidazole augmente le risque de neuropathie. Les effets secondaires de la Zalcitabine sont majorés par l'amphotéricine B, le foscarnet et les aminosides compte tenu de leurs effets sur la perturbation de la clairance de celle-ci. Il existe un risque de pancréatite en cas d'association avec la pentamidine en IV. Ce produit n'est plus actuellement utilisé.

La Lamivudine a un faible risque d'interactions avec d'autres substances vue ses propriétés pharmacologiques et son élimination essentiellement rénale. Il en est de même de l'emtricitabine (le FTC).

La Didanosine ne doit pas être associée au kétoconazole et à l'Indinavir absorbés en milieu acide gastrique qui sont responsables de la destruction de celle-ci.

## 2.2.3.2- INHIBITEURS NON NUCLEOSIDIQUES DE TRANSCRIPTASE INVERSE

### ▲ Monographie et mécanismes d'action

- Névirapine (Viramune®)
- Delavirdine (Rescriptor®)
- Efavirenz (Stocrin®, Sustiva®)

Les inhibiteurs non nucléosidiques se fixent au niveau de la poche hydrophobe adjacente du site catalytique de la transcriptase inverse. Cette fixation entraîne la modification de la conformation et de la

---

---

mobilité de l'enzyme. Ces modifications empêchent l'action de l'enzyme et freinent la réplication virale.

Les INNTI sont directement actifs. Il n'y a donc pas de phosphorylation intracellulaire. Ils sont actifs uniquement sur le VIH-1.

### ▲ Propriétés pharmacocinétiques

Ces caractéristiques sont rassemblées dans le tableau III.

### ▲ Aspects thérapeutiques

Les principales molécules sont rapportées dans le tableau III, de même que leurs principaux effets indésirables.

### Interactions médicamenteuses

L'Efavirenz et la Névirapine étant des inducteurs enzymatiques, il convient de ne pas les associer avec des médicaments à métabolisation hépatique comme le kétoconazole, les antiprotéases, et les contraceptifs oraux. En cas d'association avec la rifampicine la dose de l'efavirenz doit être augmentée.

### Nouveaux INNTI [24]

Emivirine (Coactinon®) présente les mêmes profils d'efficacité, de tolérance et de résistance, observés avec les molécules de cette classe.

Des quatre autres molécules, présentant l'avantage d'être actives sur les souches résistantes à cette classe thérapeutique, on a :

La Capravirine

Le TMC-125, actif, au moins in vitro, sur les souches virales résistantes aux molécules de la même classe actuellement disponibles.

**Tableau I : Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (1)**

DCI	Zidovudine (AZT)	Didanosine (ddl)	Zalcitabine (ddC)	Stavudine (d4T)
<b>Nom commercial</b>	<b>Retrovir®</b>	<b>Videx®</b>	<b>Hivid®</b>	<b>Zérit®</b>
<b>Présentation</b>	Gélule à 100, 250, 300 mg	Comprimé à 125, 200, 250 et 400 mg	Comprimé à 0, 375 et 0,750 mg	Gélule à 15, 20, 30 et 40 mg
<b>Posologie</b>	200mgx3 300mgx2	≥ 60 kg : 200mgx2 ≤ 60 kg : 125mgx2	0,75mgx3	≥60kg :30mgx2 ≥60kg :40mgx2
<b>Métabolisme</b>	Glucurono-conjugaison	Excrétion rénale 50%	Excrétion rénale 70%	Excrétion rénale 50%
<b>Biodisponibilité</b>	60%	40%	85%	86%
<b>Demi-vie plasma</b>	1,1 heure	1,6 heure	1,2 heure	1 heure
<b>Demi-vie intracellulaire</b>	3 heures	25 à 40 heures	3 heures	3,5 heures
<b>Passage dans LCR</b>	50%	21%	20%	40%
<b>Contre-indications</b>	Hb<7,5g, Pnn<750/mm <sup>3</sup> Allergie, Association au d4T	Allergie, grossesse, Allaitement, pancréatite.	Allergie, neuropathie, diabète, association 3TC	Allergie au produit, Pancréatite, neuropathie.
<b>Effets secondaires</b>	Myélotoxicité, myopathie, Myocardopathie Céphalée, Acidose lactique	Diarrhée, pancréatite, Neuropathie périphérique Acidose lactique	Neuropathie périphérique Stomatite, pancréatite	Neuropathie périphérique Hypertransaminasémie lipodystrophie
<b>Surveillance Biologique</b>	NFS, CPK	Triglycéride, NFS, Amylase, transaminase	NFS, amylasémie	NFS, transaminase
<b>Arrêt</b>	Pnn<750/mm <sup>3</sup> Hb<7,5g/dl Myalgie, Acidose lactique	Neuropathie cytolysée, Pancréatite, Hyperuricémie	Neuropathie Périphérique, Pancréatite, Cytolyse.	Neuropathie Périphérique, pancréatite

**Tableau II : Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (2)**

DCI	Lamivudine (3TC)	Ténofovir (TDF)	Emtricitabine (FTC)	Abacavir (ABC)
<b>Nom commercial</b>	<b>Epivir®</b>	<b>Viread®</b>	<b>Emtriva® (FTC)</b>	<b>Ziagen®</b>
<b>Présentation</b>	Comprimé à 150, 300mg	Comprimé à 300 mg	Gélule à 200 mg	CP 300mg Sol buv20mg/ml
<b>Posologie</b>	150mgx 2 ou 300 mg x 1	300 mg x 1	200 mg x 1	300mg x2/j 600mg en une prise /j
<b>Elimination</b>	Excrétion rénale	Excrétion rénale	Excrétion rénale 86%	Hépatiques
<b>Biodisponibilité</b>	86%	25%	93%	>75%
<b>Demi-vie plasma</b>	3-6 heures			1,2 heures
<b>Demi-vie intracellulaire</b>	12 heures	10-50 heures	39 heures	3,3 heures
<b>Passage dans LCR</b>	12%			30 à 44 %
<b>Contre-indications</b>	Allergie au produit. Association au ddC	Allergie, Enfants, adolescents	Allergie Association 3TC	Allergie au produit, Prise d'alcool
<b>Effets secondaires</b>	Hépatite grave, pancréatite, Eruption	Diarrhée, Nausées Hypophosphatémie	Céphalées, prurit, Dyschromie cutanée, Hypertransaminasémie	Troubles digestifs, Rash cutané, insomnie Vertiges
<b>Surveillance biologique</b>	Transaminases NFS	Urée, Créatinine Phosphatémie	Transaminase, urée, Créatinine, tri- Glycérides	NFS, transaminase
<b>Arrêt</b>	Pancréatite. Cytolyse	Créatininémie > 2mg/dl Phosphatémie < 1mg/dl	Hypertransaminasémie Hépatomégalie, acidose	Toute manifestation d'allergie

**Tableau III : Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse**

DCI	Névirapine	Delavirdine	Efavirenz
Nom commercial	Viramune®	Rescriptor®	Stocrin® / Sustiva®
Présentation	Comprimé à 200	Comprimé à 100 mg	Gélule 50, 100, 200mg
Posologie moyenne	200mg / j x 14 jrs puis 200mg x2	400 mg x 3 fois / jour	600 mg / j
Biodisponibilité	Supérieur à 90%	85%	42%
Demi-vie plasma	25 – 30 Heures	5- 8 Heures	40 – 50 Heures
Métabolisme	par cytochrome P 450 Excrétion : Urine (80%), Selles (10%)	cytochrome P 450 Excrétion : Urine 50%, Selles (40-45%)	par cytochrome P450 3A4 et isoenzymes
Interaction médicamenteuse	Inducteur de cytochrome P450 Rifampicine, Contraceptifs oraux, IP	Inhibiteur de cytochrome P450 : Terféndine, rifampicine Carbamazepine phénobarbital, dapson clarythromycine, warfarine, IDV, SQV,	Inhibiteur de cytochrome P450: NFV : IDV ; RTV, SQV Rifampicine
Passage LCR	45%	0,65 - 1,2%	0,65 à 1,2%
Contre-indication	Hypersensibilité au produit	Hypersensibilité au produit	Hypersensibilité Insuffisance hépatique, rénale, Allergie à la NVP Association d'ABC
Effets secondaires	Eruption cutanée, Hépatite	Eruption cutanée	Troubles neuropsychiatriques, Rash, Vertiges, Ebriété

### 2.2.3.3 INHIBITEURS DE PROTEASE

#### ▲ Mode et mécanisme d'action

La protéase du VIH catalyse la maturation des virions par clivage des protéines précurseurs. Or, seuls les virions matures sont infectieux. C'est l'inhibition de la maturation des virions qui rend compte de l'effet des inhibiteurs de protéase (IP). L'enzyme a la forme d'un cylindre ouvert et en s'insérant dans celui-ci, les IP interagissent avec le site actif empêchant ainsi son action. Ces IP agissent directement sur la protéase sans étape intermédiaire d'activation. Leur efficacité est tributaire de leur taux plasmatique. Ils sont actifs à la fois sur le VIH-1 et VIH-2 [58].

Les IP ou antiprotéases sont pour la plupart des peptidomimétiques. Ils se fixent sur le site actif de l'enzyme virale bloquant l'activité de celle-ci et empêchant la transformation des polypeptides viraux néoformés en protéines fonctionnelles [23,24]. Il en résulte la production des virions immatures, défectueux et incapables d'infecter de nouvelles cellules.

Sans subir de transformation intracellulaire, les IP agissent directement sur leur cible au stade tardif de la réplication virale. Ils agissent sur l'étape précoce de pré intégration où intervient une protéine codée par **pol**.

---

L'aspartylprotéase du VIH a une homologie de structure avec la rénine ; la recherche sur les IP a pu bénéficier des connaissances acquises depuis 1980 sur les molécules peptidomimétiques inhibitrices du système rénine - angiotensine. Les procédures de synthèse des IP nécessitent plusieurs étapes, ce qui rend ces molécules relativement onéreuses.

### ▲ Monographie

Les inhibiteurs de protéase actuellement utilisés en thérapeutique sont :

- Saquinavir (Invirase® Fortovase®)
- Ritonavir (Norvir®)
- Indinavir (Crixivan®)
- Nelfinavir (Viracept®)
- Amprénavir (Rescriptor®)
- Lopinavir/ritonavir (Kalétra®)
- Atazanavir (Reyataz®)

### ▲ Pharmacocinétique

Les inhibiteurs de protéase sont absorbés dans le tractus digestif avec une biodisponibilité variable. Elle est :

- Elevée, entre 60 et 90% pour le Nelfinavir et le Ritonavir lorsqu'ils sont pris en cours de repas ainsi que pour l'Indinavir et l'Amprénavir pris à jeun.
- Faible, environ 4% pour le Saquinavir (Invirase®) et 30% pour le SG-C Saquinavir (Fortovase®).

Leur pénétration cellulaire est bonne y compris dans les macrophages et les cellules dendritiques. Les IP diffusent mal dans l'organisme et traversent très peu la barrière hémato-méningée. Leur demi-vie plasmatique est courte (2 à 10 heures) et ils sont essentiellement métabolisés par le cytochrome P450 hépatique. Les métabolites sont éliminés en grande partie par la bile. L'élimination urinaire est parfois difficile pour l'Indinavir qui en cristallisant peut être à l'origine de lithiase rénale (Tableau IV).

### ▲ Aspects thérapeutiques

Les indications, contre-indications, effets secondaires, posologies et propriétés pharmacologiques figurent dans les tableaux IV et V [58].

**Tableau IV : Inhibiteurs de protéase**

DCI	Indinavir	Ritonavir	Saquinavir	Nelfinavir	Amprénavir
<b>Nom Commercial</b>	Crixivan®	Norvir®	Invirase®, Fortovsease®	Viracept®	Agénerase®
<b>Présentation</b>	Gélule à 200, 400mg	Gélule à 100mg Solution buvable	Gélule à 200mg Caps 200 mg	Cp 250 mg poudre à 50 mg	Capsules 50/150mg Sol buvable
<b>Posologie</b>	800 mg x 3 à jeun eau 1,5l/j	600 mg x 2	600mg x 3 au cours du repas	750mg x 3 1250 mg x2	1200 mg x 2
<b>Biodisponibilité</b>	60-65%	60-75%	4%	20-80%	35-90%
<b>Demi-vie Plasmatique</b>	2,8heures	3-5heures	1-2heure	3,5-5heures	2-10heures
<b>Métabolisme</b>	Hépatique cytochrome p450 3A4	Hépatique cytochrome p450 3A4, 2D6,	Hépatique cytochrome p450 3A4	Hépatique cytochrome p450 3A	Hépatique cytochrome p450 3A4
<b>Conservation</b>	T° ambiante	Au froid (réfrigérateur)	4°	T° ambiante	T° Ambiante
<b>Effets Indésirables</b>	Lithiase rénale, diabète, Hyperbilirubinémie Troubles digestifs. Anémie, Lipodystrophies.	Tr digestifs, diabète, Paresthésie Dysgueusie, Hyper Hypertransaminasémie CPK, uricémie, triglycéride) Lipodystrophies	Troubles digestifs. Céphalées. Hypertransaminasémie Diabète Lipodystrophies.	Diabète Diarrhées	Allergie Grossesse, allaitement, Insuffisance Hépatique
<b>Surveillance Biologique</b>	Créatinine, NFS, bilirubine Glycémie, transaminases	NFS, CPK, uricémie, Triglycéride, ALAT, ASAT	NFS, ALAT, ASAT, Glycémie	NFS Glycémie	NFS, CPK, glycémie, Transaminases

Le Ritonavir (RTV, Norvir®) n'est plus employé comme IP, mais comme << booster >> d'autres IP en raison de ses propriétés d'entrave à la dégradation des IP (et d'autres médicaments) dans le foie.

### Interactions médicamenteuses

Les IP étant des inhibiteurs enzymatiques, il convient de ne pas les associer avec les composés à métabolisation hépatique comme la Rifampicine et les contraceptifs oraux. En association avec la rifabutine, il faut réduire la posologie de 50% et différer la prise d'une heure avec la didanosine.

Réduire la dose de l'Indinavir (600 mg/8 h) en cas de prise concomitante avec le kétoconazole.

### Nouvelles antiprotéases

#### Amprénavir

**Lopinavir/Ritonavir** dans la même capsule (133 mg de Lopinavir et 33 mg de Ritonavir) dont la tolérance est bonne et plus efficace que les IP de première génération.

**Tripranavir** est un inhibiteur non peptique de la protéase virale, actif in vitro sur les souches résistantes aux IP. Son association avec le Ritonavir

---

est utile pour l'amélioration de la pharmacocinétique du produit. Les effets secondaires sont essentiellement digestifs.

**Le TMC-114** associé avec le Ritonavir est à l'étude pour améliorer la pharmacocinétique de ce médicament. Il serait également actif in vitro sur les souches résistantes à d'autres IP.

**Azatanavir** (Zrivada®) avec une prise quotidienne unique associé au Ritonavir .Il ne provoque pas de perturbations métaboliques majeures notamment lipidiques.

### **2.2.3.4- AUTRES ANTIRETROVIRAUX**

#### **Inhibiteurs de la fusion virale [22]**

- L'enfuvirtide ou T-20 (pentafuside) ou Fuzéon® est un peptide de 36 acides aminés, un produit ayant une activité puissante comme l'ont montré les essais chez les patients en échec thérapeutique. La dose est de 90 mg deux fois par jour en injection sous-cutanée. Il est indiqué dans l'infection à VIH-1.
- Le T-1249 est un inhibiteur de fusion un peu différent du T-20, il garde une bonne efficacité sur les virus résistants au T-20.

#### **Inhibiteurs des co-récepteurs**

- Le SCH-C est un inhibiteur de CCR5 ; administré per os, il a démontré une efficacité antivirale chez l'homme (Maraviroc en essai Phase 2)

#### **Inhibiteurs de l'intégrase**

- MK – 0518, GS-9137 encore en développement clinique

**Tableau V : Inhibiteurs de protéase**

DCI	Lopinavir/ritonavir	Amprénavir	Atazanavir	Tipranavir
<b>Nom Commercial</b>	Kalétra®	Agénérase®	Zrivada®	Aptivus®
<b>Présentation</b>	Capsules LPV 333 mg/RTV 33 mg	Capsules 50/150mg Sol buvable	Capsule de 150 /200mg	Comprimés
<b>Posologie</b>	3 capsules x 2	1200 mg x 2	300mg x1 et Ritonavir 100x1	500 mgx2 et Ritonavir 100 x2
<b>Biodisponibilité</b>		35-90%	60-68%	
<b>Demi-vie plasmatique</b>		2-10heures	6.5heures	
<b>Métabolisme</b>		Hépatique Cytochrome p450 3A4	Hépatique Cytochrome p3A4	
<b>Conservation</b>	Réfrigérateur	T° Ambiante	25° c	
<b>Contre-indications</b>	Insuffisance hépatique sévère, grossesse, allaitement	Allergie Grossesse, allaitement, Insuffisance hépatique		
<b>Surveillance biologique</b>	Transaminases,	NFS, CPK, glycémie, Transaminases		

## 2.3-THERAPEUTIQUE ANTIRETROVIRALE

### ► Objectif

L'objectif thérapeutique est d'abaisser au maximum et le plus longtemps possible l'ARN VIH plasmatique (afin de la rendre indétectable par les tests les plus sensibles), de prévenir la sélection de mutants résistants, de restaurer ou de maintenir la fonction immunitaire et, par voie de conséquence d'améliorer l'état clinique [7, 34].

### ► Indications du traitement

Trois types de situations sont considérés en fonction des modalités de prise en charge et du taux de CD4 au moment de la prise de décision de mise en route du traitement. Le traitement est recommandé chez les :

- Patients asymptomatiques classés en catégorie mais ayant un taux de CD4 < 200/mm<sup>3</sup> ;
- Patients symptomatiques classés en catégorie C
- Patients pauci-symptomatiques classés en catégorie B mais ayant un taux de CD4 ≤ 350/mm<sup>3</sup>.

---

---

## ► Bilan de suivi sous traitement [20]

La mise sous traitement est faite après réalisation du bilan pré thérapeutique comprenant :

- Un examen physique pour apprécier l'état général du patient : poids, score de Karnofsky, indice de masse corporelle (IMC)
- Un bilan pour évaluer le niveau immunitaire : taux de lymphocytes CD4 exprimé en nombre de lymphocytes/mm<sup>3</sup> et en pourcentage (enfant). Il convient, si possible, de quantifier la charge virale exprimée en nombre de copies/ml ou en log<sub>10</sub>,
- Un bilan biologique regroupant : l'hémogramme, la glycémie, les transaminases, la créatininémie et si possible la bilirubinémie, la cholestérolémie, la lipidémie, les marqueurs des hépatites virales (VHA, VHB, VHC) et l'uricémie. Dans notre contexte, ce bilan est réduit à un paquet minimal pour des raisons économiques (hémogramme, glycémie, créatinine, transaminases).

Dans l'optique de faire un choix judicieux des molécules, il convient également de :

- rechercher une co-infection en particulier la tuberculose en pratiquant un cliché thoracique,
- s'assurer de l'existence ou non d'une grossesse, en pratiquant un examen gynécologique et des tests de grossesse.
- établir une relation de confiance avec le patient et si nécessaire son entourage, afin de garantir l'observance du traitement.

Pendant le traitement, tous ces bilans cliniques, biochimiques, immunologiques et virologiques sont répétés tous les 6 mois [8].

## ► Schémas thérapeutiques

La prescription est une association de trois molécules afin d'obtenir une suppression optimale de la réplication virale et d'éviter la sélection de virus mutants résistants : C'est une trithérapie qui comporte :

- Deux inhibiteurs nucléosidiques et un inhibiteur non nucléosidique (2 INTI + 1 INNTI).

AZT + 3TC + NVP ou D4T +3TC + NVP ou AZT+3TC +EFV ou D4T +3TC +EFV

- Trois inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (3 INTI), lorsqu'il n'est pas possible de prescrire l'un des quatre schémas précédents,
- Deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse et un inhibiteur de la protéase notamment 2 INTI+ nelfinavir (qui ne peut être boosté par le ritonavir),

- 
- Deux inhibiteurs de la transcriptase inverse et un inhibiteur de la protéase boosté par le Ritonavir (2INTI+ 1 IP/r)

En pratique, dans les pays à ressources limitées, les combinaisons usuelles de première intention sont **[31]**: 2 INTI + 1 INNTI avec la combinaison fixe D4T/3TC/NVP (Triomune®) la plus prescrite (70-80%) et rarement 3 INTI.

Les schémas à base d'IP ou d'IP/r ne sont introduits qu'en deuxième ligne et en cas de VIH-2 ou de co-infection VIH/tuberculose.

### ► Prescription chez la femme en âge de procréer

Lors de la prescription du traitement ARV, la notion du désir de grossesse doit être prise en compte, les ARV embryotoxiques doivent être évitées et le traitement doit être différé si la grossesse est envisagée dans un avenir proche **[24]**.

- **Chez la femme**, le choix du traitement tient compte de l'âge de la grossesse et de l'effet des molécules sur le développement des organes fœtaux. Ainsi, on recommande : D4T+3TC+NVP et AZT+3TC+NVP **[47]**. L'EFV doit être évité chez ces femmes en raison de son risque tératogène.

### • Chez la femme enceinte,

- la PTME par la Névirapine en prise unique a fait l'objet de controverses. Les protocoles initiaux ont reposé sur des monothérapies de l'AZT sur plusieurs semaines et de NVP en prise unique. Dorénavant, on évite de donner une monothérapie en raison du risque d'apparition des résistances virales compromettant l'utilisation ultérieure de ces molécules.

- Aujourd'hui, on traite la femme enceinte par une trithérapie dans le but d'obtenir une charge virale indétectable pendant les dernières semaines de la grossesse et à l'accouchement, ce qui diminue à la fois le risque de transmission du virus à l'enfant et de sélection de mutants résistants. Voici les schémas proposés dans les pays à ressources limitées **[8]**:

### Femme enceinte séropositive éligible au traitement ARV

**Mère** : AZT ou D4T + 3TC + NVP pendant la grossesse et l'accouchement

**Nouveau-né** : ZDV sirop 4 mg/kg (1,2ml) x 2 fois par jour pendant 7 jours.

- **Femme enceinte séropositive non éligible au traitement ARV**

**Mère** : AZT 300 mg x 2 fois par jour à partir de la 28<sup>e</sup> semaine.

AZT 600 mg + 3TC 300 mg + NVP 200 mg en 1 prise pendant le travail.

---

AZT 300mg x 2/jour + 3TC 150mg x 2 /jour après l'accouchement.

**Nouveau-né** : NVP sirop, 2 mg/kg (soit 0,6ml) en 1 dose dans les 24 h de naissance.

AZT sirop, 4 ml/kg (2 ml) x 2 fois par jour pendant 7 jours.

- **Femme enceinte naïve de traitement pendant la grossesse**

**Mère** : AZT 2 comprimés + 3TC 2 comprimés + NVP 1 comprimés en prise unique pendant le travail.

AZT 1cp x 2 fois par jour + 3TC 1 comprimés x 2 fois par jour pendant 7 jours.

**Nouveau-né** : NVP sirop, 2 mg/kg (soit 0,6ml) en 1 dose dans les 24 h de naissance.

AZT sirop, 4 ml/kg (.2 ml) x 2 fois par jour pendant 30 jours.

Mais cette thérapie doit être associée à d'autres mesures pour garantir son efficacité : les pratiques obstétricales à moindre risque et une bonne option alimentaire pour l'enfant.

► **Observance du traitement**

Elle est indispensable pour l'obtention d'un bon résultat bio-clinique [27]. Elle est mesurée par des tests simples tels le comptage des pilules à chaque rendez-vous du malade et les questionnaires.

Mais, de façon générale, les paramètres à prendre en compte sont un bon counseling, une bonne surveillance de la pharmacocinétique, une surveillance clinique et biologique adéquate permettant de déceler les obstacles pouvant perturber la régularité des prises médicamenteuses. Ainsi, le concours des membres de la famille, des ONG, de la communauté, l'approfondissement des conseils et l'éducation pour une adhésion au traitement sont indispensables [27,48].

C'est ici que le recours aux combinaisons fixes permettant une réduction du nombre de comprimés et de prises quotidiennes (une à deux prises par jour) est utile. Par exemple les 3 gélules d'EFV ont été rassemblées dans un seul comprimé de 600 mg. Un seul comprimé de Fosamprenavir remplace 4 grosses gélules d'Amprénavir. L'Abacavir est passé de deux prises à une seule prise par jour, de même que la DDI et le 3TC. Autre exemple, plusieurs molécules ont été combinées en un seul comprimé : Combivir® = [ZDV/3TC], Lamista® = [D4T/3TC], Kivexa® = [ABC/3TC], Truvada® = [TDF/FTC], Triomune® = [D4T/3TC/NVP], et Atripla® = TDF/FTC/EFV et Trizivir® = [ZDV/3TC/ABC].

**TABLEAU VI: Présentations des molécules prises une ou deux fois par jour**

<b>DCI</b>	<b>Spécialité</b>	<b>Posologie et moment de prise par rapport au repas</b>
<b>Didanosine</b>	Videx®	1 gélule par jour (400 mg ou 250 mg) à jeun
<b>Efavirenz</b>	Stocrin®	1 gélule/ jour (600 mg) sans contrainte sur le repas
<b>Lamivudine</b>	Epivir®	1 comprimé 300 mg/j sans contrainte sur repas
<b>Ténofovir</b>	Viread®	1 comprimé (300 mg)/jour au cours du repas
<b>Abacavir</b>	Ziagen®	2 gélules de 300 mg ou 1 gélule de 600 mg
<b>Emtricitabine</b>	Emtriva®	1 gélule (200 mg)/jour, sans contrainte sur le repas
<b>Fosamprenavir</b>	Telzir®	1 comprimé par jour sans contrainte sur le repas
<b>Atazanavir</b>	Reyataz®	2 gélules de 150 mg/jour + 1 gélule de Norvir au repas
<b>ABC+3TC</b>	Kivexa®	1 comprimé par jour, sans contrainte sur le repas
<b>TDF+FTC</b>	Truvada®	1 comprimé par jour au cours du repas
<b>TDF+FTC+EFV</b>	Atripla®	1 comprimé à prendre au cours du repas

En d'autres termes, la prise d'un traitement en une prise par jour améliore l'observance et la qualité de vie des patients, tout en conservant l'efficacité et la tolérance au traitement. Mais la majorité de ces combinaisons ne sont pas encore disponibles en Afrique subsaharienne.

### ► **Gestion des effets indésirables**

Les principaux effets secondaires par classe d'ARV sont rapportés comme suit :

**TABLEAU VII : Principaux effets indésirables imputables aux antirétroviraux**

<b>INRT</b>	<b>INNRT</b>	<b>IP</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Toxicité générale</li> <li>• Acidose lactique</li> <li>• Neuropathie périphérique</li> <li>• Myélotoxicité (anémie)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Éruption cutanée</li> <li>• Hépatotoxicité</li> <li>• Neurotoxicité</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Troubles métaboliques</li> <li>• Lipodystrophie</li> <li>• Risque cardiovasculaire</li> </ul>

La prise en charge des effets indésirables dépend de leur grade :

**Toxicité générale**

- Grades 1 et 2 : conseils et mesures symptomatiques
- Grades 3, 4, 5 : changement d'ARV, mesures symptomatiques

**Acidose lactique** : Arrêt des ARV, vitaminothérapie, transfert en Urgences de Soins Intensifs (USI)

**Neuropathie périphérique**

- Grade < 3 : repos, massage, marche, exercice physique
- Grade > 3 : repos, vitamine B, antalgiques, arrêt des ARV

**Anémie (AZT)** : Remplacer AZT par D4T ou TDF, antianémique, transfusions

**Toxicité cutanée**

- Rash, prurit, érythèmes : mesures symptomatiques (antihistaminiques)
- Toxidermies bulleuses : arrêt des ARV, mesures symptomatiques en USI

**Hépatite médicamenteuse**

- Eliminer une autre cause d'hépatite
- ALAT < 3 fois la normale : adapter les posologies des ARV
- ALAT > 3 fois la normale : arrêt de l'ARV incriminé

**Troubles neuropsychiques (EFV)** : Rassurer le patient, conseils

**Troubles métaboliques, lipodystrophies** : Régime pauvre en sucre, graisse, alcool, tabac, exercice physique modéré et selon le cas hypoglycémiant (metformine) ou hypolipidémiant, switch de l'ARV incriminé

---

# **DEUXIEME PARTIE :**

# **ETUDE PERSONNELLE**

---

---

## OBJECTIFS

### Objectif général

La présente étude visait à analyser l'issue des grossesses contractées au cours du traitement antirétroviral dans deux études cliniques prospectives réalisées au Service des Maladies Infectieuses et Tropicales du CHU de Treichville à Abidjan.

### Hypothèse de travail et objectifs spécifiques de l'étude

Au cours des études cliniques, malgré les conseils d'usage prodigués aux femmes pour éviter la grossesse, certaines femmes contractent, volontairement ou accidentellement, une grossesse. Cette analyse permettra de répondre aux questions pratiques que se pose le praticien :

- Quelles sont les profils démographiques, cliniques, immunologiques et virologiques des femmes séropositives ayant porté ces grossesses ?
- Quelle est la fréquence des grossesses contractées sous trithérapie antirétrovirale malgré les conseils d'usage ?
- Quel est, si possible, le statut sérologique des enfants nés de ces mères séropositives sous trithérapie antirétrovirale ?
- Quels sont les taux de morbidité et de mortalité de ces enfants nés de mères séropositives sous traitement ARV ?

La réponse à ces différentes interrogations permettra de faire le point sur le traitement antirétroviral chez les femmes enceintes séropositives.

---

---

## MATERIEL ET METHODES

### 1- Présentation du lieu de l'étude

L'étude a été réalisée dans le Service des Maladies Infectieuses et Tropicales (SMIT) du CHU de Treichville sous la conduite du principal investigateur des deux études d'où nous avons extrait nos observations. Elle a été menée d'Octobre 2006 à Juin 2007, soit une durée de 8 mois pendant laquelle nous avons effectué un stage pratique à la Pharmacie du SMIT pour la dispensation des antirétroviraux.

### Soins aux PVVIH

Au niveau national, le SMIT est la référence en matière de prise en charge, de recherche et de formation sur le VIH/SIDA. Depuis 1998, la prescription des traitements ARV se fait de façon collégiale au cours du Staff hebdomadaire réunissant tous les médecins du service. Le SMIT totalise environ 34% des patients traités à Abidjan [40]. Il bénéficie du support technique des laboratoires du RetroCI et du CeDRÈS qui réalisent les bilans des patients sous traitement antirétroviral. Ces bilans biologiques sont faits à l'aide de la cytométrie de flux pour les CD4 [FacsCount, Becton Dickinson] et de bDNA Quantiplex [Bayer] pour la charge virale. Tous ces bilans sont gratuits.

### Recherche clinique et formation

Elle constitue l'une des grandes activités du SMIT grâce au dynamisme de son personnel, classé parmi les premiers à fournir aux PVVIH les traitements antirétroviraux et qui demeure l'un des leaders scientifiques dans le domaine du VIH/SIDA en Côte d'Ivoire. Plusieurs études ont été réalisées ou sont en cours de réalisation au SMIT : Care, LipoAfri, EFA-CI, MalHIV, Trivacan, leDEA, cohortes de patients co-infectés VIH-tuberculose, VIH-paludisme et VIH-hépatite B. Ces études sont menées en partenariat avec d'autres équipes de recherche du Nord et du Sud.

L'autre grande expérience du SMIT est, d'une part le développement des stratégies de prise en charge des PVVIH dans les hôpitaux publics, privés et confessionnels, et d'autre part la formation des médecins impliqués dans les études précitées ou sollicités ailleurs comme enquêteurs, moniteurs d'études cliniques ou assistants de recherche.

---

---

## 2-Présentation des études Care et Trivacan

Deux études ont servi de source d'informations à notre travail avec la permission de leur investigateur principal. Quelques éléments essentiels de ces études sont rapportés dans le tableau VIII.

**TABLEAU VIII : Principales caractéristiques des études CARE et Trivacan**

Caractéristiques	Etude Care	Etude Trivacan
Objectif général	Evaluer l'efficacité et la tolérance de l'AZT+ 3TC+SQV/r	Evaluer l'efficacité et la tolérance des interruptions thérapeutiques
Effectif	50 patients	842 patients
Type d'étude	Prospective, ouverte, multi pays	Randomisée, multicentrique RCI
Promoteur	PharmAccess, Hollande	ANRS, France
Schéma d'étude	AZT + 3TC+SQV/r	ZDV+3TC+EFV avec suivi de 3 bras
Avis Comité éthique	Oui	Oui
Etat d'avancement	Terminée	Terminée

Leurs protocoles avaient exclu les femmes enceintes ou les femmes exprimant le désir de procréer. Ainsi, ont été systématiquement réalisés chez chaque femme sélectionnée : un interrogatoire orienté à la recherche d'antécédents obstétricaux, d'aménorrhée et de la date des dernières règles, l'examen gynécologique par un spécialiste, deux tests biologiques de grossesse (pré inclusion, inclusion), et une échographie pelvienne pour celles signalant une aménorrhée. Au total, toute femme reconnue enceinte à l'issue de ce bilan ne recevait pas de traitement antirétroviral dans le cadre de ces études.

L'équipe sociale de chaque étude comprenant un médecin, un assistant social et un conseiller en VIH/SIDA (médiateur ou PVVIH), avait pour tâches d'identifier les problèmes sociaux des patients, de rechercher des obstacles aux prises médicamenteuses, de veiller au respect de la confidentialité et des rendez-vous des visites médicales et d'associer les partenaires au conseil pour les couples. De ce fait, l'équipe organisait des entretiens individuels ou collectifs, des visites à domicile, des rencontres périodiques d'écoute et de conseils avec

---

---

partage de collation au lieu de réunions en vue de renforcer les liens de camaraderie entre les patients et de renforcer leur observance. Enfin, ces études ont été régulièrement auditées par des experts.

### **3-Population d'étude**

#### **Recrutement**

Nous avons recensé de façon exhaustive les femmes séropositives qui ont été traitées dans le cadre de l'étude CARE et de l'étude Trivacan.

#### **Critères d'inclusion**

Nous avons retenu les dossiers cliniques des femmes séropositives au VIH ayant contracté une grossesse au cours du traitement antirétroviral.

#### **Critères de non inclusion**

Nous avons retiré de l'analyse tous les dossiers de :

- Femmes n'ayant pas contracté de grossesse au cours du traitement,
- Femmes enceintes ayant suivi un programme de PTME

### **4- Considérations légales**

#### **Considérations éthiques**

Nous avons été autorisés par l'investigateur principal des deux études à exploiter les dossiers cliniques des patients suivis au SMIT. Comme nous n'avons pas de contact avec les patients, nos seuls interlocuteurs étaient les investigateurs, les médecins enquêteurs, les médecins d'étude clinique et les assistants sociaux, qui ont attiré notre attention, d'une part sur le respect de la confidentialité concernant la séropositivité des patients et d'autre part sur la bonne tenue des cahiers d'observation des patients.

D'ailleurs, tous les dossiers cliniques étant codés et numérotés, nous n'avons su aucun nom de patiente. Après exploitation sur place, nous avons remis immédiatement les dossiers cliniques aux investigateurs.

#### **Intérêt de l'étude**

Notre travail présente un intérêt scientifique qui sera probablement valorisé par la soutenance de notre thèse et la publication des résultats

---

---

dans une revue médicale. Au-delà de cela, il servira de base aux réflexions sur l'utilisation des antirétroviraux chez la femme enceinte et à la réalisation d'études sur des effectifs plus importants pour mieux évaluer l'impact du traitement ARV sur l'évolution de la grossesse en Afrique.

## **5- Méthodologie**

### **Type de l'étude**

Notre étude est rétrospective. Elle a porté sur le lot de femmes séropositives mises sous traitement antirétroviral et qui ont par la suite contracté une grossesse.

### **Déroulement pratique de l'étude**

Le recueil des données a été fait à partir des dossiers cliniques des patientes. Nous avons également à notre disposition les cahiers de procédures et les tirés à part des publications des études Care et Trivacan.

La fiche de recueil des données cliniques et biologiques était une fiche standard. Elle nous a permis de recueillir toutes les informations sur les :

- Données sociodémographiques des patientes : âge, profession, revenu mensuel, nationalité, lieu de résidence, situation matrimoniale, nombre d'enfants à charge,
- Données cliniques et viro-immunologiques des patientes : stade OMS 1990, stade CDC 1993, infections opportunistes (présence, type), température, poids, indice de Karnofsky, indice de masse corporelle, taux des CD4 (nombre, pourcentage) et charge virale en log copies/ml
- Données gynéco-obstétricales des patientes : date des dernières règles, aménorrhée (date de début, durée), résultats du test urinaire de grossesse et résultats de l'interprétation de l'échographie pelvienne et modalités d'accouchement,
- Données thérapeutiques des patientes : schéma thérapeutique (initial, changement), efficacité, tolérance et observance (avant et après accouchement)

- 
- Données sur le devenir de la grossesse et le statut de l'enfant : prématurité, mort fœtale, Apgar, poids à la naissance, résultats de la recherche virologique (Agp24, PCR-ADN, Charge virale par PCR-ARN) chez l'enfant,

### **Définition des termes**

Dans l'étude, les termes suivants ont été définis ou interprétés comme suit :

- **Aménorrhée** : absence de menstruations chez une femme en âge de procréer. L'aménorrhée est tout à fait naturelle lorsque la femme est enceinte, allaite ou a atteint l'âge de la ménopause mais la grossesse est la cause la plus fréquente d'aménorrhée.

- **Test urinaire de grossesse** : le test consiste à détecter dans l'urine de la femme enceinte une hormone spécifique produite par le tissu placentaire : l'hormone gonadotrophine chorionique (HCG), glycoprotéine constituée de deux sous unités alpha et bêta. Elle apparaît très rapidement dans le sang et les urines après la fécondation. Sa concentration croît les trois premiers mois de la grossesse, puis décroît et disparaît après l'accouchement. En présence d'HCG venant de l'urine de la femme enceinte, l'anticorps anti-HCG réagit avec l'antigène.

- **Grossesse** ou gestation : processus physiologique au cours duquel la progéniture vivante d'une femme se développe depuis la conception jusqu'à ce qu'elle puisse survivre hors du corps de la mère. La grossesse dure environ 39 semaines, entre la fécondation et l'accouchement. Elle commence avec la fertilisation de l'ovule par le spermatozoïde, d'où résulte la création d'un embryon. Elle se poursuit jusqu'à la naissance, ou à son interruption par un avortement artificiel ou naturel (fausse couche). Pour des raisons de convention, elle se divise en semaines d'aménorrhée soit 41 semaines (39+2) (à partir du premier jour des dernières règles) ou en mois de grossesse.

- **Prématurité** : anomalie de la maturité, définie, selon une recommandation de l'Organisation mondiale de la santé, pour toute naissance avant le terme de 37 semaines d'aménorrhée (SA) révolues (avant huit mois de grossesse), mais après 22 SA, quel que soit le poids, mais au moins 500 g. on distingue :
  - prématurité (32 à 37 SA),
  - grande prématurité (32 - 37 SA),

- 
- très grande prématurité (inférieur à 28 SA)
  - prématurissime entre 23 et 24 SA

- **Faible poids de naissance** : poids inférieur à 1000 g à la naissance [20].

- **Revenu** : montant pécuniaire perçu par un individu ou une collectivité comme :

- fruit de son capital,
- rémunération de son travail (individus, ménages), des services rendus ou des produits fournis (professionnels et personnes morales),
- allocations de nature sociale.

## SAISIE ET ANALYSE STATISTIQUE

Un cahier d'observation standard nous a permis de recueillir toutes les données ci-dessus décrites. Ensuite, celles-ci ont été saisies et analysées à l'aide du logiciel *EPI-Info* au SMIT, CHU de Treichville.

La comparaison des données a été faite par le *test t de Student* et par le *test Chi<sup>2</sup>* avec correction de *Yates* en cas d'effectif inférieur à 5, un degré de significativité à 5% et un intervalle de confiance (IC) à 95%.

Des analyses en sous-groupes ont été réalisées en stratifiant par rapport au stade clinique de la maladie et au taux de CD4 des patientes.

---

# RESULTATS

---

---

## I- Population d'étude

### 1- Nombre des grossesses

**TABLEAU IX: EFFECTIFS DES GROSSESSES RENCONTREES**

<b>Etudes</b>	<b>Femmes enceintes</b>	<b>Femmes Non enceintes</b>	<b>Total</b>
<b>Care</b>	10	38	93
<b>Trivacan</b>	19	244	329
<b>Total</b>	29	282	422

En nous limitant aux effectifs des femmes, 29 sur 311 femmes ont porté une grossesse (9,3%). La proportion des grossesses a été plus élevée dans l'étude Care que dans l'étude Trivacan : 20,8% versus 7,2%(p= 0,0067).

### 2- Caractéristiques démographiques des patientes

#### 2.1- Age, nationalité, lieu d'habitation, situation matrimoniale, profession, revenu mensuel

Au moment de l'inclusion dans les études, l'âge moyen des patientes était de 33 ans avec des extrêmes de 24 et 46 ans.

Les 29 patientes, toutes résidentes dans la ville d'Abidjan et sa banlieue (100%), majoritairement ivoiriennes (90%), étaient célibataires (45%), mariées (21%) ou vivaient en concubinage (34%).

Globalement, 83% des femmes ont été scolarisées mais peu ont atteint le niveau d'études universitaires (17%).

La majorité des femmes était des ménagères (76%), suivies par celles exerçant dans l'informel à savoir les commerçantes et les coiffeuses (17%). Peu de femmes étaient des cadres moyens (3,5%) ou des ouvrières (3,5%). Le revenu mensuel moyen était globalement de 40 431 F.CFA avec des intervalles de 15 000 et 355 000 FCFA.

**Tableau X : Répartition des patientés selon les paramètres démographiques**

Caractéristiques	Total N = 29	Fréquence %
<b>Tranches d'âge</b>		
24- 40 ans	27	93,2
> 40 ans	2	6,8
<b>Nationalité</b>		
Ivoirienne	26	89,7
Autres	3	10,3
<b>Lieu de résidence</b>		
Abidjan	28	96,6
Hors Abidjan	1	3,4
<b>Situation matrimoniale</b>		
Mariée	6	21
Concubinage	10	34
Célibataire	13	45
<b>Niveau d'instruction</b>		
Aucun	5	17
Primaire	12	42
Secondaire	7	24
Universitaire	5	17
<b>Profession</b>		
Cadre moyen	1	3,5
Commerçante, coiffeuse, ouvrière	6	20,5
Ménagère	22	76
<b>Revenu mensuel</b>		
<49 000 FCFA	27	93,2
50 000 -150 000 FCFA	1	3,4
> 150 000 FCFA	1	3,4

## 2.2- Situation matrimoniale et nombre d'enfants

**Tableau XI : Répartition des patientes selon le nombre d'enfants en charge**

Nombre d'enfants	Situation matrimoniale			Total
	Célibataire	Concubinage	Mariée	
Aucun enfant	9	2	3	14
Au moins 1enfant	4	8	3	15
Total	13	10	6	29

La proportion des patientes ayant au moins un enfant était de 51,2%. Elle était plus élevée chez les femmes vivant en concubinage (80%) que chez les femmes mariées (50%) et les femmes célibataires (30,8%). Ces résultats montrent que le fait d'avoir un enfant n'est pas lié au statut matrimonial des femmes séropositives.

**Tableau XII : Répartition des patientes selon le revenu mensuel et le nombre de personnes à charge**

Revenu mensuel (FCFA)	Aucune personne	Au moins 1 personne	Total
<49000	10	5	15
50 000 – 150 000	0	1	1
> 150 000	0	1	1
Total	17	12	29

La majorité des patientes n'avait aucune personne à charge (58,6%) et leur revenu mensuel était le plus faible, c'est-à-dire inférieur à 49 000 FCFA (66,7%). Le revenu mensuel avait probablement une influence sur le nombre de personnes à leur charge chez les patientes incluses dans cette étude.

## II- Données à l'initiation du traitement à M0

### 2.1- Paramètres cliniques

**Tableau XIV : Stade CDC et principaux critères cliniques**

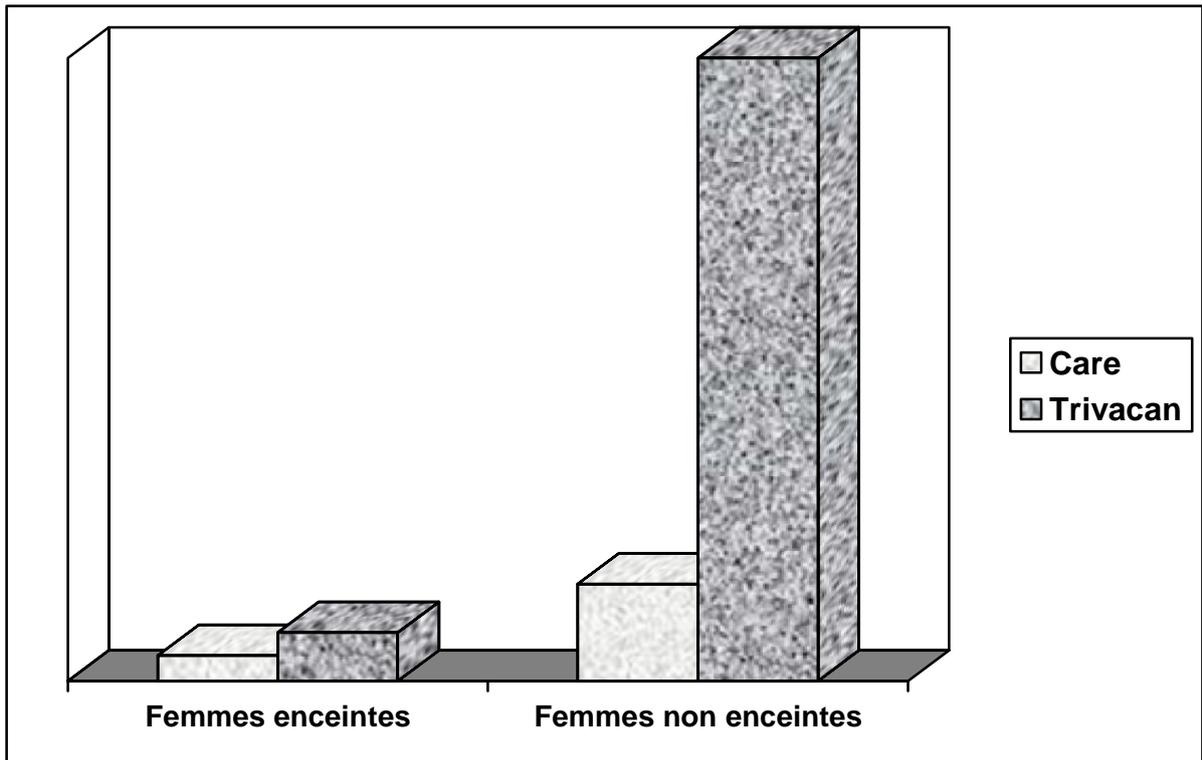
Paramètres	Effectif	Fréquence
Catégorie A	3	10,3
Catégorie B	20	69,0
Catégorie C	6	20,7
Poids corporel moyen	58	-
Indice Karnofsky moyen	80	-
<b>Indice de masse corporelle</b>		
< 18.5 kg/m <sup>2</sup> (dénutrition/maigreur)	10	34,5
18.5 – 24 kg/m <sup>2</sup> (normal)	12	41,4
> 24 kg/m <sup>2</sup> (surcharge pondérale)	7	24,1
<b>Infections opportunistes présentes</b>	20	69,0
<b>Infections opportunistes absentes</b>	9	31,0

Au moment de l'inclusion dans les projets, 20 patientes (69%) présentaient 30 cas d'infections opportunistes contre 9 patientes qui n'en avaient pas du tout (31%). Ces infections sont rapportées dans le tableau ci-dessous avec des fréquences déterminées par rapport à leur effectif (n = 30).

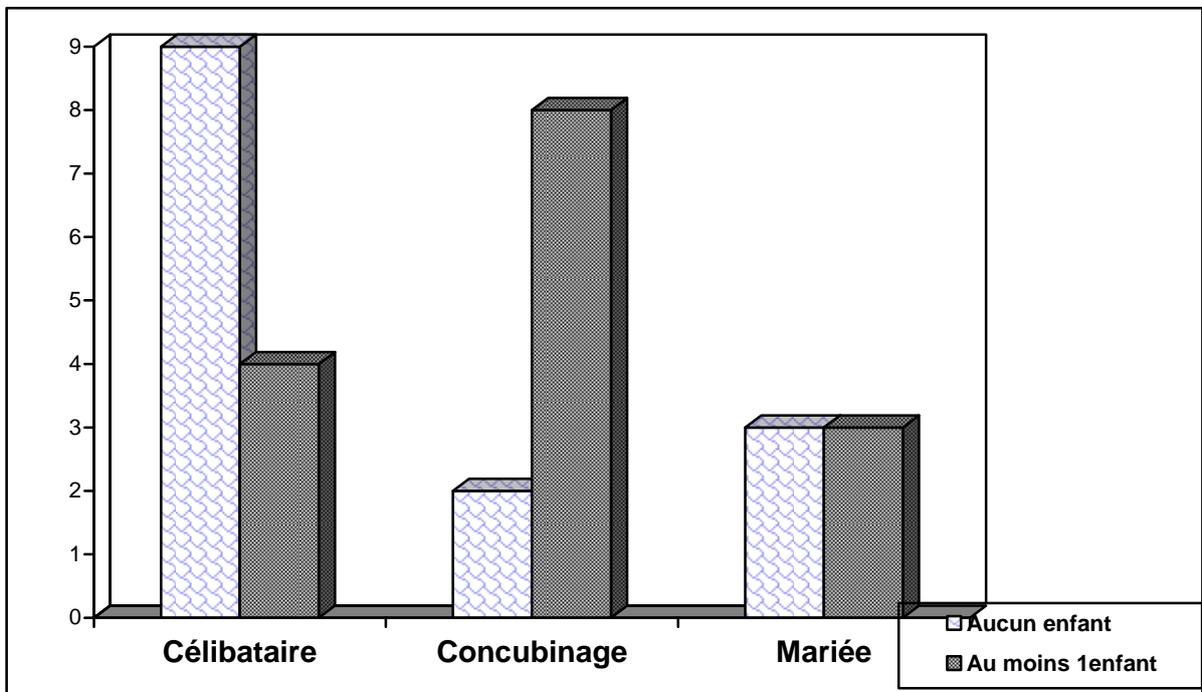
**Tableau XV : Types d'infections opportunistes observées à l'inclusion**

<b>Types d'infections opportunistes</b>	<b>Effectif</b>	<b>Fréquence %</b>
<b>Zona</b>	10	3,3
<b>Candidose buccale</b>	4	13,3
<b>Herpès génital</b>	4	13,3
<b>Giardiase</b>	3	10,0
<b>Tuberculose pulmonaire</b>	3	10,0
<b>Dermatose prurigineuse</b>	3	10,0
<b>Infections ORL récidivantes</b>	2	6,7
<b>Toxoplasmose cérébrale</b>	1	3,4

Les herpès viraux (zona, herpès) étaient les plus observées parmi les 30 cas d'infections opportunistes (46,6%), devant la candidose, la tuberculose, la giardiase, la dermatite, les infections ORL récidivantes et la toxoplasmose cérébrale.



**Figure 3 : Fréquences des grossesses rencontrées dans les études Care et Trivacan**



**Figure 4 : Répartition des patientes selon le nombre d'enfants en charge**

---

---

## 2.2- Données gynéco-obstétricales

**Tableau XVI : Investigations à la recherche d'une grossesse à l'inclusion**

<b>Périodes</b>	<b>Examen gynéco obstétrical</b>	<b>Tests urinaires de grossesse</b>	<b>Echographie pelvienne</b>
<b>Pré inclusion</b>	Normal	Négatif	Normale
<b>inclusion</b>	Normal	Négatif	Normale

Aux visites de pré inclusion et d'inclusion, toutes les explorations cliniques et para cliniques pratiquées en vue de rechercher une grossesse, se sont avérées négatives. Ces investigations ont été faites conformément aux protocoles des études Care et Trivacan.

En définitive, aucune femme enceinte ou exprimant le désir de porter dans l'immédiat une grossesse n'a donc été incluse dans l'une et l'autre étude.

## 2.3- Données thérapeutiques

### 2.3.1- Schéma thérapeutique

Les 10 patientes de Care prenaient systématiquement *Combivir®+ Invirase®/norvir®* (34,5%) comme le prévoyait le protocole. Par contre, dans Trivacan, 18 patientes étaient sous *Combivir+Stocrin®* (62,1%) et 1 patiente prenait *combivir® + crixivan®/norvir®*. A noter que *Invirase®/norvir®* et *crixivan®/norvir®* ont été pris de façon séparée.

Au total, au moment de la survenue de la grossesse, 18 sur 29 femmes séropositives prenaient déjà l'Efavirenz (62,1%).

### 2.3.2-observance des patientes

Concernant le niveau d'observance, la majorité des patientes était observante 72,4% contre 27,6% pour les inobservantes.

---

---

**Tableau XVIII : Profil des schémas et observance des patientes**

Schéma thérapeutique	Observance		Total
	BONNE	MAUVAISE	
ZDV + 3TC + SQV/r [Care]	6	4	10
ZDV + 3TC + EFV [Trivacan]	14	4	18
ZDV + 3TC + IDV/r [Trivacan]	1	0	1
<b>Total</b>	21	8	29

Nous avons recherché une relation entre le niveau d'observance et le schéma thérapeutique. Le taux de bonne observance était moins élevé dans l'étude Care que dans l'étude Trivacan : 60% versus 79%, mais la différence n'est pas significative,  $p= 0,23$ . Donc le profil des schémas n'a pas affecté l'observance des patientes dans cette analyse.

### **2.3.3-niveaux de tolérance**

Concernant la tolérance, 19 patientes se plaignaient des effets imputables à l'administration des ARV contre 10 qui n'avaient signalé aucun effet indésirable : 65,5 % versus 34,5%(Tableau XVII).

Les effets indésirables dont se plaignaient plus fréquemment les patientes étaient les troubles neurologiques et digestifs. Parmi les 18 patientes sous Efavirenz, 8 patientes se plaignaient de troubles neurologiques (44,4%) à types de vertiges, de troubles du sommeil, de céphalées et d'hallucinations.

**Tableau XVII : Profil des schémas, de tolérance et d'observance des patientes**

<b>N° Dossier</b>	<b>Schéma initial</b>	<b>Tolérance Effet indésirable</b>	<b>Niveau Observance</b>
<b>Care 05</b>	AZT /3TC/SQV/r	TN Troubles digestifs	Mauvaise
<b>Care 38</b>	AZT /3TC/SQV/r	TN Troubles digestifs	Bonne
<b>Care 39</b>	AZT /3TC/SQV/r	Troubles digestifs, généraux	Mauvaise
<b>Care 43</b>	AZT /3TC/SQV/r	Troubles digestifs	Mauvaise
<b>Care 79</b>	AZT /3TC/SQV/r	-	Bonne
<b>Care 81</b>	AZT /3TC/SQV/r	Troubles digestifs	Bonne
<b>Care 87</b>	AZT /3TC/SQV/r	Troubles neurologiques	Mauvaise
<b>Care 88</b>	AZT /3TC/SQV/r	Troubles généraux, cutanés	Bonne
<b>Care 89</b>	AZT /3TC/SQV/r	-	Bonne
<b>Care 91</b>	AZT /3TC/SQV/r	Troubles neurologiques	Bonne
<b>SM15</b>	AZT/3TC/IDV/r	Troubles digestifs, cutanés	Bonne
<b>SM37</b>	AZT /3TC/EFV	-	Bonne
<b>SM44</b>	AZT /3TC/EFV	Troubles cutanés	Bonne
<b>SM65</b>	AZT /3TC/EFV	-	Bonne
<b>SM69</b>	AZT /3TC/EFV	Troubles digestifs, neurologiques	Bonne
<b>SM79</b>	AZT /3TC/EFV	Troubles neurologiques	Mauvaise
<b>SM85</b>	AZT /3TC/EFV	Troubles digestifs, neurologiques	Mauvaise
<b>SM114</b>	AZT /3TC/EFV	-	Bonne
<b>US24</b>	AZT /3TC/EFV	Troubles neurologiques	Bonne
<b>US35</b>	AZT /3TC/EFV	-	Bonne
<b>US45</b>	AZT /3TC/EFV	Troubles digestifs, neurologiques	Mauvaise
<b>US56</b>	AZT /3TC/EFV	Troubles digestifs, cutanés	Mauvaise
<b>US59</b>	AZT /3TC/EFV	-	Bonne
<b>US74</b>	AZT /3TC/EFV	-	Bonne
<b>US123</b>	AZT /3TC/EFV	-	Bonne
<b>US133</b>	AZT /3TC/EFV	Troubles digestifs, neurologiques	Bonne
<b>US142</b>	AZT /3TC/EFV	-	Bonne
<b>US155</b>	AZT /3TC/EFV	Troubles digestifs, neurologiques	Bonne
<b>US163</b>	AZT /3TC/EFV	Troubles neurologiques	Bonne

---

---

**Tableau XIX: Profil des schémas et niveaux de tolérance**

Traitement Initial	Troubles neurologiques (TN)	Troubles digestifs (TD)	Troubles généraux (TG)	Troubles cutanés (TC)
AZT + 3TC + SQV/r	4	5	2	1
AZT + 3TC + EFV	8	6	0	2
AZT + 3TC + IDV/r	0	1	0	1
<b>Total</b>	12	12	2	4

### III. Données immuno-virologiques

#### 3.1-cinétique des CD4 et des charges virales à 12 mois de traitement

A l'initiation du traitement, la moyenne des CD4 était de 268/mm<sup>3</sup> avec comme valeur minimum 44 et maximum 666/mm<sup>3</sup>.

A M3, M6 et M12 du traitement, nous avons observé par rapport au taux moyen initial, un gain en CD4 respectivement de 53%, de 59% et de 61%.

Mais dans la période du 6ème au 12ème mois de traitement, le gain en CD4 a été seulement de 2% (Tableau XX).

La charge virale n'a pas été précisée dans un cas à l'initiation du traitement antirétroviral. Par contre, elle était détectable dans 28 cas (96,5%), avec une moyenne de 4,9 copies/ml [3,2 et 6,0 copies/ml].

A M3, M6 et M12 du traitement, la charge virale était indétectable respectivement chez 76%, 90% et 76% des femmes (Tableau XXI).

Mais dans la période du 6ème au 12ème mois de traitement, nous avons observé une augmentation de l'effectif des charges virales, qui est passé de 2 à 4, correspondant effectivement à des échecs virologiques dont la fréquence est estimée à 10% à M12 (Tableau XXII).

**Tableau XX : Cinétique des CD4 des patients à 12 mois de traitement**

N° Dossier	M0	M3	M6	M12	Durée des ARV avant grossesse
Care 05	196	299	286	342	23 mois
Care 38	101	316	147	179	14 mois
Care 39	114	Non Parvenu	237	289	08 mois
Care 43	44	360	54	175	42 mois
Care 79	159	129	260	305	50 mois
Care 81	51,6	169	211	269	09 mois
Care 87	225	189	237	Non Parvenu	38 mois
Care 88	142	189	142	148	14 mois
Care 89	170	243	342	Non Parvenu	12 mois
Care 91	233	409	412	Non Parvenu	14 mois
SM15	212	221	301	291	28 mois
SM37	630	804	808	566	35mois
SM44	180	507	276	802	20mois
SM65	354	Non Parvenu	453	630	30 mois
SM69	442	605	430	706	32 mois
SM79	231	344	413	504	1mois
SM85	307	423	378	269	33 mois
SM114	377	523	360	417	24 mois
US24	300	441	689	641	26 mois
US35	174	322	432	315	26 mois
US45	201	344	469	368	13 mois
US56	330	335	465	481	27 mois
US59	412	482	464	703	26 mois
US74	318	448	779	552	25 mois
US123	666	1093	1110	719	10 mois
US133	314	469	571	212	22 mois
US142	312	520	524	441	11 mois
US155	242	253	534	377	13 mois
US163	336	630	542	534	Inconnu
<b>Moyennes</b>	<b>268</b>	<b>410</b>	<b>425</b>	<b>432</b>	<b>23 mois</b>
<b>Extrêmes</b>	<b>44-666</b>	<b>129-1 093</b>	<b>54-1110</b>	<b>148-802</b>	<b>1 – 50</b>

**Tableau XXI : Cinétique de la charge virale sur les 12 premiers de traitement (1)**

<b>N° Dossier</b>	<b>M0</b>	<b>M3</b>	<b>M6</b>	<b>M12</b>
<b>Care 05</b>	3,8	Indéetectable	indéetectable	Indéetectable
<b>Care 38</b>	4,8	Indéetectable	indéetectable	Indéetectable
<b>Care 39</b>	5,6	Non Parvenu	4,4	4,2
<b>Care 43</b>	4,5	Non Parvenu	Non Parvenu	2,6
<b>Care 79</b>	3,2	Indéetectable	Indéetectable	Indéetectable
<b>Care 81</b>	5,5	Indéetectable	Indéetectable	Indéetectable
<b>Care 87</b>	3,7	Indéetectable	Indéetectable	Non Parvenu
<b>Care 88</b>	5,8	2,5	5,1	5,1
<b>Care 89</b>	5,2	Indéetectable	Indéetectable	Non Parvenu
<b>Care 91</b>	5,7	Indéetectable	Indéetectable	Non Parvenu
<b>SM15</b>	5,0	Indéetectable	Indéetectable	4,8
<b>SM37</b>	5,2	Indéetectable	Indéetectable	Indéetectable
<b>SM44</b>	5,2	Indéetectable	Indéetectable	Indéetectable
<b>SM65</b>	4,3	Indéetectable	Indéetectable	Indéetectable
<b>SM69</b>	4,6	Indéetectable	Indéetectable	Indéetectable
<b>SM79</b>	3,2	Indéetectable	Indéetectable	Indéetectable
<b>SM85</b>	5,1	Indéetectable	Indéetectable	Indéetectable
<b>SM114</b>	5,5	Indéetectable	Indéetectable	Indéetectable
<b>US24</b>	6,0	Indéetectable	Indéetectable	Indéetectable
<b>US35</b>	5,1	Indéetectable	Indéetectable	Indéetectable
<b>US45</b>	3,7	3,7	Indéetectable	Indéetectable
<b>US56</b>	5,3	Non Parvenu	Indéetectable	Indéetectable
<b>US59</b>	5,0	Indéetectable	Indéetectable	Indéetectable
<b>US74</b>	Non Parvenu	Indéetectable	Indéetectable	Indéetectable
<b>US123</b>	4,5	Indéetectable	Indéetectable	Indéetectable
<b>US133</b>	6,0	Indéetectable	Indéetectable	Indéetectable
<b>US142</b>	6,0	Indéetectable	Indéetectable	Indéetectable
<b>US155</b>	5,4	3,4	Indéetectable	Indéetectable
<b>US163</b>	5,1	Indéetectable	indéetectable	Indéetectable

**Tableau XXII : Cinétique de la charge virale sur les 12 premiers de traitement (2)**

Charge virale	M0	M3	M6	M12
<b>DéTECTABLE</b>	28	4	3	4
<b>IndéTECTABLE</b>	0	22	23	22
<b>Non précisée</b>	1	3	1	3
<b>Total</b>	29	29	29	29

### 3.2- Efficacité immuno-virologique du traitement

Au bout de 12 mois de traitement, les paramètres immunologiques et virologiques ont subi une nette évolution en faveur de l'efficacité du traitement antirétroviral se traduisant par un gain en CD4 de 61% et un taux d'indéfectabilité de la charge virale de 76% par rapport aux données initiales (Tableau XXIII).

**Tableau XXIII : Efficacité immuno-virologique du traitement**

Paramètres	M0	M3	M6	M12
<b>Taux des CD4</b>				
- moyenne	268	410	425	432
- Gain en %	0	53	59	61
<b>Charge virale</b>				
- moyennes	4,9	-	-	-
- indéfectable %	-	75,8	89,7	75,8
- défectable %	96,5	13,8	6,8	13,8
- non parvenue%	3,5	10,4	3,5	10,4

## IV- Données pendant et après la grossesse

### 4.1- Situation de la mère

Le taux moyen des CD4 est passé de 268 /mm<sup>3</sup> avant la grossesse, à 457 /mm<sup>3</sup> au moment de la découverte de la grossesse et à 471/mm<sup>3</sup> après la grossesse. Le gain en CD4 a été donc constant, bien qu'il ait été plus important avant (63%) qu'après la grossesse (13%) (Tableaux XXIV, XXV).

A la découverte de la grossesse, 18 patientes avaient une charge virale indéfectable (62%), tandis que 6 patientes avaient une charge virale

détectable (21%) et que pour 5 autres patientes, la charge virale n'a pas été déterminée (17%).

Après la grossesse, la charge virale était indétectable chez 19 patientes (65.5%), mais détectable chez 3 patientes (10.3%) et non déterminée chez 7 patientes (24%) (Tableaux XXIV, XXV).

Entre la date de l'initiation du traitement et le moment de la découverte de la grossesse, la charge virale détectable a baissé de 89% mais nous avons observé une augmentation de 11% de la charge virale après la grossesse (Tableaux XXIV, XXV).

**Tableau XXIV : Cinétique des CD4 des patientes avant la grossesse et après l'accouchement**

N° Dossiers	Découverte de la grossesse		Après accouchement	
	CD4	CV	CD4	CV
Care 5	451	Non parvenu	682	indétectable
Care 38	257	indétectable	310	Non parvenu
Care 39	236	4,4	Non parvenu	5,2
Care 43	41	Non parvenu	Non parvenu	5,3
Care 79	513	Non parvenu	624	Non parvenu
Care 81	211	indétectable	466	indétectable
Care 87	265	Non parvenu	331	Non parvenu
Care 88	148	5,1	118	5,7
Care 89	368	Non parvenu	327	Non parvenu
Care 91	750	indétectable	578	indétectable
SM15	183	4,8	294	indétectable
SM37	458	3,6	618	Non parvenu
SM44	276	indétectable	512	indétectable
SM65	367	indétectable	400	indétectable
SM69	362	indétectable	381	Non parvenu
SM79	Non parvenu	3,2	262	indétectable
SM85	511	3,6	350	Non parvenu
SM114	360	indétectable	500	indétectable
US24	543	indétectable	543	indétectable
US35	315	indétectable	315	indétectable
US45	402	indétectable	402	indétectable
US56	594	indétectable	648	indétectable
US59	904	indétectable	453	indétectable
US74	472	indétectable	542	indétectable
US123	1118	indétectable	1066	indétectable
US133	479	indétectable	354	indétectable
US142	626	indétectable	310	indétectable
US155	367	indétectable	413	indétectable
US163	Non parvenu	indétectable	550	indétectable

---

---

**Tableau XXV : Efficacité immuno-virologique et grossesse**

Paramètres	Découverte de la grossesse (M)	Après accouchement (Ap)
<b>Taux des CD4</b>		
- - moyenne	437 [41-118]	457   118-1 066]
- gain en %	63%	73%
<b>Charge virale</b>		
- moyenne	-	-
- Indétectable%	62	65,6
- détectable %	21	10,3
non déterminée	17	24,1

#### 4.2- Traitement après la découverte de grossesse

La durée moyenne de traitement antirétroviral des patientes avant la découverte de la grossesse et pendant la grossesse a été respectivement de 22mois [1 et 50 mois].

La découverte de la grossesse a imposé 14 fois (48%) un changement de traitement par introduction de la Stavudine prescrite 1 fois (7%) pour anémie imputée à la Zidovudine, du Nelfinavir prescrit 11 fois à la place du Saquinavir/Ritonavir et d'Efavirenz (79%) et du Lopinavir/Ritonavir prescrit 2 fois à la place d'Efavirenz (14%).

La combinaison Zidovudine+ Lamivudine + Nelfinavir a représenté 79% des nouveaux schémas, si bien qu'en définitive, la presque totalité des femmes a continué à prendre la combinaison Zidovudine+ Lamivudine (97%) (Tableau XXVI).

Mais parmi les 18 patientes prenant initialement l'Efavirenz dans l'étude Trivacan, 10 patientes ont subi un changement de traitement (56%) par introduction du Nelfinavir ou du Lopinavir/Ritonavir à la place de l'Efavirenz. Par contre, les 8 autres gestantes ont continué à prendre l'Efavirenz (44%) (Tableau XXVII).

**Tableau XXVI : Schémas adoptés après la découverte de la grossesse**

N° Dossier	Schéma initial	Schéma adopté pour grossesse
Care 05	AZT/3TC/SQV/r	AZT/3TC/NFV
Care 38	AZT/3TC/SQV/r	AZT/3TC/SQV/r
Care 39	AZT/3TC/SQV/r	AZT/3TC/NFV
Care 43	AZT/3TC/SQV/r	AZT/3TC/SQV/r
Care 79	AZT/3TC/SQV/r	AZT /3TC/SQV/r
Care 81	AZT/3TC/SQV/r	AZT/3TC/NFV
Care 87	AZT/3TC/SQV/r	AZT/3TC/SQV/r
Care 88	AZT/3TC/SQV/r	AZT/3TC/SQV/r
Care 89	AZT/3TC/SQV/r	D4T/3TC/SQV/r
Care 91	AZT/3TC/SQV/r	AZT/3TC/SQV/r
SM15	AZT/3TC/IDV/r	AZT/3TC/IDV/r
SM37	AZT/3TC/EFV	AZT/3TC/EFV
SM44	AZT/3TC/EFV	AZT/3TC/EFV
SM65	AZT/3TC/EFV	AZT/3TC/EFV
SM69	AZT/3TC/EFV	AZT/3TC/EFV
SM79	AZT/3TC/EFV	AZT/3TC/EFV
SM85	AZT/3TC/EFV	AZT/3TC/EFV
SM114	AZT/3TC/EFV	AZT/3TC/EFV
US24	AZT/3TC/EFV	AZT/3TC/LPV/r
US35	AZT/3TC/EFV	AZT/3TC/NFV
US45	AZT/3TC/EFV	AZT/3TC/NFV
US56	AZT/3TC/EFV	AZT/3TC/EFV
US59	AZT/3TC/EFV	AZT/3TC/LPV/r
US74	AZT/3TC/EFV	AZT/3TC/NFV
US123	AZT/3TC/EFV	AZT/3TC/NFV
US133	AZT/3TC/EFV	AZT/3TC/NFV
US142	AZT/3TC/EFV	AZT/3TC/NFV
US155	AZT/3TC/EFV	AZT/3TC/NFV
US163	AZT/3TC/EFV	AZT/3TC/NFV

**Tableau XXVII : Changement de traitements initiaux des protocoles**

Traitement Initial	Nouveau traitement			Total
	ZDV+ 3TC+ NFV	D4T+ 3TC+ SQV/r	ZDV+3TC+ LPV/r	
ZDV + 3TC + SQV/r	3	1	0	4
ZDV + 3TC + EFV	8	0	2	10
ZDV + 3TC + IDV/r	0	0	0	0
<b>Total</b>	11	1	2	14

---

---

### **4.3. Evolution de la grossesse, modes d'accouchement et statut VIH du nouveau-né**

Parmi les 29 patientes de notre étude,

- 12 gestantes ont vu leur grossesse se dérouler normalement jusqu'à la naissance de 12 enfants (41%), dont 11 enfants nés à terme (38%) et 1 enfant né de façon prématurée (3,5%) (Tableau XXVIII).
- Chez ces 12 gestantes, l'accouchement s'est déroulé par voie basse 9 fois (75%) et par césarienne 3 fois (25%) comme le montre le tableau XXIX.
- Chez ces 12 gestantes, 8 étaient sous leur traitement initial contenant l'Efavirenz (67%), 3 patientes prenaient toujours Zidovudine+Lamivudine+ Saquinavir+Ritonavir (25%) (Tableau XXX).

**Tableau XXVIII : Issues des grossesses et statut VIH des enfants**

N° dossier	Evolution de la grossesse	Accouchement Ou Interruption	Evénement	Poids du nouveau-né	PCR VIH nouveau-né
Care 05	Normale	Césarienne	Prématurité	2 800 g	Non précisé
Care 38	Interruption	IVG	Mort foetale	Non précisé	Non faite
Care 39	Normale	Voie basse	Vivant	3 000 g	Non précisé
Care 43	Fausse couche	Avortement spontané	Mort foetale	Non précisé	Non faite
Care 79	Interruption	IVG	Mort foetale	Non précisé	Non faite
Care 81	Normale	Voie basse	Vivant	2 400 g	Non précisé
Care 87	Interruption	IVG	Mort foetale	Non précisé	Non faite
Care 88	Interruption	IVG	Mort foetale	Non précisé	Non faite
Care 89	Interruption	IVG	Mort foetale	Non précisé	Non faite
Care 91	Interruption	IVG	Mort foetale	Non précisé	Non faite
SM15	Normale	Voie basse	Vivant	Non précisé	Négatif
SM37	Interruption	IVG	Mort foetale	Non précisé	Non faite
SM44	Interruption	IVG	Mort foetale	Non précisé	Non faite
SM65	Interruption	IVG	Mort foetale	Non précisé	Non faite
SM69	Normale	Voie basse	Vivant	Non précisé	Négatif
SM79	Interruption	IVG	Mort foetale	Non précisé	Non faite
SM85	Interruption	IVG	Mort foetale	Non précisé	Non faite
SM114	Interruption	IVG	Mort foetale	Non précisé	Non faite
US24	Fausse couche	Avortement spontané	Mort foetale	Non précisé	Non faite
US35	Fausse couche	Avortement spontané	Mort foetale	Non précisé	Non faite
US45	Normale	Voie basse	Vivant	Non précisé	Négatif
US56	Interruption	IVG	Mort foetale	Non précisé	Non faite
US59	Normale	Voie basse	Vivant	Non précisé	Positif
US74	Normale	Voie basse	Vivant	Non précisé	Négatif
US123	Normale	Césarienne	Vivant	Non précisé	Négatif
US133	Normale	Voie basse	Vivant	Non précisé	Positif
US142	Normale	Césarienne	Vivant	Non précisé	Négatif
US155	Interruption	IVG	Mort foetale	Non précisé	Non faite
US163	Normale	Voie basse	Vivant	Non précisé	Négatif

**Tableau XXIX : Modalités d'accouchement et devenir du nouveau-né**

Evènements	Modes d'accouchement		Total
	Césarienne	Voie basse	
Prématurité	1	0	1
Naissance à terme	2	9	11
<b>Total</b>	3	9	12

---

---

### Chez les 12 nouveaux-nés,

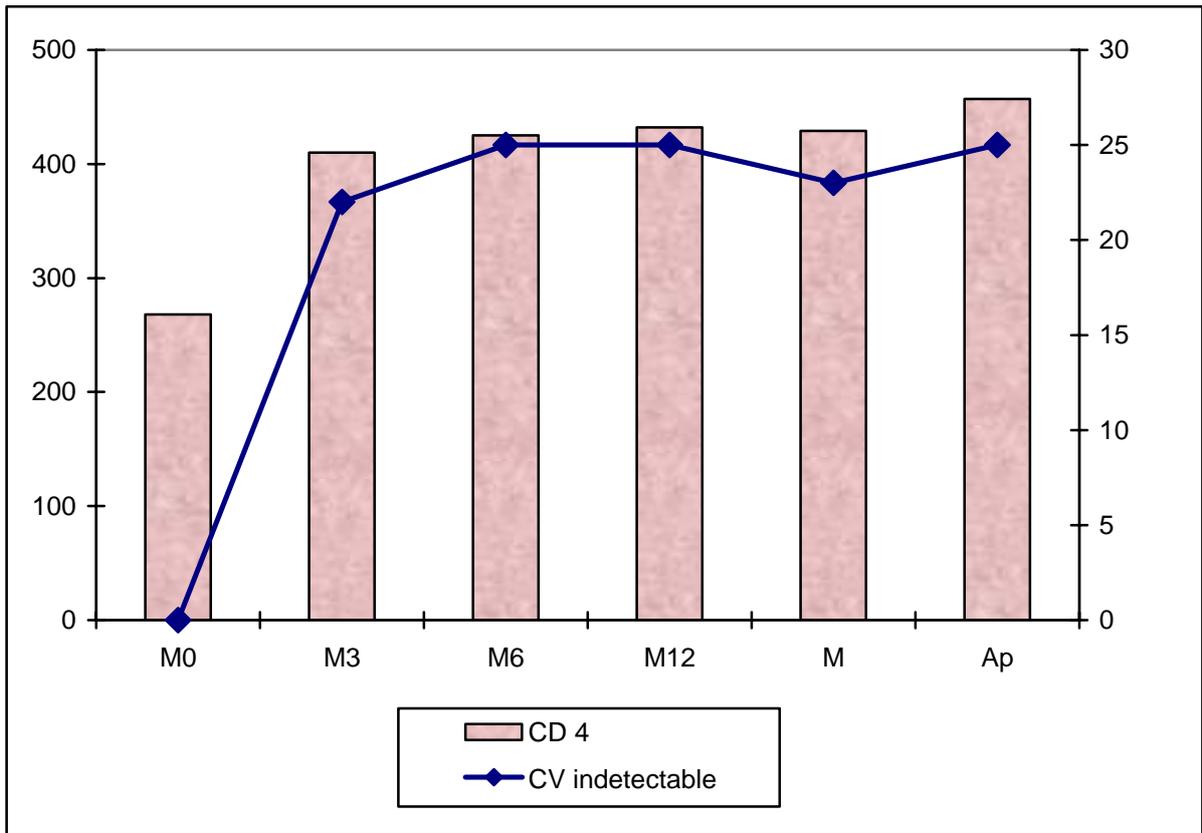
- La PCR VIH était négative dans 7 cas (58%) et positive dans 2 cas (17%) mais elle n'a pas été réalisée pour 3 nouveaux nés (25%), de même que la sérologie VIH à 15 ou 18 mois.
- Le score d'Apgar des enfants n'a pas été mentionné dans les dossiers cliniques des patientes.
- Le poids à la naissance des enfants n'a été mentionné dans les dossiers que dans 7 dossiers. La moyenne pour ces 7 nouveaux-nés étaient de 2 986 g [2 400 et 3 600 g] (Tableau XXVIII). Aucun cas de faible poids à la naissance (poids < 2500 g) n'a donc pas été observé.

### Les 17 autres grossesses ont abouti à la mort fœtale (59%),

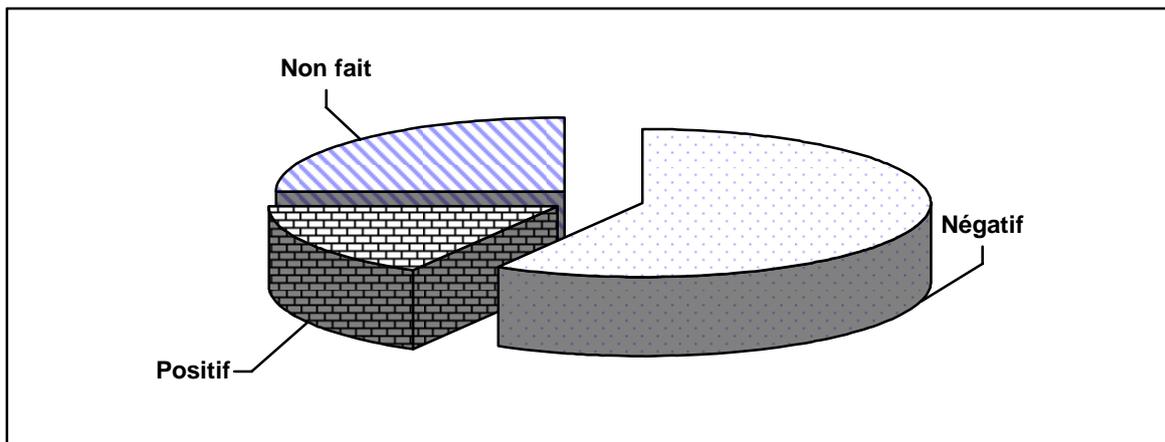
- par avortement spontané ou fausse couche dans 4 cas (14%), soit ou par interruption volontaire de grossesse pour 13 grossesses (45%).
- Parmi les 17 gestantes dont les grossesses ont été interrompues, 10 étaient à leur traitement initial contenant l'Efavirenz (59%), les 7 autres étaient sous Zidovudine+Lamivudine + Saquinavir/Ritonavir (46%). Nous avons recherché une corrélation entre le traitement initial et le devenir des grossesses ( $p=0,73$ ). Cela atteste que le traitement initial n'a pas affecté pas l'évolution de la grossesse (Tableau XXX).

**Tableau XXX: Evolution de la grossesse en fonction du traitement initial**

Traitement Initial	Devenir des nouveaux-nés		
	Mort fœtale	Survie	Total
ZDV + 3TC + SQV/r	7	3	10
ZDV+ 3TC + EFV	10	8	18
ZDV + 3TC + IDV/r	0	1	1
<b>Total</b>	17	12	29



**Figure 5 : cinétique des CD4 et de la charge virale**



**Figure 6 : Répartition des patients selon la sérologie du NNE**

---

# DISCUSSION

---

Notre étude est l'une des premières études qui abordent le problème des grossesses survenant au cours du traitement antirétroviral en Afrique subsaharienne. Aujourd'hui, on sait que toute gestante séropositive peut recevoir, en fonction de son taux de CD4, une multi thérapie hautement efficace. Vu sous cet aspect, la survenue d'une grossesse au cours d'une trithérapie ne devrait pas constituer une curiosité ni une question de recherche. Mais, trois faits donnent de l'intérêt à notre étude : la survenue inattendue de la grossesse malgré la vigilance du personnel de santé qui met tout en œuvre pour éviter un tel événement aux patientes, l'exposition plus ou moins prolongée des fœtus aux molécules reconnues nocives tel que l'Efavirenz et enfin l'idée que certains médecins maintiendraient cette molécule chez les femmes porteuses de grossesse.

Toutefois, avant de commenter ces résultats, il convient de relever que, comme toute analyse rétrospective, la présente étude comporte des limites liées essentiellement aux difficultés de suivi des patientes qui ne respectent pas toujours les dates des visites médicales, l'insuffisance d'informations sur le suivi des grossesses de certaines d'entre elles et le manque d'informations sur le suivi des nouveaux-nés. Cela dénonce l'absence de collaboration entre les praticiens notamment les médecins traitants des centres de traitement antirétroviral et les gynécologues obstétriciens. Ainsi, pour améliorer cette situation et en amoindrir les conséquences, le programme national de prise en charge des personnes vivant avec le VIH et les praticiens eux-mêmes doivent organiser des ateliers de concertation multidisciplinaire puisque les grossesses sont de plus en plus fréquentes chez les femmes séropositives sous thérapie antirétrovirale.

Quelle est la fréquence des grossesses contractées sous trithérapie malgré les conseils d'usage prodigués par les personnels de santé ? Signalons d'abord qu'en regardant les résultats, la différence observée entre Care (21%) et Trivacan (7%) pourrait s'expliquer par la différence de régime thérapeutique : le traitement à base d'Efavirenz étant le régime de Trivacan, les investigateurs ont dû être plus vigilants afin de faire éviter les grossesses alors que ceux de Care ont été plus souples parce que leur schéma n'était pas contraindiqué en cas de grossesse. Quoi qu'il en soit, à l'issue de la présente étude qui annonce le chiffre de 9%, vu la petite taille de l'échantillon et le contexte particulier des essais cliniques, il nous manque réellement d'éléments fiables pour répondre à cette importante question, ce, d'autant plus qu'aucune donnée de la littérature n'est disponible à notre niveau. Néanmoins, dans notre contexte, il est indéniable que des jeunes femmes prenant

---

déjà des antirétroviraux (dont certains sont foetotoxiques) tombent souvent enceintes, ou au contraire des femmes enceintes prennent accidentellement des antirétroviraux foetotoxiques. Nous sommes donc convaincus qu'actuellement, ces situations sont légion et que le chiffre de 9% est en dessous de la réalité, vu la multiplication accélérée des centres de traitement, la généralisation rapide de la prescription des multithérapies par du personnel peu formé et le désir fréquent de procréation chez les jeunes filles séropositives au VIH. De ce fait, pour répondre à notre question de travail, il convient d'analyser minutieusement les cohortes des femmes traitées dans tous les centres de traitement antirétroviral.

Concernant les caractéristiques démographiques, cliniques et immuno-virologiques, les résultats de la présente analyse retrouvent le profil des patients de l'initiative nationale et de toutes les autres cohortes africaines [8;56]. En effet, ils attestent que les patientes sont majoritairement des adultes jeunes, célibataires ou vivants en concubinage, démunies financièrement et d'un niveau d'instruction relativement bas. Ce sont d'ailleurs ces conditions socioéconomiques médiocres voire précaires qui ont motivé leur inclusion dans les deux essais cliniques afin de leur faire bénéficier gracieusement des médicaments antirétroviraux.

Au plan clinique, bien qu'au stade avancé de leur maladie (déficit immunitaire profond, infections opportunistes), les femmes séropositives répondent de façon satisfaisante au traitement en termes de remontée croissante des CD4 avec un gain de 61% et une augmentation de 86% du taux d'indéfectabilité de la charge au cours des 12 premiers mois du traitement. Ce fait a été constaté dans l'étude de Pratt qui l'a attribué à la très bonne observance des femmes par rapport aux hommes qui ont une observance moyenne [25]. Les femmes prennent généralement leur traitement sans se cacher vis-à-vis de leur entourage proche.

Ce constat nous fait dire que la survenue de la grossesse ne perturbe pas l'état immuno-virologique des gestantes sous trithérapie depuis au moins six mois. A ce propos, nous rappelons que, lors de l'inclusion, aucune femme des deux études ne désirait avoir une grossesse parce que les effets indésirables des molécules et les effets tératogènes de l'efavirenz avaient été longuement expliqués à chacune des patientes. Mais, malgré ces précautions, 9% des patientes ont pris des grossesses, parce que, à notre avis, en améliorant leur état de santé, les multithérapies ont certainement renforcé leur désir légitime de grossesse. Cette remarque a été faite par des études réalisées dans les

---

pays du Nord. Selon ces études, l'augmentation du taux de CD4 après initiation au traitement des femmes séropositives augmente les chances de celles-ci d'être enceintes **[10,54]**. En définitive, le traitement antirétroviral a certes un impact positif sur l'amélioration de la qualité de vie, l'espérance de vie et les projets de société des femmes séropositives **[28]**. Malheureusement, comme le confirment les études menées au Botswana et en Côte d'Ivoire **[21,15]**, la majorité des femmes, pourtant sous efavirenz, n'informe pas leurs médecins traitants de leur désir de procréer, la grossesse étant le plus souvent découverte de façon fortuite par le test urinaire ou par l'échographie. Par conséquent, dans le contexte africain, malgré les consignes des agents de santé, il est difficile d'empêcher une femme séropositive de procréer sous thérapie antirétrovirale.

Dans ces conditions où la communication n'est pas constante entre les patientes, les gynécologues et leurs médecins traitants, ceux-ci ont du mal à intervenir promptement au moment où survient la grossesse, donnant ainsi la fausse impression qu'ils maintiennent les gestantes sous traitement foetotoxique tel que l'Efavirenz. En effet, si la découverte de la grossesse a imposé un changement de traitement chez 48% des gestantes par introduction de la stavudine, du nelfinavir et du lopinavir/ritonavir à la place de l'efavirenz, force est de constater que ce changement n'a effectivement concerné que 54% des gestantes sous efavirenz contre 44% qui ont continué à prendre l'efavirenz. Mais, ceci mérite d'être compris qu'il s'agit bien de femmes qui ont avorté (fausse couche, IVG) sans avis préalable des médecins traitants mais que ceux-ci les ont autorisées à poursuivre leur traitement par l'Efavirenz, ce qui paraît normal.

En ce qui concerne la morbidité et la mortalité des enfants nés des mères sous trithérapie antirétrovirale, les conséquences des antirétroviraux sur le fœtus sont actuellement controversées et les études menées jusqu'à ce jour portent sur des molécules autorisées lors de la grossesse **[2]**. Dans la présente étude, l'issue la plus courante a été la mort fœtale, soit par fausse couche, soit par IVG. La fausse couche a été observée chez 14% des gestantes dont 1 sous SQR/r et 3 sous EFV, ce qui indique que, même si l'imputabilité n'est pas avérée, il est fort possible que l'Efavirenz soit en cause au regard de la littérature qui incrimine l'Efavirenz dans la genèse des malformations lorsqu'il est pris dans le premier trimestre de la grossesse **[62]**. Par ailleurs, la co-prescription du cotrimoxazole en chimioprophylaxie, courante chez ces femmes, pourrait fortement augmenter le risque d'avortement spontané lié à l'Efavirenz. Concernant toujours la mort fœtale, des

---

gestantes ont eu recours à l'IVG (45%), les unes par crainte de se voir retirer de l'étude qui leur offre la gratuité de la prise en charge, et les autres par peur de contaminer leur enfant à naître. Quoi qu'il en soit, l'IVG a été réalisé le plus souvent sans avis des médecins traitants mais avec l'aide des praticiens exerçant dans les structures habilités à ces soins. Enfin, sur les 12 naissances vivantes (41%), une seule était prématurée (3.4%), ce qui indique la rareté de ce risque comme le montrent les résultats des études réalisées dans les pays développés (25, 56, 57). En définitive, si l'avortement spontané peut retenir notre attention, ni la prématurité, ni le bas poids à la naissance imputés aux traitements ARV **[1 ;8 ;36 ;59]** ne sont notés dans notre étude, probablement du fait du faible échantillon.

Enfin, en ce qui concerne le statut VIH des enfants nés des mères sous trithérapie antirétrovirale, il est clair que la période périnatale est souvent considérée comme étant à gros risque de transmission maternofoetale du VIH **[3 ;7]**. Mais, l'utilisation des multi thérapies antirétrovirales chez les femmes enceintes, soit comme traitement, soit comme prophylaxie en fonction de leur taux des CD4, a considérablement réduit la transmission mère enfant du VIH **[14 ;36 ;59]**. Tout récemment, au Nigeria, sur 197 enfants exposés au VIH, le taux de transmission était de 9,7% pour les mères en monothérapie contre 3,33% pour les femmes sous HAART **[17]**. Dans la présente étude, sur 12 naissances vivantes, le taux de transmission mère enfant est de 17% par PCR, chiffre nettement plus élevé mais parfaitement superposable à celui du bras de prophylaxie AZT + NVP dose unique + allaitement contre 5,3% dans le bras AZT + 3TC+ NVP dose unique + lait artificiel dans l'étude Ditrame Plus réalisée à Abidjan **[26]**. Quoi qu'il en soit, nos résultats s'inscrivent dans la perspective de tous les autres essais réalisés dans les pays du Nord et du Sud qui militent désormais en faveur des multithérapies. Mais, lorsqu'une thérapie est en cours chez une femme infectée par le VIH, le moment de procréer doit être discuté de façon concertée par la patiente, le médecin traitant et le gynécologue.

---

# CONCLUSION

---

La restauration de la santé et de la longévité chez les femmes sous traitement antirétroviral hautement actif suscite souvent en elles le désir de grossesse, comme le montre cette fraction de femmes devenues enceintes en dépit de l'intention d'éviter la grossesse au moment où débutaient les essais cliniques. Ainsi, les cliniciens se trouvent de plus en plus confrontés à la survenue d'une grossesse chez des patientes déjà sous trithérapie. Il semble légitime de poursuivre ce traitement, surtout en cas d'efficacité immuno-virologique et de donner la priorité à la santé de la mère. En outre, l'utilisation des ARV durant la grossesse diminue nettement la transmission verticale du VIH.

Mais, malgré ces bénéfices, il ne faut pas oublier l'embryo-foeto-toxicité de certains ARV tel que l'efavirenz qui est par conséquent contre indiqué pendant la grossesse. Or, cet inhibiteur non nucléosidique est l'une des molécules les plus utilisées en première ligne, d'où l'intérêt de l'amélioration des connaissances des médecins et des patients sur sa toxicité à court et long terme.



# **RECOMMENDATIONS**

---

---

Les résultats de la présente étude indiquent de formuler les recommandations suivantes :

- Aux équipes de recherche, de collaborer avec les gynécologues et les pédiatres afin d'assurer un suivi correct des grossesses et des nouveaux-nés, d'éduquer suffisamment les patientes sur le risque de foetotoxicité des antirétroviraux et enfin d'envisager des analyses prospectives multicentriques sur l'impact de ces molécules sur le foetus.
- Aux patientes sous traitement antirétroviral, d'être très observantes des prescriptions médicales afin d'éviter des grossesses sous efavirenz conduisant, dans la crainte et la précipitation, à des interruptions intempestives de grossesse dont les conséquences néfastes sont connues,
- Aux équipes des centres de suivi des patientes, de limiter au maximum la prescription de l'efavirenz aux patientes en âge de procréer observant strictement les mesures contraceptives notamment les préservatifs.

---

---

# **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

---

**1. ABARZUA F, NUNEZ F, HUBINONT C et al.**

Human immunodeficiency virus (HIV) infection in pregnancy: antiretroviral treatment (ART) and mode of delivery. *Rev chilena infectol.* 2005; 22 (4): 327-37

**2. ANTIRETROVIRAL PREGNANCY STEERING COMMITTEE REGISTRY.**

Antiretroviral pregnancy registry international interim report for January 1989 through 31 July 2005. Wilmington, NC: registry coordinating Center; 2005

**3. BELLON CANO JM, SANCHEZ-RAMON S, CIRIA L et al.** The effects on infants of potent antiretroviral therapy during pregnancy: a report from Spain. *Med Sci Monit.* 2004; 10(5):CR179-84

**4. BENOIT G, DUBREUIL L, MOATTI C. et al.** Double circuit de dispensation des antirétroviraux: enquête auprès des patients consultant à l'hôpital Henri-Mondor VILLE HOPITAL. *Bull. Réseau* ,1999. Numéro Spécial : 16 P

**5. BEQUET L, EKOUEVI DK, LEROY V.** Acceptabilité du dépistage prénatal utilisant des tests rapides pour la prévention de la transmission mère enfant du VIH, à Abidjan, Côte d'Ivoire. *AIDS* 2004; 18(4) :697-700

**6. BIENVAULT P.** Une conférence pour ne pas laisser l'Afrique à l'écart des progrès contre le SIDA. *Quotidien Méd.* 1997;6180:25

**7. BISSAGNENE E, DIE-KACOU H, AOUSSI E, COULIBALY G.** Guide diagnostique et thérapeutique de l'infection à VIH en Afrique. Edition GUT1999, Abidjan, 133 p

**8. BISSAGNENE E, EHOUE S, KAKOU A, KADIO A.** Guide pratique de prescription des traitements antirétroviraux dans les pays à ressources limitées : cas de la Côte d'Ivoire. Abidjan, Edition 2005, 43p.

**9. BISSELLING TM, ROES EM, RAIJMARKERS MTN et al.** N- Acetylcysteine restores nitric oxide-mediated effects in the fetoplacental circulation of preeclamptic patients. *Am J Obst Gynecol.* 2004; 191:328-333

**10. BLAIR JM, HANSON DL et al.** Trends in pregnancy rates among women with human immunodeficiency virus. *Obstetr. Gynecol.* 2004; 103:663-668

**11. BLANCHE S.** Epidémiologie européenne. In : l'infection à VIH de la mère et de l'enfant. Paris : Médecine Sciences 1998, 1-16

- 
- 12. BLANCHE S, TARDIEU M, RUSTIN P et al.** Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues. *Lancet* 1999; 354: 1084-1089
- 13. BROCKLEHURST P, FRENCH R.** The association between maternal HIV infection and perinatal outcome: a systematic review of the literature and meta analysis. *Br. J. Obstetr. Gynaecol.* 1998 ; 105 (8): 836-48
- 14. BUNDERS MJ, BEKKER V, SCHERPBIER HJ et al.** Haematological parameters of HIV-1-infected infants born to HIV-1-infected mothers. *Acta paediatr.* 2005;94(11):1571-1
- 15. BUSSMANN H, WILLIAM WESTER C, CAROLYN N. WESTER et al.** Pregnancy rates and birth outcomes among women on efavirenz containing highly active antiretroviral therapy in Botswana. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007; 19.
- 16. CATES W JR.** Used of contraception by HIV-infected women. *IPPF Med Bull.* 2001; 35(1):1-2
- 17. CHAMA C, GASHAU W, OGUCHE S.** The value of highly active antiretroviral therapy in the prevention of mother-to-child transmission of HIV. *J Obstet Gynaecol.* 2007; 27(2):134-7.
- 18. CHAPPELL LC, SEED PT, KELLY FJ et al.** Vitamin C and E supplementation in women at risk of preeclampsia is associated with changes in indices of oxidative stress and placental function. *Am J Obst Gynecol.* 2002; 187(3):777-784
- 19. CHERVENAK FA, MCCULLOUGH LB.** Common ethical dilemmas encountered in the management of HIV-infected women and newborns. *Clin Obstetr Gynecol* 1996; 39(2):411-19
- 20. COSSARIZZA A., MOYLE G.** Antiretroviral nucleoside and nucleotide analogues and mitochondria. *AIDS* 2004 ;18(2) :137-51
- 21. COURPOTIN C.** Transmission du VIH de la mère à l'enfant. *Transcriptase, numéro spécial ANRS Information* 2006 ; 41.
- 22. DANEL C., MOH R, ANZIAN A et al.** Tolerance and acceptability of an efavirenz based-regimen in 740 adults (predominantly women) in Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006 ; 42 : 29-35

- 
- 23. DAUDEL R.** L'emploi des antirétroviraux dans le traitement de l'infection AIDS 1997 ; 11 :16
- 24. DELFRAISSY JF.** Prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH. Flammarion Médecine science Paris 2002
- 25. DIAFOUKA MAYITOUKOULOU PRATT-ARDEN épouse KOLIA** Analyse comparative de la réponse au traitement antirétroviral chez les femmes et hommes infectés par le VIH. Thèse Med, Abidjan 2006
- 26. DITRAME ARNS 1201/1202 STUDY GROUP.** 18-month effectiveness of short-course perinatal antiretroviral regimens combined to infant –feeding interventions for PMTC in Abidjan, Cote d'Ivoire .DITRAME ARNS 1201/1202.2001-2005
- 27. DUMOULIN J.** Comment faciliter l'accès aux soins dans les pays du Sud, Act Sci Intern.2000:45 p
- 28.EGGER M, MAY M, CHENE G et al.** Prognosis of HIV-1- infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. Lancet 2002; 360:119-129
- 29. EUROPEAN COLLABORATIVE STUDY AND THE SWISS MOTHER +CHILD HIV COHORT STUDY.** Combination antiretroviral therapy and duration of pregnancy. AIDS. 2000;14:2913-2339
- 30. GEBO KA, CHAISON RE, FOLKEMER JG et al.** Cost of HIV medical care in the area of highly active antiretroviral therapy. AIDS 1999 ; 312 : 67-83
- 31. GROUPE D'EXPERTS.** Améliorer l'accès des traitements antirétroviraux dans le pays à ressources limitées : Recommandations pour une approche de santé publique .OMS, Genève 2002
- 32. GROUPE D'EXPERTS DE LA SANTE.** Manuel des directives du paquet minimum d'activités des établissements sanitaires de premier contact : planification et gestion 2000 : 119-139
- 33. HIRSH MS.** Current antiretroviral review.Antir Therapy 1997; 2 (4):19-40
- 34. JACOB D, RIHET P, SIOUFFI P et al.** H.AD et SIDA : 4 ans d'expérience dans les hôpitaux publics de Marseille. Pharm Hosp. Fr. 1997, 122,133-141

- 
- 35. KATLAMA C, PM GIRARD, G. PIALOUX.** Médicaments antirétroviraux In SIDA. Edition 1998. Flammarion. Paris 1999
- 36. KOWALSKA A. et al.** Effect of antiretroviral therapy on pregnancy outcome in HIV-1 positive women .*Med Wieku Rozwoj.*2003; 7(4Pt1):459-68
- 37. KRIST AH et al.** Management of newborns exposed to maternal HIV infection. *Am Fam Physician* 2002 ; 65 : 2049-56
- 38. LAUNAYO JOLY V, YENI P.** Place des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse dans la stratégie thérapeutique antirétrovirale. *Lettre Infectiol.* 1998 ; 8 : 6-8
- 39. LEROY V, LADNER J, NYIRAZIRAJE M et al.** Effect of HIV-1 infection in pregnancy outcome in women in Kigali, Rwanda,1992-1994.Pregnancy and HIV Study Group. *AIDS* 1998 ; 12 (6) : 643-50
- 40. LIKANE L.H.** Conséquences de la baisse des coûts des antirétroviraux sur les activités de dispensation dans les centres accrédités d'Abidjan Thèse Pharm. Abidjan 2006 ; N° 1013/2005
- 41. LUGINSLAND M.** Zerit, Videx : Maternité et risque d'acidose. *Monit Pharmac.* 2001; 2382: 14
- 42. MASSAD LS, SPRINGER G, JACOBSON L et al** Pregnancy rates and predictors of conception, miscarriage and abortion in U.S. women with HIV. *AIDS* 2004 ; 18 (2) : 281-86
- 43. MNKOFF H, HERSHOW R, WATTS DH et al.** The relationship of pregnancy to human immuno-deficiency virus disease progression. *Am J Obstetr Gynecol.* 2003 ; 189 (2): 552-59
- 44. MOUSCHEN M, NKOGHE D, LEONARD P.** Pharma-clinics : comment je traite une infection par le VIH. Bases pathogéniques des choix thérapeutiques. *Rev. Med. Liège* 1997 ; 52 :622-624
- 45. MULLER O, CORRAH T, KATABIRA E et al.** Antiretroviral therapy in sub-saharan Africa. *Lancet* 1998; 351; 90-95

- 
- 46. OLIVERO OA, FERNANDEZ JJ, ANTIOCHOS BB, et al.** Transplacental genotoxicity of combined antiretroviral nucleoside analogue therapy in *Erythrocebus patas* monkeys. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2002; 29(4) 323-9
- 47. OMS.** Améliorer l'accès aux traitements antirétroviraux dans les pays à ressources limitées : Recommandations pour une bonne approche de santé publique. Genève 2002.
- 48. ONUSIDA/OMS GENEVE** Le point sur l'épidémie du SIDA. Genève, Décembre 2006, 29p
- 49. ONUSIDA.** Tableau des estimations et des données relatives au VIH/SIDA par pays fin 2001 in Rapport sur l'épidémie mondiale de VIH/SIDA. Genève 2002, P195-213
- 50. ONUSIDA** Rapport sur l'épidémie mondiale de SIDA 4<sup>ème</sup> rapport mondial Genève 2002
- 51. POIRIER MC, OLIVERO OA, WALKER VE.** Perinatal genotoxicity and carcinogenicity of antiretroviral nucleoside analogue drugs. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2004; 199(2): 151-161.
- 52. PUBLIC HEALTH SERVICE TASK FORCE.** Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1 Infected Women for Maternal Health and Intervention to Reduce Perinatal HIV-1 Transmission in the United States. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services, 2003.
- 53. RAPPORT SUR L'EPIDEMIE MONDIALE DU SIDA.** 4<sup>e</sup> rapport mondial .Résumé d'orientation ONUSIDA ; 2004
- 54. ROZENBAUM W.** Guide infection à VIH 2001. Baumes-les-Dames : Impact Medecine 2000 ; 208 p
- 55. SPERLING RS, SHAPIRO DE, MCSHERRY GD, et al.** Safety of the maternal-infant zidovudine regimen utilized in the Pediatric AIDS Clinical Trial Group 076 Study. *AIDS* 1998; 12 (14):1805-13.
- 56. SOW PS, OTIENO LF, BISSAGNENE E., et al** Implementation of an antiretroviral access program of HIV -1-infected individuals in resource-limited settings: clinical results from 4 African countries. *J.Acquir Immune Defic Syndr.* 2007 ; 44(3):262-7

---

**57. SUY A, COOL O, MARTINEZ E. et al.** Increased risk of preeclampsia and fetal death in HIV positive women receiving highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2006 ; 20:59-66

**58. TARDY JC, DURDILL R.** La protéase du VIH et ses inhibiteurs *Virology*.1998/NS :12-45

**59. TOWNSEND CL, TOOKEY PA, CORTINA-BORJA M, et al.** Antiretroviral therapy and congenital abnormalities in infants born to HIV-1-infected women in the United Kingdom and Ireland, 1990 to 2003. *J Acquir immune Defic Syndr.* 2006; 42 (1): 91-4

**60. TUOMALA RE, WATTS DH., LI D., et al.** Improved obstetric outcomes and little maternal toxicity are associated with antiretroviral therapy in Europe. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005; 38:449-473

**61. WEINSTEI NMC, GOLDIE SJ, LOSINA E et al.** Biter Pill : The current state of antiretroviral care in selected nations around the globe. *AIDS* 1999, 17: 2481-2482

**62. WORLD HEALTH ORGANIZATION.** Scaling Up Antiretroviral Therapy in Resource-Limited Settings: Treatment Guidelines for a Public Health Approach. Geneva, Switzerland : WHO, 2003.

---

---

# FICHE SIGNALITIQUE

**Nom** : DIOMANDE

**Prénom** : MAMOUIDE

**Titre** : Issue des grossesses contractées au cours d'un traitement antirétroviral dans le cadre des études Care et Trivacan a Abidjan

**Année de soutenance** : 2008

**Pays d'origine** : Côte d'Ivoire

**Lieu de dépôt** : bibliothèque de la FMPOS

**Secteur d'intérêt** : Santé Publique / Maladies infectieuses

## **Résumé :**

Bien que les multithérapies antirétrovirales puissent maintenant être appliquées aux femmes séropositives enceintes, la question de leur toxicité s'est toujours posée puisque certaines molécules se sont révélées toxiques pour la femme enceinte, le fœtus et l'enfant, d'où l'intérêt des conseils prodigués aux femmes pour éviter la grossesse. Malgré cela, certaines femmes contractent, volontairement ou accidentellement, des grossesses.

La présente étude visait à analyser l'issue des grossesses contractées au cours du traitement antirétroviral dans deux essais cliniques réalisés au Service des Maladies Infectieuses et Tropicales du CHU de Treichville à Abidjan.

Deux essais ont servi de source d'informations à notre travail.

Parmi les 311 femmes des deux essais, 29 ont porté une grossesse (9.3%) . Les grossesses sont survenues sous ZDV+3TC+SQV/r (n=10) , ZDV+3TC+EFV (n=18) et ZDV+3TC+IDV/r(n=1). Dans les autres cas, le schéma initial a été maintenu puisque les femmes ont consulté après des IVG. Sur les 29 grossesses, 12 ont donné naissance à des nouveaux-nés normaux (41%) dont un prématuré (3.5%) mais 17 grossesses ont abouti à la mort fœtale, soit par fausse couche dans 4 cas (14%) dont 3 cas sous EFV (16%), soit par IVG dans 13 cas (45%).

C'est la première fois qu'un rapport décrit l'issue des grossesses survenues au cours des multi thérapies en Côte d'Ivoire. En dépit d'une tendance entre EFV et fausse couche, la petite taille et donc le manque de puissance statistique empêchent de conclure à l'impact négatif de cette molécule, d'où l'intérêt d'autres études.

**Mots clés** : Foetotoxicité des ARV / Devenir des grossesses / Régime thérapeutique / Abidjan (Cote d'Ivoire)

---

---

## *SERMENT DE GALIEN*

Je jure en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur engagement.
- D'exercer dans l'intérêt de la santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de probité et du désintéressement.
- De ne pas oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine en aucun cas je ne consentirai à utiliser ma connaissance et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.
- Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.
- Que je sois couvert d'opprobres et méprisé de mes confrères si j'y manque.

**Je le jure.**