

Ministère de L'Enseignement
Supérieur et de la Recherche
Scientifique



U.S.T.T-B

République du Mali



UNIVERSITE DES SCIENCES, DES TECHNIQUES
ET DES TECHNOLOGIES DE BAMAKO

**Faculté de Médecine et d'Odonto-stomatologie
(F.M.O.S)**

Année académique : 2013-2014

N°

TITRE

**EVALUATION DE L'EFFICACITE ET DE LA TOLERANCE DU
TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL CHEZ LES PATIENTS INFECTES
PAR E VIH-2 AU CESAC DE BAMAKO**

THESE

**Présentée et soutenue publiquement le 08 /05/2014 devant
la faculté de Médecine et d'Odonto-stomatologie**

Par Mme Adam KANE

Pour Obtenir le Grade de Docteur en Medecine(Diplôme D'Etat)

Jury

Président :

Pr. Saharé FONGORO

Membres :

Dr. Jean Paul DEMBELE

:

Dr. Mamadou CISSE

:

Dr. Aboubacar Alassane Oumar

Directeur :

Pr. Sounkalo DAO

DEDICACES

ET

REMERCIEMENTS

Je dédie ce travail

A Dieu tout puissant

Être suprême, éternel, transcendant, créateur incréé de tout, possesseur de tout, souverain en tout, de qui tout provient et vers qui tout retourne.

Dieu est la cause première et la cause finale de tout. Merci de m'avoir guidée, en m'accordant la force, le courage et la santé durant toutes ces longues et pénibles études afin de mener à bien ce travail si épuisant.

A mon père : feu BODIAN KANE

Pour avoir enseigné à nous tes enfants la discipline, le bon chemin de la vie, le courage et le respect de l'autre. Papa ton amour et tes sages conseils ont fait de ta fille une femme dévouée et responsable. Que ton âme repose en paix

A ma mère : AISSE HAIDARA

Maman je remercie chaque jour le bon Dieu de m'avoir donné la meilleure des mamans. Ta bonté, ton courage, ta sagesse ont été déterminant pour ma réussite. Je suis fier de t'avoir comme modèle. Qu'Allah te prête encore longue vie afin qu'a notre tour nous puissions te témoigner notre reconnaissance.

A mes Frères et Sœurs :

Tous, autant que vous êtes cultivons, ensemble l'esprit de famille et restons unis comme nos parents l'ont toujours voulu. Pour votre affection, votre gentillesse et votre disponibilité, trouvez ici toute ma reconnaissance

A MON EPOUX : MAMADOU DIARRA

Tu m'as apporté un grand soutien moral et matériel durant ces longues années d'études. Grace à tes encouragements et ta patience constant ,ce travail est le tien .Les mots me manquent pour t'exprimer tous mes sentiment de reconnaissance et en te disant merci

Remerciements

REMERCEMENTS

A Allah et son Prophète Mohamed(PSL)

Je rends grâce à Dieu (loué soit-il) pour sa permission divine et assistance salvatrice de son messager Mohamed (paix et salut de Dieu sur lui) de m'avoir donné l'opportunité de réaliser ce travail qui me tenait à cœur.

A tout le Professoral de la FMPOS :ce travail est avant tout le votre.

Au Pr. SOUNKALO DAO

Au Pr SAHARE FONGORO

Au Dr CISSE Mamadou CESAC

Au docteur Aboubacar Alassane Oumar

A mes amies d'enfance :

Vous êtes plus que des amies pour moi vous êtes des sœurs, merci pour l'affection que vous portée à ma modeste personne.

Merci pour la confiance.

A mes sœurs et voisins du quartier :

A mes professeurs de la faculté et du lycée, enseignants et mes camarades de l'école fondamentale de MISSIRA

Merci pour l'enseignement et encadrement.

A mon groupe d'exercice et d'exposé : merci du fond cœur pour la collaboration et l'entraide.

Hommages aux Membres du jury

A notre maître et Président du jury

Pr Saharé FONGORO

- Maître de conférences de Néphrologie à la FMOS
- Chevalier de l'ordre de mérite de la santé du Mali
- Chef de Service en Néphrologie au CHU du point G

Cher maître

Nous avons été très touché par votre accueil, votre modestie, votre simplicité et la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de présider ce jury

Nous avons profité de vos enseignements tout au long du cycle. Vous avez toujours suscité en nous une grande admiration depuis notre arrivée dans cette faculté par votre calme, votre rigueur scientifique et votre goût pour le travail bien fait.

Veillez agréer Monsieur le Président l'expression de nos considérations les plus respectueuses.

A notre maître et juge

Dr Jean Paul Dembélé,

- Diplômé de Maladies infectieuses et tropicales
- Chargé de cours de Maladies infectieuses à la FMOS

Cher Maître

Nous avons été très touchés par votre accueil, votre modestie et votre simplicité qui font de vous une personnalité remarquable.

Malgré vos multiples occupations si nécessaire à la FMPOS vous nous faites honneur en acceptant de participer à ce jury.

Permettez-nous, cher Maître, de vous exprimer nos vifs remerciements et notre profond respect.

A notre maître et juge

Dr Mamadou Cissé,

➤ Coordinateur du CESAC DE BK

Cher Maître

Nous avons été très touchés par votre accueil, votre modestie et votre simplicité qui font de vous une personnalité remarquable.

Malgré vos multiples occupations si nécessaire à la cesse vous nous faites honneur en acceptant de participer à ce jury.

Permettez-nous, cher Maître, de vous exprimer nos vifs remerciements et notre profond respect.

A notre maître et Codirecteur

Dr Aboubacar Alassane Oumar

- Assistant en pharmacologie clinique à la Faculté de Médecine de pharmacie et d'Odon-stomatologie
- Chercheur au centre de recherche et de formation sur le VIH et la Tuberculose

(SEREFO)

- Membre de International Society Of Pharmacovigilance (ISOP)
- Chercheur associé au centre national de référence de pharmacovigilance du MALI

Cher maître

vous nous faites un grand honneur en acceptant de juger ce travail malgré vos multiples occupations.

C'est à la faveur de ce travail , nous avons été marqués par votre

Amabilité, et votre sens du travail bien fait. Nous gardons de vous l'image d' un homme de science rempli d'esprit de recherche.

Cher maître trouver ici notre profonde reconnaissance.

A notre maître et directeur de thèse

Pr Sounkalo Dao,

- Professeur de maladies infectieuses à la FMOS
- Chef de DER Médecine et spécialités médicales à la FMOS
- Coordinateur du CES de Maladies infectieuses à la FMOS
- Président de la société Malienne de Pathologie infectieuse et tropicale (SOMAPIT)
- Membre de la société de pathologie de langue française infectieuse (SPILF)
- Membre de la société africaine de pathologie infectieuse (SAPI).
- Chef de service de Maladies infectieuses et tropicales du CHU point G
- Investigateur clinique au centre de recherche et de formation sur le VIH et la tuberculose: CEREFO /FMPOS -NIAD.

Cher maître,

Nous avons été accueillis au service comme des jeunes frères. Vous êtes resté un berger pour nous. Nous avons été séduits par votre simplicité, votre amour pour le travail bien fait et votre souci constant de la formation des futurs cadres. Nous vous serons toujours reconnaissants pour toutes les opportunités que vous nous avez offertes.

Par ailleurs, nous vous prions d'accepter nos excuses pour toutes les fois où nous n'avons pas été à la hauteur de mission.

Nous ne saurons trouver les mots les meilleurs pour exprimer notre gratitude.

ABBREVIATIONS

ABREVIATIONS

ADN: Acide désoxyribonucléase
AES : Accident d'exposition au sang
ARN: Acide ribonucléase
ARV: Antirétroviraux
CAOE : centre d'accueil et l'orientation des enfants
CD: cluster of differentiation
CDC: centers of disease control and prevention
CESAC : centre d'écoute, de soins, d'animation et de conseil
CMV : *Cytomégalovirus*
CSCOM: Centre de santé communautaire
CSLS: Cellule sectorielle de lutte contre le Sida
CSREF : Centre de santé de référence
EDS-MIV : l'enquête démographique de la santé
IC : Intervalle de confiance
IDR : Intra dermo réaction
IMAARV : Initiative Malienne d'Accès aux Antirétroviraux
IM: intramusculaire
INNTI : inhibiteur Non Nucléotidique de la transcriptase inverse
INTI : inhibiteur nucléotidique de la transcriptase
IP : inhibiteur de la protéase
LAV : Lymphadenopathy Associated virus
LCR : Liquide cephalo rachidien
MST: maladie sexuellement transmissible
NAVIH : néphropathies liées au VIH
OMS : organisation mondiale de la santé
ONG : organisations non gouvernementales
ONU : Organisation des Nations Unies
ONUSIDA : organisation des nations-unies contre le SIDA
PV.VIH : personne vivant avec le VIH
RT : transcriptase inverse

SIDA : syndrome d'immunodéficience acquise

SNC : Système nerveux central

TARV : Traitement Antirétroviral

VIH : virus de l'immunodéficience humain

Abréviation des ARV

ABC : Abacavir

LPV : Lopinavir

AZT: Zidovudine

/r: boosté par le ritonavir

ddI: Didanosine

IDV: Indinavir

d4T : Stavudine

3TC : Lamivudine

TDF : Ténofovir

1. Introduction

La moindre pathogénicité du VIH-2 par rapport au VIH-1 est maintenant bien établie. Elle s'explique en partie par une charge virale plus faible pour le VIH-2 [1], avec comme conséquences une incubation plus longue et un taux de transmission plus faible aussi bien par voie sexuelle que de la mère à l'enfant [2]. L'infection à VIH-2 est relativement rare. Les premiers cas ont surtout été découverts en Afrique de l'Ouest (notamment Sénégal, Guinée-Bissau) [2]. Le VIH-2 diffère surtout du VIH-1 par ses protéines d'enveloppe. Il est aussi responsable de SIDA chez l'homme, comme le VIH-1 en raison du faible nombre de personnes infectées par le VIH-2, il est difficile d'apprécier directement chez l'homme, d'un point de vue statistique, sa virulence et l'effet des traitements, ce que l'on peut dire, c'est qu'il ne semble pas plus virulent que le VIH-1 [3]. Les régions plus touchées par cette infection sont caractérisées par la grande inaccessibilité au traitement antirétroviral d'où la rareté des études consacrées à l'évaluation de l'efficacité des trithérapies antirétrovirales sur VIH-2. La résistance naturelle de ce virus vis-à-vis des analogues non nucléotidiques de la transcriptase inverse [4] et aux inhibiteurs de fusion complique la prise en charge des patients [5]. Dans une étude, les chercheurs ont testé un inhibiteur de l'intégrase, et ont montré une efficacité similaire à celui du VIH-1 [6]. Cependant une étude faite au Mali et en Belgique a trouvé deux mutations majeures à la Raltegravir chez des patients VIH-2 in Vitro [7]. Le VIH-2, avec une sensibilité diminuée par rapport à certains inhibiteurs de la protéase, en l'occurrence le Nelfinavir, l'Amprénavir et l'Atazanavir [8-10] font que le VIH-2 pose encore plus de problèmes thérapeutiques par rapport au VIH-1. Au Mali, chaque jour au moins 30 personnes sont infectées par le comportement à haut risque et plus de 50 personnes décèdent du SIDA [11]. Alors une recherche de moyen de lutte efficace contre ce fléau s'avère indispensable. C'est dans ce contexte que nous avons entrepris cette étude dont l'objectif sera d'évaluer la réponse clinique et immunologique chez des patients infectés par le VIH-2 sous traitement antirétroviral à Bamako au CESAC sur 4 ans.

2. Objectifs

2.1. Objectif général

Evaluer la réponse clinique, immunologique et la tolérance au traitement antirétroviral
Chez les patients infectés par le VIH2 à Bamako.

2.2. Objectifs spécifiques

- 1- Déterminer l'efficacité du traitement antirétroviral des patients infectés par le VIH-2
- 2- Déterminer la fréquence des effets indésirables des ARV chez les patients infectés par le VIH-2
- 3- Déterminer le pronostic à court terme de ces patients.

3. Généralités

3.1. Epidémiologie

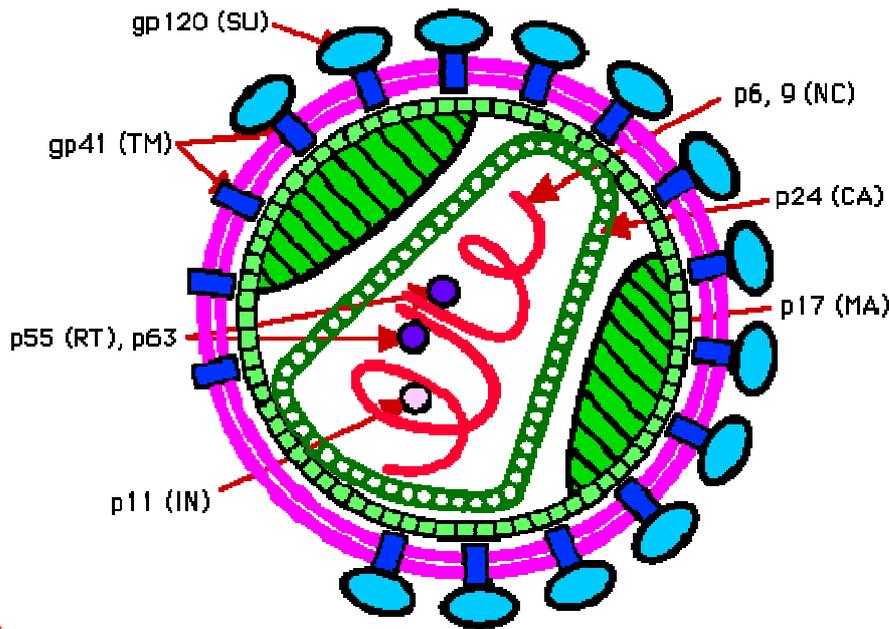
Le syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) est la conséquence grave de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) isolé pour la première fois en 1983 [12]. Ce virus provoque une infection persistant à vie, qui fait coexister dans l'organisme le virus, présent à l'état libre ou intégré dans le génome des cellules infectées, et la réponse immunitaire dirigée contre lui [13]. Selon le rapport du programme commun des nations unies contre le SIDA (ONUSIDA) de 2012, 33,2 millions de personnes vivent avec le VIH dans le monde. L'Afrique subsaharienne est la région la plus touchée par l'infection avec 22,5 millions de séropositifs[11]. L'Afrique de l'Ouest est la région la moins touchée d'Afrique subsaharienne avec des prévalences moyennes entre 2 et 5%[14]. Le Mali, comme les autres pays de l'Afrique de l'Ouest, est concerné par l'épidémie de VIH [15] : la séroprévalence y était de 1,2% selon l'Enquête Démographique de la Santé (EDS-M V) en 2012 [16]. L'amélioration de la qualité de la prise en charge constitue un des grands axes stratégiques du plan sectoriel de lutte contre le SIDA au Mali. Après la conférence de Durban en 2000, les initiatives d'accès aux antirétroviraux (ARV) de certains états, organismes internationaux ou ONG se sont multipliées. A ce jour, pratiquement tous les pays d'Afrique subsaharienne ont ouvert des programmes d'accès aux ARV dont le Mali en Novembre 2001[17]. Cette mobilisation véhicule l'espoir d'obtenir les mêmes résultats qu'au Nord où l'infection par le VIH est aujourd'hui considérée comme une infection chronique [18, 19]. L'accès aux traitements antirétroviraux (ARV) apparaît comme une réponse à un besoin ressenti aussi bien par les « Personnes Vivant avec le VIH » (PVVIH) que par les autorités du pays. Le Plan sectoriel SIDA du Mali prévoit, dans les cinq prochaines années, d' « assurer la prise en charge des infections opportunistes de tous les malades fréquentant les services de santé », un accent particulier étant mis sur la tuberculose [20]. Pour les antirétroviraux, l'objectif est de couvrir progressivement l'ensemble du pays d'ici 2015[20]. La déclaration de politique nationale de lutte contre le VIH/SIDA recommande d'assurer la gratuité des soins et des ARV aux PVVIH, faisant du Mali le 3^{ème} pays africain à avoir pris cette décision après le Malawi et le Sénégal. Des évolutions significatives, telles que la révision des recommandations de l'OMS, la nette baisse des prix des traitements ARV, ou encore la forte mobilisation internationale ont permis de réunir aujourd'hui toutes les conditions nécessaires à une extension de la prise en charge antirétrovirale des PVVIH au Mali.

3.2. Agent pathogène

En 1983, L'équipe de Luc Montagnier de l'Institut Pasteur de Paris isolèrent, à partir de ganglions lymphatiques, ce qui se révéla être un nouveau rétrovirus humain [12]. Un peu plus tard l'équipe de Robert Gallo au National Cancer Institut (NCI) et celle de Jay Lévy à l'université de Californie à San Francisco isolèrent un rétrovirus chez des patients atteints du SIDA. Les trois équipes isolèrent ce que l'on appelle maintenant le VIH, l'agent étiologique du SIDA.

Un second virus provoquant le SIDA chez l'être humain (VIH-2) a été isolé en 1986 chez des patients originaires d'Afrique de l'Ouest, atteints de sida mais séronégatifs pour le VIH-1 [21].

Les virus de l'immunodéficience humaine appartiennent à la famille des *Retroviridae* dans le genre *Lentivirus*. Les rétrovirus sont très largement répandus parmi les diverses espèces animales. Ils sont définis essentiellement par leur mode de réplication. Le génome de ces virus, constitué de deux copies du même ARN simple brin de polarité positive d'une taille d'environ 10Kb, est en effet transcrit en un ADN bicaténaire grâce à une enzyme contenue dans le virion et caractéristique de cette famille : la transcriptase inverse (ou RT, du terme anglo-saxon « reverse transcriptase »). Les rétrovirus se présentent sous forme de particules sphériques d'un diamètre de 80 à 100 nm. Ces particules sont constituées d'une enveloppe externe d'origine cellulaire dans laquelle sont insérées les glycoprotéines (gp 120 et gp41) d'enveloppe du virus. Cette enveloppe, tapissée à l'intérieur de la particule virale par une matrice, entoure la capsid virale qui contient le génome viral et les enzymes nécessaires à la réplication du virus (figure 1). Les particules virales sont libérées de la cellule dans laquelle elles se répliquent par un processus de bourgeonnement. La famille des *Retroviridae*, qui recouvre en fait toute particule virale possédant une transcriptase inverse, est classée selon les critères morphologiques et ou phylogénétiques [22]. Deux types de VIH infectent les humains : le VIH-1, répandu dans le monde entier et le VIH-2, retrouvé principalement en Afrique de l'Ouest.



25

Figure 1 : structure d'une particule virale enveloppée, exemple du virus HIV [23].

Le génome viral des rétrovirus est constitué d'au moins trois régions, appelées *gag*, *pol* et *env*, qui codent respectivement les protéines internes du virion, les enzymes nécessaires à la réplication virale et les protéines de surface de virion. Une séquence non-codante appelée LTR (long terminal repeat) est présente à chaque extrémité du génome. La taille diffère suivant que l'on considère le génome sous forme d'ARN ou sous forme d'ADN proviral intégré au génome de la cellule hôte. Le LTR contient les éléments promoteurs nécessaires à l'expression des gènes. L'organisation du génome VIH est complexe car, outre trois gènes rétroviraux classiques, il existe deux régions particulières, situées entre les gènes *pol* et *env*, et à la suite du gène *env*, lesquelles contiennent au moins six gènes viraux supplémentaires, dénommés *tat*, *rev*, *vif*, *vpr*, *vpu* ou *vpx* et *nef*. Les protéines codées par ces gènes supplémentaires sont, pour la plupart, impliquées dans des phénomènes de régulation de l'expression des protéines virales et par là même, de la multiplication du virus [24]. Elles sont également capables de modifier l'expression de certains gènes cellulaires et donc de provoquer une altération du fonctionnement des cellules touchées par le virus (Figure2).

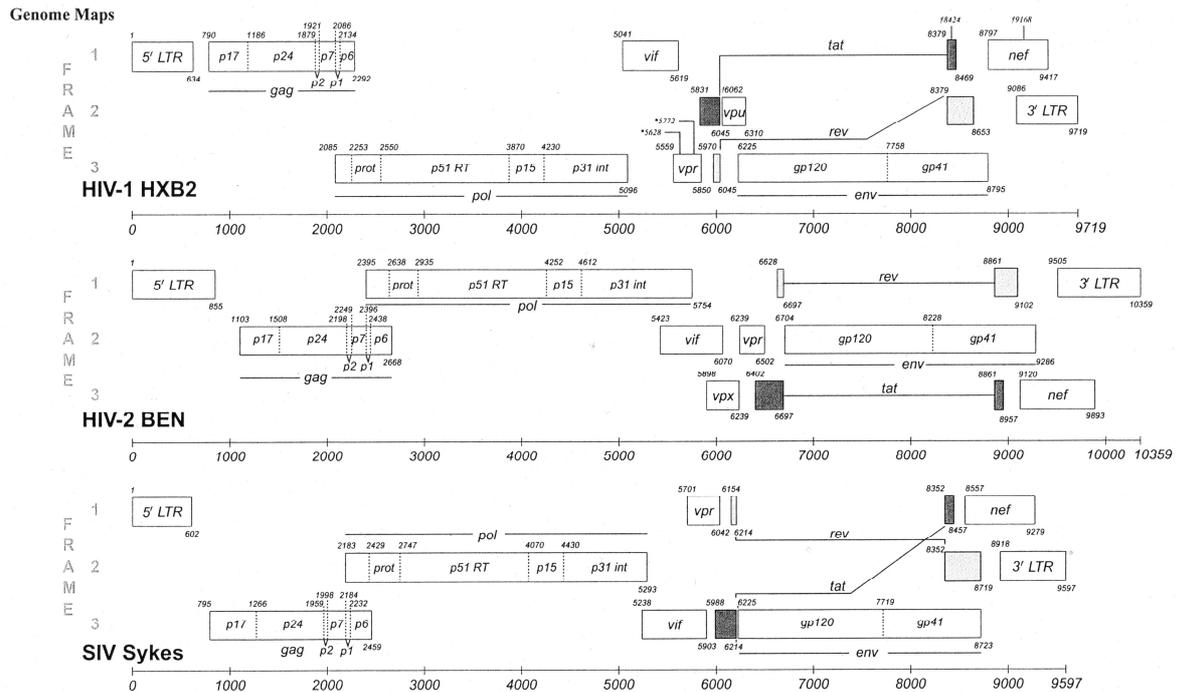


Figure2 : Structure génomique du VIH-1, VIH-2, et SIV

3.3 Déficiences de l'immunité cellulaire

Comme dans le domaine du VIH-1, le nombre de cellules CD4 c'est révélé être un important facteur prédictif de mortalité chez les VIH-2. Un grand nombre de cellules CD4, ainsi qu'un déclin plus lent des cellules CD4 ont été associés à la progression de la maladie et une mortalité plus faibles[25]. Il a été démontré au cours du SIDA, que les patients VIH-2 ont un taux de CD4 plus élevé que les patients infectés par le VIH-1 . L'augmentation des cellules CD4 lors de l'infection par le VIH-2 peut être liée à la diminution du taux de cellules T en apoptose in vitro, observée chez les asymptomatiques infectés par le VIH-2 [26]. Les études séquentielles indiquent que cette lymphopénie T CD4+ apparaît très schématiquement en quatre phases :

- **La 1ère phase**, au cours des un à douze mois suivant la primo-infection, est caractérisée par une chute rapide, transitoire et relative des lymphocytes T CD4+ circulants, restant habituellement à la limite inférieure de la normale. Néanmoins certains patients développent dès cette phase une lymphopénie absolue entre 500 et 200 lymphocytes CD4+/mm³, le plus souvent transitoire, mais qui dans une proportion faible (2% environ) des cas peut persister et aboutir au développement rapide d'un SIDA, définissant le cadre des patients progressifs à court terme. Cette évolution d'un seul tenant de la déplétion CD4 vers le SIDA pourrait être liée à la sévérité de la primo-infection, ou à un dysfonctionnement immunitaire antérieur.

- **La 2ème phase** : de durée extrêmement variable quelques mois à plus de 10 ans, se caractérise par une lente diminution du taux de lymphocytes T CD4+, passant en dessous des limites inférieures de la normale, entre 600 et 350/mm³. Récemment, a été mis en évidence la persistance à long terme (> 8 ans) de cet état asymptomatique caractérisé par l'absence de déplétion T CD4+ et de progression clinique, observée dans moins de 5 % des infections. Ces patients sont appelés « long terme non progressors » (LTNP).
- **La 3ème phase** : est caractérisée par un brusque infléchissement de la pente de déplétion des cellules T CD4+ : 50 % des sujets entre 200 et 350/mm³ atteignent un taux de 200 lymphocytes T CD4+/mm³ en 24 à 30 mois, taux précédant de 6 à 18 mois la survenue du SIDA.
- **La 4ème phase** : est marquée par la poursuite du déclin rapide des lymphocytes T CD4+ circulants, jusqu'à la disparition complète des lymphocytes T CD4+.

On peut estimer la perte moyenne en lymphocytes T CD4+ à 50 cellules/mm³/jour ou 10⁹ par jour, conduisant en moyenne depuis la primo-infection, en 10 ans à une déplétion absolue en lymphocytes T CD4+.

3.3.1. Tropisme cellulaire et corécepteurs

Comme le VIH-1 et le virus SIV, le VIH-2 utilise la molécule CD4 pour entrer dans sa cellule cible ainsi qu'un corécepteur, un des récepteurs de cytokines couplés à une protéine G. Ils reconnaissent également des récepteurs accessoires CCR5 et CXCR4, qui sont des récepteurs de chimio kinés. Le virus VIH-1 est généralement classé en 3 groupes, selon le corécepteur utilisé [27]. Le virus utilisant le CCR-5, récepteurs des chimio kinés MIP1- α , MIP1- β et RANTES, sont appelés R5. Ces virus infectent les macrophages de manière efficace et n'induisent pas la formation de syncytia sur cellules MT2 in vitro. D'autres virus utilisent la molécule CXCR-4, récepteur de CXCL12 (SDF1- α , SDF1- β). Ces virus X4 se reproduisent plus rapidement in vitro que les virus R5 et induisent la formation de syncytia. Ils ciblent de préférence les lymphocytes T: ils sont capables d'infecter les thymocytes naïfs et les cellules T. Un troisième groupe est constitué par les virus R5/X4, qui peuvent utiliser les deux corécepteurs. Généralement, le virus utilise le CCR-5 au début de l'infection et pendant la phase asymptomatique. Le changement de tropisme est lié à la progression de la maladie et l'apparition des symptômes du SIDA à l'évolution [28]. Le virus X4 apparaît quand le nombre de lymphocytes CD4 chute: le système immunitaire serait en mesure de contrôler les souches X4 et ces derniers prolifèrent quand l'immunodéficience s'installe [29, 30]. Cette

hypothèse requiert une confirmation clinique à grande échelle. Le virus VIH-2 est caractérisé par sa capacité à utiliser une large gamme de corécepteurs, comme CCR1, CCR2b, CCR3, CCR4, CXCR-6 (Bonzo) et GPR15 (BOB)[31, 32]. L'étude des isolats de patients a montré que les corécepteurs les plus utilisés sont le CCR5, le GPR15 et le CXCR6. L'utilisation de CXCR4 ne se trouve que parmi les patients ayant une virémie détectable, souvent associés avec l'utilisation de CCR1, CCR2b et CCR3 [33]. En plus de sa large utilisation de corécepteurs, certaines souches de VIH-2 se distinguent du VIH-1 par leur capacité à infecter les cellules indépendamment du récepteur CD4. Deux changements d'acides aminés dans le GP125 de la souche ROD sont suffisants pour conférer ce phénotype: l'un à la base de la V4 en boucle, et l'autre près de leucine-zipper motif du domaine transmembranaire[34]. Il peut être expliqué par une autre conformation de la glycoprotéine, exposant à l'égard des sites de corécepteurs et par le rapprochement de peptides permettant la fusion avec la membrane cellulaire [35]. Néanmoins, la majorité des souches de VIH-2 in vivo utilise le corécepteur CCR5. Le changement de corécepteurs de l'utilisation a également été observée dans l'infection par le VIH-2, mais il est probable que le contrôle immunitaire est différent[29, 36]. L'expression du CCR-5 est particulièrement observé dans les cellules T CD4 mémoire (CD45RA-), et le pourcentage de cellules positives pour le CCR-5 est plus élevé que le nombre de CD4 est faible [37].

3.3.2. Voies de transmission

L'infection peut être transmise par différentes voies. Elles sont identiques pour les deux types de virus. Cependant, l'efficacité de transmission varie en fonction du virus en cause ainsi que selon le mode de contamination. Trois principaux modes de transmission ont été décrits :

- **La transmission par voie sexuelle**

En Afrique sub-saharienne, du fait de la propagation avant tout hétérosexuelle de l'infection, la prévalence de l'infection est globalement deux sexes. La transmission sexuelle du VIH se fait par l'intermédiaire des muqueuses buccale, génitale ou rectale, lorsqu'elles sont en contact avec des sécrétions sexuelles ou du sang contenant du virus. La muqueuse présente une certaine perméabilité vis-à-vis du VIH et on peut retrouver des cellules infectées (cellules dendritiques) dans la sous-muqueuse après une exposition non traumatique de l'épithélium vaginal au VIH. La muqueuse rectale par son épithélium monocellulaire est la plus susceptible à l'infection à VIH. C'est aussi celle qui prédomine dans le monde. Ce mode de contamination a une prévalence de 14,1% chez les homosexuels en Afrique du Sud [38], en Europe varie de 0,3% à 30% pour le VIH-1 selon que les muqueuses soient lésées ou non,

selon que la charge virale de l'individu infecté soit élevée, ainsi que selon la présence d'une autre MST (Maladie sexuellement Transmissibles). L'efficacité de ce mode de transmission serait 5 à 10 fois plus faible en ce qui concerne le VIH-2 [39].

- **La transmission par voie sanguine**

- **Transfusion et injection de dérivés sanguins :**

Cette voie est devenue rare dans les pays où le dépistage systématique du virus est effectué dans les banques de sang. Ce qui n'est pas toujours le cas dans les pays du tiers monde. Il est donc important de ne transfuser que lorsque c'est indispensable. L'efficacité de transmission via du sang infecté est de pratiquement 100% [40].

- **De seringues ou d'aiguilles souillées :**

C'est le cas de la toxicomanie par voie intraveineuse. Ce mode de transmission est surtout développé en Europe de l'Est, en Asie et en Amérique du Nord. Le risque existe également avec les injections intramusculaires (IM) réalisés avec le matériel contaminé, mal ou non stérilisé.

- **Les objets tranchants ou servants à percer la peau :**

(Couteau, rasoir, lame, aiguille, ciseaux...) ou les instruments de soins corporels (cure dent, brosse à dent, matériel de pédicure ou de manucure...) lorsqu'ils sont souillés [40].

Il est difficile de quantifier la proportion des infections attribuables, en milieu tropical, aux modes de transmission non-sexuel comme les transfusions sanguines, les injections ou certaines pratiques traditionnelles.

- **La transmission verticale**

La transmission mère-enfant a lieu surtout en fin de grossesse (un tiers des cas) et autour de l'accouchement (deux tiers des cas) [41]. Le taux de transmission mère-enfant est de l'ordre de 20 à 25% pour le VIH-1 et d'environ 1 à 4 pour le VIH-2 dans les pays à ressources limitées. On considère que l'efficacité de transmission par cette voie serait 10 à 20 fois plus faible pour le VIH-2 [42]. Le risque est variable en fonction de différents facteurs maternels, viraux, fœtaux, ainsi que d'événements survenant pendant la grossesse. Il n'y a pas de relation avec le mode de contamination de la mère, la parité ou l'origine ethnique [43]. Le risque de transmission est inférieur à 1% lorsque la mère est traitée par des antirétroviraux en fin de grossesse et que la virémie est indétectable lors de l'accouchement. Dans des études africaines, le taux de transmission est doublé chez les enfants allaités au sein [44]. Le risque de transmission est important dans les deux premiers mois, mais il persiste pendant toute la durée de l'allaitement [45]. Le bénéfice de l'allaitement est important, particulièrement en Afrique où les décès par des maladies infectieuses sont nombreux chez les jeunes enfants.

Lorsque les ARV sont disponibles, l'allaitement est préconisé en maintenant la mère sous traitement.

3.3.3. Evolution de l'infection VIH

L'évolution clinique de l'infection à VIH se fait en trois phases :

- la phase aigüe ou primo-infection
- la phase chronique ou asymptomatique
- la phase finale ou SIDA

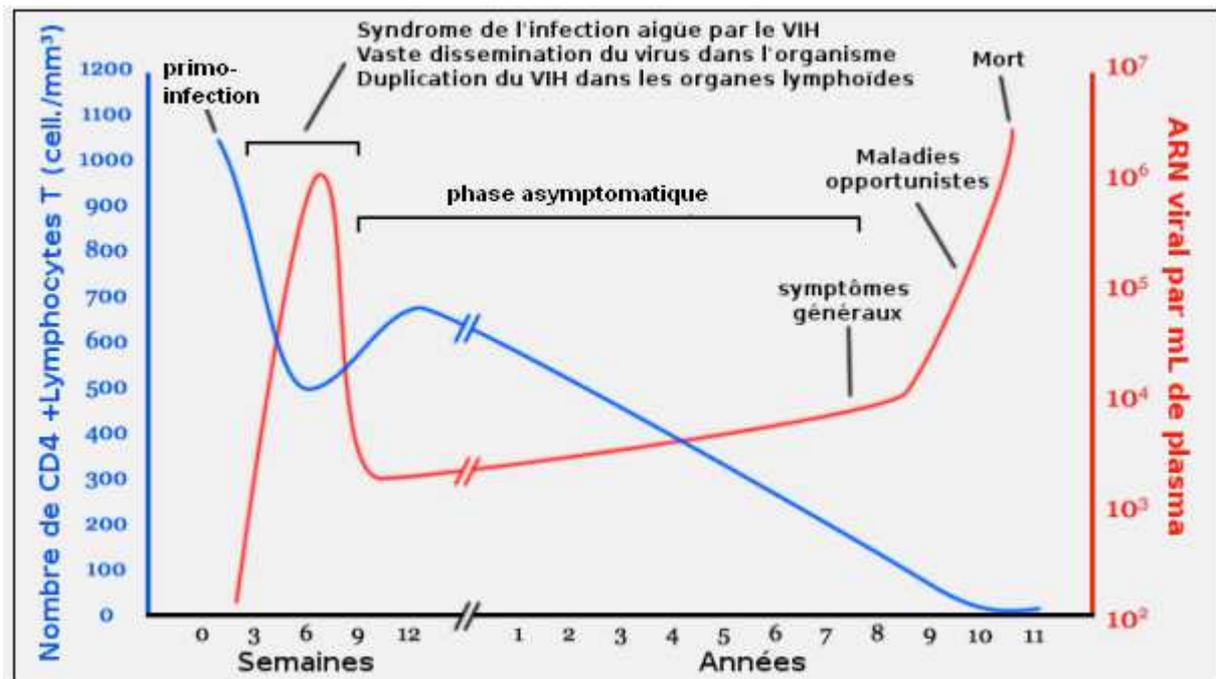


Figure 3 : Evolution naturelle de l'infection par le VIH-1
(Adapté de [http : www.maladies-du-sang.com/img/Hv.png](http://www.maladies-du-sang.com/img/Hv.png))

- La primo-infection

C'est la phase de dissémination virale dans l'organisme. Elle survient 2 à 6 semaines après la contamination par le VIH. Elle témoigne d'une répllication virale intense, au cours de laquelle la charge virale cumule à plus de 10^6 copies ARN-VIH/ml. Elle dure 4 à 8 semaines et son évolution est spontanément favorable. Les symptômes de la primo-infection peuvent survenir dans un délai d'une à six semaines après le contact contaminant avec une fréquence qui est évaluée de 50 à 70%. Le tableau clinique le plus souvent retrouvé est **un syndrome mononucléosique**. L'aspect très banal de ce syndrome de primo-infection rend très probable sa sous-estimation. Les manifestations les plus souvent décrites sont :

- la fièvre (96%) ;
- les adénopathies disséminées (74 %) ;
- une pharyngite érythémateuse (70 %) ;

- un rash cutané (70 %) qui prennent la forme d'un exanthème tronculaire maculo-populaire rosé filiforme ou urticaire ;
- on peut aussi observer des myalgies ou arthralgies (54%) ;

En plus il y a d'autres symptômes associés une diarrhée aiguë (32 %) ; des nausées ou vomissements (27%) ; des manifestations neurologiques (6 %) ont pu être décrites telles que encéphalites, neuropathies périphériques et polyradiculonévrites de Guillain-Barré ; une hépato splénomégalie a été décrite dans 14% des cas ; plus rarement des ulcérations aphteuses de la bouche, voire de l'œsophage, et des candidoses orales et même œsophagiennes ont été décrites. Deux semaines après contamination, le corps génère des lymphocytes T anti-VIH. Les anticorps anti-VIH seront eux produits après trois à quatre semaines (anticorps anti-p24 et anti-p17 puis anti-gp120 et anti-protéines régulatrices). Cette réaction de l'organisme va permettre l'élimination de la majorité des cellules infectées ainsi que des particules virales circulantes. Néanmoins, le virus ne sera pas totalement supprimé ou suffisamment contrôlé et restera latent dans divers tissus lymphoïdes.

➤ **La phase asymptomatique**

Le virus reste présent dans l'organisme et le système immunitaire tente toujours de le combattre. Il s'agit de la phase asymptomatique durant laquelle l'efficacité des lymphocytes T CD8 permet de maintenir une virémie relativement faible. Cependant, le virus soumis à une forte pression de sélection par le système immunitaire mute rapidement et subsiste en échappant à la réponse immunitaire en place qui a toujours un temps de retard. Cette phase, dite aussi de latence clinique, dure souvent plusieurs années; généralement dix ans. Elle est associée à une dégradation lente du statut immunitaire en particulier des lymphocytes T CD4+. Une différence importante entre le VIH-1 et le VIH-2 apparaît au niveau de cette phase : sa durée est en moyenne plus longue pour le VIH-2[46]. Cette durée moyenne plus longue provient du fait qu'une majorité de patients ne vont pas progresser vers le SIDA, alors qu'une minorité développe des symptômes suivant une progression semblable au VIH-1[47]. Notons que l'évolution du virus HIV-2 dans l'organisme est plus lente que celle du HIV-1 : celle-ci est corrélée dans les deux cas à l'évolution de la maladie [48]. La charge virale plasmatique du HIV-2 est plus faible que celle du HIV-1 et il est fréquent d'observer une absence de virémie chez des patients séropositifs HIV-2 non traités.

Dans une troisième phase, le virus désorganise progressivement le système (par multiplication à partir de la 6^{ème} semaine) plus ou moins vite selon les patients, la souche virale, les facteurs génétiques, l'infection par d'autres virus ou les facteurs psychologiques. Le taux des lymphocytes T CD4+ circulants décroît lentement mais de façon continue chez 98% des

patients, sans que cette déplétion des TCD4 ne se traduise par des symptômes cliniques, tandis que la charge virale s'envole. Quand les lymphocytes T CD4 chutent en dessous de 500 cellules par mm^3 de sang, l'affaiblissement du système immunitaire est tel que certaines pathologies peuvent survenir. Quand ils n'atteignent plus le nombre de 200 cellules par mm^3 , l'immunodéficience est sévère et le risque de développer des maladies opportunistes est plus important [40].

➤ **La phase SIDA**

Le stade « SIDA » est défini par le diagnostic d'infections opportunistes ou de cancer. Le développement des signes et des symptômes va souvent être en parallèle avec le décompte des lymphocytes T CD4+ mesuré en laboratoire. La survie à ce stade est de deux à trois ans en moyenne. Une diminution en-deçà de 200 cellules/ mm^3 présage l'apparition du SIDA clinique avec les symptômes indique une forte probabilité des infections opportunistes. Le risque de mort de l'infection à VIH à un décompte supérieur à 200 cellules/ mm^3 est faible. Il devient important quand le taux de lymphocytes T CD4+ devient inférieur à 50/ mm^3 . Les infections opportunistes peuvent apparaître chez des patients HIV-2 avec des taux de CD4 plus élevés en comparaison avec ceux de patients HIV-1 [26].

➤ **Stades cliniques**

A partir de 1993, les *Centers for Diseases Control* (CDC) ont proposé une classification modifiée de l'infection VIH, en trois stades de sévérité croissante, sans possibilité pour un même patient d'appartenir simultanément à deux stades ni de revenir, au cours de son évolution, à un stade antérieur. Cette classification, fondée à la fois sur les paramètres cliniques et sur la numération des lymphocytes T CD4+ (Tableau 1), s'articule mieux avec la définition du SIDA. Elle est devenue la référence internationale, du moins lorsque la mesure du taux de lymphocytes T CD4+ est disponible en routine[26]. L'OMS a proposé une autre classification selon 4 stades selon les manifestations cliniques du VIH et le degré d'activité [40].

Nombre de lymphocytes CD4+	Catégories cliniques		
	(A) Asymptomatiques Primo-infection, Lymphadénopathie généralisée persistante	(B) Symptomatique sans critères (A) ou (C)	(C) SIDA
>500/mm ³	A1	B1	C1
200-499/mm ³	A2	B2	C2
<200/mm ³	A3	B3	C3

Tableau 1: Stades cliniques de l'infection par le VIH

Catégorie A

- Infection VIH asymptomatique
- Lymphadénopathie persistante généralisée
- Primo-infection symptomatique

Catégorie B

- Angiomatose bacillaire
- Candidose oropharyngée
- Candidose vaginale, persistante, fréquente ou qui répond mal au traitement
- Dysplasie du col (modérée ou grave), carcinome in situ
- Syndrome constitutionnel : fièvre (38°5 C) ou diarrhée supérieure à 1 mois
- Leucoplasie chevelue de la langue
- Zona récurrent ou envahissant plus d'une dermatose
- Purpura thrombocytopénique idiopathique
- Listériose
- Neuropathie périphérique

Catégorie C

- Candidose bronchique, trachéale ou extra pulmonaire
- Candidose de l'œsophage
- Cancer invasif du col
- Coccidioidomycose disséminée ou extra pulmonaire
- Cryptococcose extra pulmonaire
- Cryptosporidies intestinale évoluant depuis plus d'un mois
- Infection à CMV (autre que foie, rate, ganglions)
- Rétinite à CMV
- Encéphalopathie due au VIH
- Infection herpétique, ulcère chroniques supérieure à 1 mois ; ou bronchique, pulmonaire ou œsophagienne
- extra pulmonaire
- Isosporidiose intestinale chronique (supérieure à un mois)
- Sarcome de Kaposi
- Lymphome de Burkitt
- Lymphome monoblastique
- Lymphome cérébrale primaire
- Infection à *Mycobacterium tuberculosis*, quelle que soit la localisation (pulmonaire ou extra pulmonaire)

- Infection à mycobactérie identifiée ou non, disséminée ou extra pulmonaire
- Pneumonie à *pneumocystis carinii*
- Pneumopathie bactérienne récurrente
- Leuco-encéphalite multifocale progressive
- Septicémie à *salmonelle non typhi* récurrente

- Syndrome cachectique dû au VIH
- Toxoplasmose cérébrale
-

3.4.1. Cycle de réplication du VIH

Les principales étapes du cycle répliatif du VIH sont communes à tous les rétrovirus[49]. Leur connaissance est essentielle à la compréhension de la physiopathologie de l'infection VIH et, surtout, chacune de ces étapes constitue une cible potentielle pour une thérapeutique antirétrovirale [50].

La première de ces étapes correspond à l'adsorption et à la pénétration du virus dans la cellule. Cette étape nécessite la reconnaissance par l'enveloppe virale (gp120) de molécules de surface cellulaire appelées récepteurs et corécepteurs du VIH. Le récepteur de haute affinité pour le VIH a été identifié[51]. Il s'agit de la molécule CD4, en particulier le premier domaine extracellulaire (domaine V1) de cet antigène de surface cellulaire, qui possède une forte affinité pour la partie C-terminale de la gp120 du virus. Cependant, cette reconnaissance n'est pas suffisante pour l'entrée du virus dans la cellule hôte. Elle est suivie d'un changement de conformation de la gp120 qui permet la reconnaissance de régions particulières de cette protéine (notamment le domaine V3) par d'autres molécules de surface cellulaire, appelés corécepteurs. Une variété de corécepteurs ont été identifiés[51]. Il s'agit notamment de molécules dont la fonction habituelle est de reconnaître des facteurs solubles connus sous le nom de chimio kinés (substances chimio attractantes). Parmi les corécepteurs majeurs du VIH, la molécule CXCR-4, exprimée à la surface de bon nombre de cellules, est reconnue seulement par les VIH-1 qui se répliquent dans des lignées de cellules T (virus T lymphotropes) ; ces virus induisent une fusion cellulaire *in vitro* (virus inducteurs de syncytia, appelés SI pour syncytium inducing). Un autre corécepteur majeur est la molécule CCR-5, exprimée surtout à la surface des macrophages et des lymphocytes T mémoires. Elle est utilisée comme corécepteur par les VIH-1 T lymphotropes, mais aussi par les virus monocytopes peu inducteurs de syncytia *in vitro* (NSI). Selon le corécepteur qu'ils utilisent pour pénétrer dans une cellule-cible, les virus sont appelés R5 (utilisation de CCR5), X4 (utilisation de CXCR4) ou R5X4 (utilisation de CXCR4 et/ou CCR5). Jusqu'à présent, cette nomenclature était corrélée au tropisme des VIH pour leurs cellules cibles, c'est-à-dire X4 pour les virus lymphotropes, R5 pour les VIH-1 monocytopes et R5X4 pour les virus à double tropisme (lymphocytes et macrophages). Cependant, la concordance n'est pas parfaite [52]. La découverte de ces corécepteurs a ouvert la voie à de nouvelles stratégies thérapeutiques, qui reposent sur l'utilisation de dérivés de chimio kinés capables de bloquer

l'entrée du virus dans la cellule hôte en empêchant la reconnaissance du (ou des) corécepteurs par le VIH [50]. Des molécules inhibitrices de la fusion entre la membrane virale et la membrane cellulaire ont été mises au point. D'autres mécanismes d'entrée du virus dans la cellule hôte ont également été décrits. C'est le cas de la pénétration par l'intermédiaire du récepteur Fc des immunoglobulines ou du récepteur pour le complément sous forme d'un complexe virus-anticorps, ou encore par l'intermédiaire de glycolipides, notamment le galactosylcéramide [51]. Enfin, le virus peut également pénétrer dans certaines cellules, comme le trophoblaste placentaire, par endocytose selon une voie CD4-indépendante [50, 51].

- La seconde étape comporte plusieurs phases :
- la synthèse d'ADN bi caténaire résultant de la copie de l'ARN viral grâce à la transcriptase inverse (RT) au sein d'un complexe de réintégration ; lors de cette synthèse, des erreurs à l'origine de la variabilité génétique du VIH sont introduites par cette enzyme ne possédant pas d'activité exonucléase 3'->5' ;
- L'import nucléaire et l'intégration de l'ADN, appelé alors pro viral, au sein du génome de la cellule hôte grâce à l'intégrase virale.

Les étapes suivantes conduisent à l'expression de nouvelles particules virales et dépendent du type et de l'état de la cellule infectée. Il s'agit :

- De la synthèse des protéines virales à partir des ARN messagers transcrits : les protéines de régulation, comme *tat* et *nef*, sont les premières synthétisées ;
- De la transcription du provirus. Le taux de cette synthèse est sous le contrôle de la protéine de régulation virale, *tat*. Cet ARN épissé I migre alors du noyau vers le cytoplasme pour produire les protéines constitutives du virus et les protéines de régulation ; cette migration et l'équilibre entre les différents ARN messagers viraux sont sous le contrôle de la protéine *rev* ;
- De l'assemblage des poly protéines virales et de l'encapsidation de l'ARN viral ; cette étape dernière étape conduit à la maturation des protéines virales, après clivage notamment par la protéase virale, et à la formation de nouvelles particules virales, qui bourgeonnent à la surface de la cellule avant d'être libérées dans le milieu extracellulaire, prêtes à infecter une nouvelle cellule cible.

➤ Particularités du VIH-2

Le virus VIH-2 est capable d'utiliser d'autres corécepteurs, bien que les souches virales utilisant le CCR-5 soient majoritaires [33]. La production de particules virales est plus faible : plusieurs hypothèses permettent de l'expliquer. Tout d'abord, la région LTR est différente et

l'efficacité de transcription est moindre : il y a donc moins d'ARNm produit[48]]. Ensuite, la protéine Vpu n'existe pas chez le VIH-2 : la fonction antivirale cellulaire CD317 pourrait donc exercer son action en ralentissant le bourgeonnement de particules virales. Enfin, il y a moins d'apoptose observée in vitro sur différents types cellulaires[53].

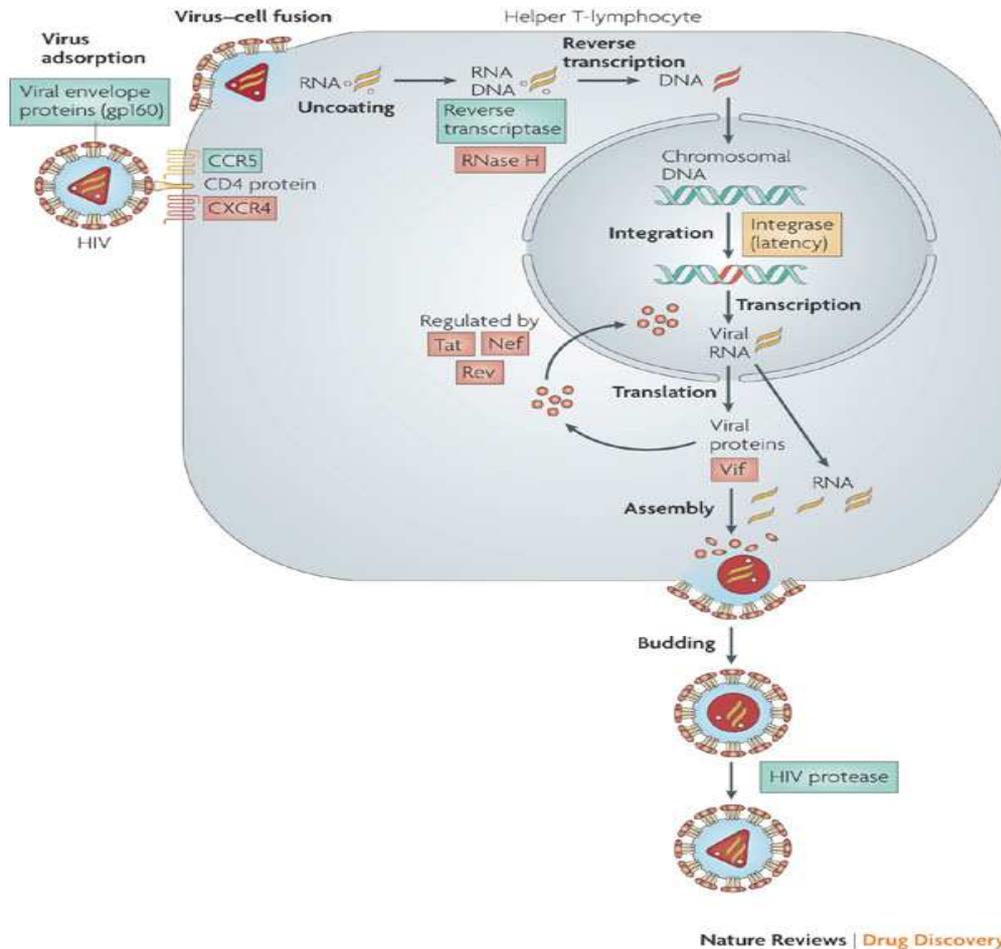


Figure 4 : schéma du cycle réplcatif du VIH. Les trois enzymes principales du virus sont représentées. Après entrée du virus dans la cellule, l'ARN est transcrit par la TI en ADN complémentaire (ADNc) double brin qui, une fois dans le noyau, s'intègre dans l'ADN chromosomique grâce à l'intégrase. Il pourra alors être transcrit en ARN génomique et messagers. Après traduction des ARN messagers en protéines, un nouveau virus sera formé, mûri par la protéase et libéré hors de la cellule [54].

3.5. Traitement antirétroviral

Depuis la découverte du virus, il y a plus de 25 ans, les progrès dans le domaine de la thérapeutique antirétrovirale se sont traduits par un changement clinique majeur et très rapidement perceptible dont témoigne la réduction de près de 80% du nombre de décès, du nombre de cas de SIDA et de l'incidence des infections opportunistes. Plusieurs médicaments antirétroviraux constituent l'arsenal thérapeutique actuel. Les combinaisons de ces médicaments, le plus souvent sous forme de combinaisons de trois ou quatre médicaments antirétroviraux « Highly active antirétroviral trématent ou HAART » ont permis de transformer radicalement le pronostic d'une infection rétrovirale dont l'histoire naturelle était létale chez plus de 90% des patients en une infection chronique et traitable[55]. En absence de traitement, le taux de progression clinique de cette maladie varie largement d'un patient à un autre allant de 2 semaines à 20 ans avec une médiane arrivant à 9-10 ans et un médian de temps de survie après le développement du SIDA de seulement 9,2 mois[56]. En Mars 1987, la FDA (Food Drug administration) a approuvé la première molécule antirétrovirale, Zidovudine ou AZT, une molécule initialement développée en 1964 pour traiter le cancer [57, 58]. D'autres conceptions et développements de molécules antivirales ont découlé de cette découverte[59, 60] suggérant que toutes les étapes du cycle viral pouvaient représenter une cible pour le traitement antiviral[61]. Les premières molécules approuvées par la FDA ciblaient la transcriptase inverse. Cependant la présence de réservoirs viraux, le nombre élevé de résistances, les effets secondaires graves chez au moins 25% des patients, la transmission de résistance, la difficulté à adhérer au traitement et le coût élevé ont poussé le développement de nouvelles molécules. Elles ciblent désormais d'autres étapes du cycle viral tel que la protéase, l'attachement, l'entrée et l'intégration. Idéalement les nouvelles molécules doivent générer moins d'effets secondaires, proposer des schémas thérapeutiques allégés, ainsi qu'une activité contre les virus résistants[62, 63]. Actuellement, 26 molécules ainsi que 5 combinaisons de molécules ont été approuvées pour le traitement de l'infection par le VIH (Tableau 2).

Ces molécules ciblent 5 des 8 étapes de la réplication : attachement, entrée, transcriptase inverse, intégration, maturation donnant naissance à 5 classes de médicaments : les inhibiteurs de la transcriptase inverse (nucléotidiques ou non-nucléotidiques), les inhibiteurs de la protéase, les inhibiteurs de l'attachement au CCR5, les inhibiteurs de fusion et les inhibiteurs de l'intégrase.

L'objectif de la thérapie antirétrovirale est de contrôler la réplication virale et de la maintenir à un taux résiduel très bas (< 50 copies/ml), permettant ainsi la restauration du système

immunitaire afin de réduire la mortalité et d'améliorer la qualité de vie des patients infectés [64].

3.5.1. Les inhibiteurs nucléotidiques des transcriptases inverses (les analogues de nucléotidiques)

Les INTI (ou NRTI pour nucléoside reverse transcriptase inhibitor) sont des pro médicaments qui doivent être triphosphorylés dans la cellule pour être actifs. Ils subissent une activation en nucléoside triphosphate par les kinases cellulaires. Les formes triphosphates (et di phosphate pour le tenofovir) possèdent une forte affinité pour la transcriptase inverse du virus VIH-1 et entrent en compétition avec les déoxynucléosides triphosphates naturels. Ils sont donc incorporés préférentiellement dans la chaîne de l'ADN en croissance causant une terminaison précoce de celle-ci. La principale caractéristique des INTI est l'absence d'un résidu 3'-hydroxyle libre de sorte que leur incorporation empêche la TI d'ajouter un nouveau nucléotide, entraînant l'arrêt prématuré de l'élongation de l'ADN provirus [65]. Les analogues nucléotidiques sont à des degrés divers, des inhibiteurs de l'ADN polymérase mitochondriale. D'où une toxicité mitochondriale mise en évidence dès les phases précliniques de leur développement. Cette toxicité a une expression clinique et biologique au niveau de plusieurs organes, se traduisant par des myopathies, des lipoatrophies, des neuropathies périphériques, des pancréatites, voire des défaillances poly viscérales par acidose lactique, parfois fatales. Des rares cas de mitochondriopathies sévères ont été observés chez les enfants exposés aux antirétroviraux pendant la grossesse.

Ces molécules étaient les premières à être approuvées et elles incluent 8 analogues nucléotidiques dont le plus ancien la zidovudine (AZT), la didanosine (ddI), la zalcitabine (ddC, retirée du marché en 2006), la stavudine (d4T), la lamivudine (3TC), l'abacavir (ABC), l'emtricitabine (FTC) et le seul analogue nucléotidique le tenofovir disoproxil fumarate (TDF) [58].

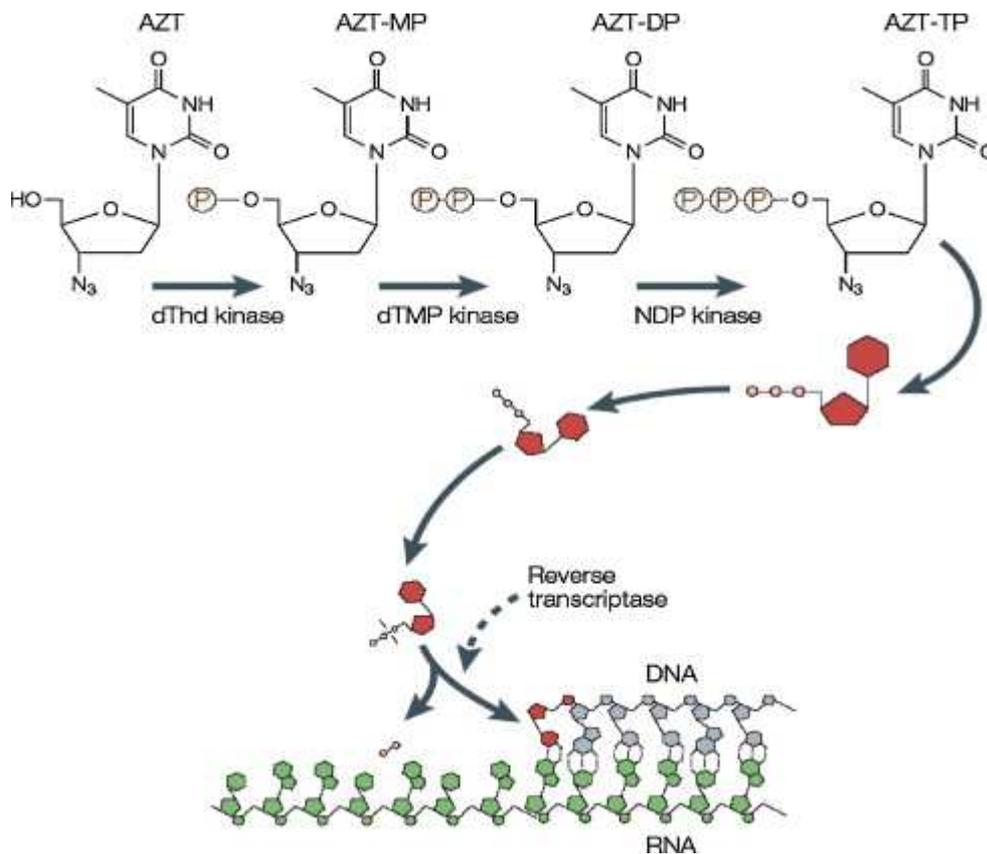


Figure 5. Mécanisme d'action de la zidovudine (AZT). Suite à la phosphorylation de sa forme triphosphate (AZT-TP), AZT agit comme un inhibiteur compétitif / alternative substrat à l'égard de dNTP dans la réaction de la transcriptase inverse[65]

3.5.2. Les inhibiteurs non nucléotidiques de la Transcriptase inverse

Ces sont des composés de structure chimique complètement différentes de celles des nucléosides normaux. Ce sont des inhibiteurs non compétitifs allostériques, se liant à un endroit de la protéine qui ne correspond pas au site catalytique. Les INNTI occupent une poche hydrophobe voisine du site ADN-polymérase. Leur complexation modifie la géométrie de l'enzyme, ce qui diminue considérablement son efficacité catalytique. Cela provoque un changement de conformation du site actif en déplaçant les résidus d'aspartate catalytiques (en relation avec le site de liaison) de la polymérase de telle façon qu'il ne peut plus se lier à un substrat nucléotide : l'enzyme est alors inactive[62, 66]. Contrairement aux INTI, les INNTI n'ont pas besoin d'une activation cellulaire. En conséquence, ces molécules ont un potentiel plus élevé que les INTI et inhibent la transcriptase inverse du VIH-1 de façon irréversible. Ils sont spécifiques de la transcriptase inverse du VIH-1 et inactifs sur le VIH-2 [65]. Quatre INNTI ont été approuvés pour le traitement du VIH : le nevirapine, l'efavirenz, la delavirdine et l'etravirine [58, 65]. D'autres INNTI sont en développement (rilpivirine, lersivirine).

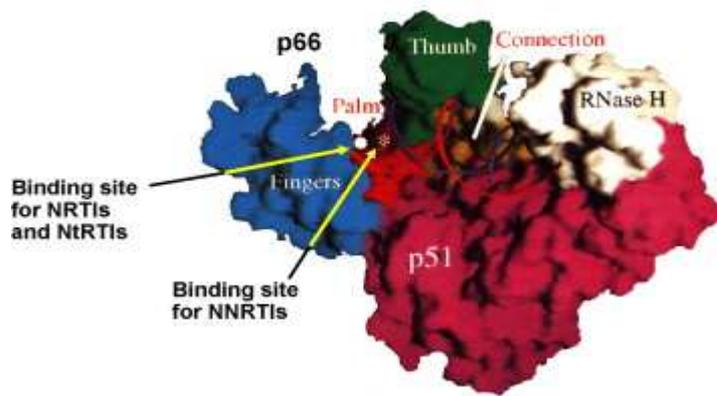


Figure 6. Virus de l'immunodéficience humaine (VIH), la transcriptase inverse avec le site de liaison pour les inhibiteurs de la transcriptase inverse (INTI) et inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse (INtTI) et le site de liaison pour les non-nucléotidiques de la transcriptase inverse (INNTI)[67].

3.5.3. Les inhibiteurs de la protéase

Les inhibiteurs de la protéase (IP ou PI pour protéase inhibitor) bloquent la phase tardive de la maturation virale. La protéase du VIH clive les polypeptides précurseurs, produits des gènes *gag* et *pol* codant les protéines de structure et les enzymes du virion. Les virions produits en présence d'IP sont immatures et incapables d'infecter de nouvelles cellules. Métabolisés par le cytochrome P450, les IP sont l'objet d'interactions avec d'autres médicaments utilisant les mêmes voies métaboliques. Certains de ces autres médicaments sont contre-indiqués avec les IP, d'autres imposent des ajustements de doses. Les associations de deux IP et d'INNTI peuvent également nécessiter de tels ajustements. L'utilisation des IP est associée, à des degrés divers à une redistribution des graisses, à des troubles de la glycorégulation et à des hyperlipidémies. Les IP pourraient par ailleurs entraîner un risque accru d'hémorragie chez les hémophiles. Grâce à sa fonction dans l'infectivité virale, cette enzyme a été l'une des plus exploitées pour le développement de médicaments[62]. Actuellement il existe dix inhibiteurs de protéase pour le traitement de l'infection VIH : saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir et sa pro drogue fosamprenavir, lopinavir, atazanavir, tipranavir et darunavir. Les IP sont des composés non peptidiques, qui miment une liaison peptidique à l'exception du tipranavir qui a une structure de type coumarine. Ce sont des inhibiteurs compétitifs des substrats des protéases[65].

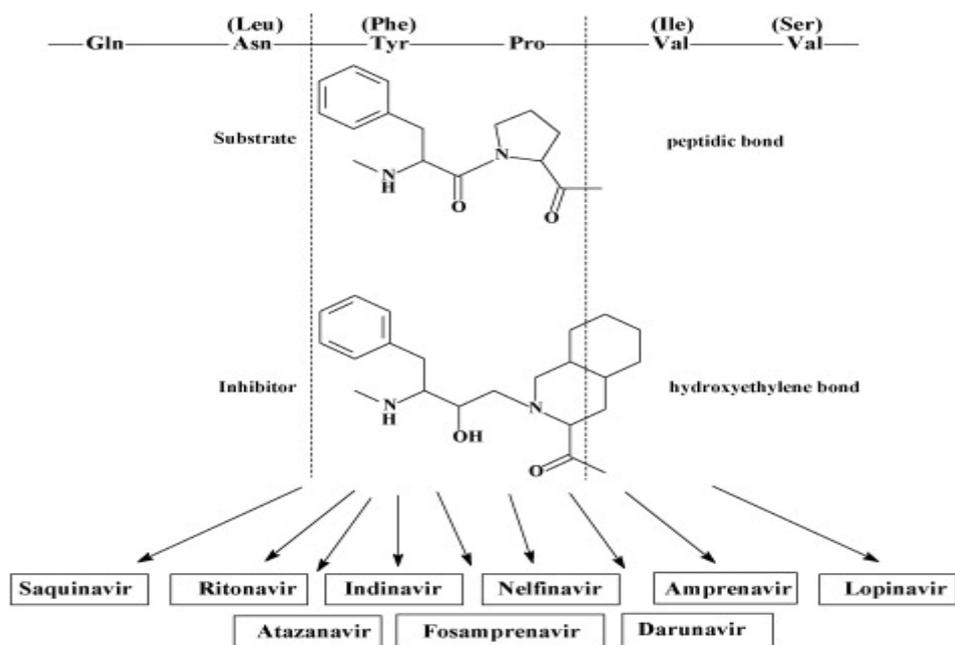


Figure 7. Mécanisme d'action des inhibiteurs de la protéase hydroxyethylene sur la base d'un échafaudage, qui imite la liaison peptidique normale clivés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) de protéase[67]

3.5.4. Les inhibiteurs d'entrée

Les inhibiteurs d'entrée ont plusieurs avantages sur les inhibiteurs de la transcriptase inverse et les inhibiteurs de la protéase principalement parce qu'ils agissent de façon extracellulaire. Par conséquent, ils n'ont pas besoin de traverser la membrane cellulaire, ni besoin d'une activation intracellulaire. Le point central de la recherche contre le SIDA est la prévention de la transmission du virus. Les inhibiteurs d'entrée arrêtent le virus avant même qu'il n'entre dans la cellule hôte, et offrent la possibilité de prévenir ou de réduire la transmission du virus [62]. L'entrée du virus nécessite de multiples interactions entre les protéines d'enveloppe et les récepteurs de la cellule hôte (interactions entre l'enveloppe virale gp 120 et le récepteur CD4 membranaire, et interactions avec des récepteurs de chimio kinés) puis la fusion de l'enveloppe avec la membrane cellulaire. Seuls 2 inhibiteurs d'entrée sont actuellement disponibles : le maraviroc, antagoniste du corécepteur CCR-5, et l'envufirtide ou T20, inhibiteur de fusion de la glycoprotéine gp41 avec la membrane cellulaire [58].

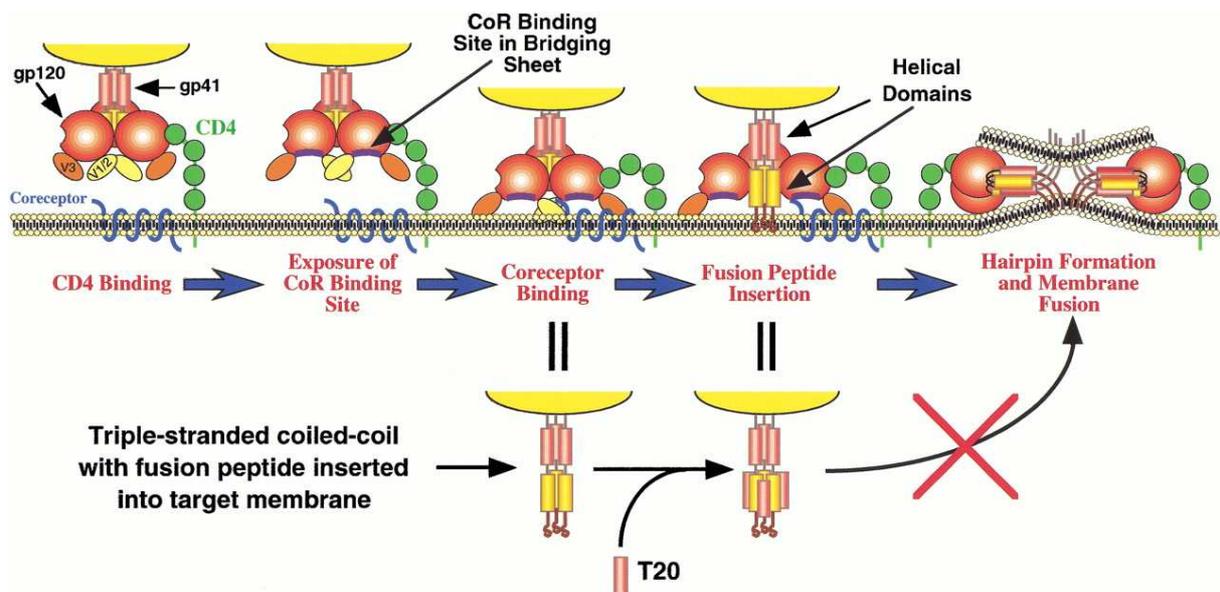


Figure 8 : Entrée du virus HIV dans la cellule. L'attachement de la gp120 à la molécule CD4 et aux corécepteurs en modifie la conformation, ce qui démasque la gp41 dont la peptide de fusion s'ancré alors dans la membrane cytoplasmique. Cela met en communication le contenu de l'enveloppe virale et du cytoplasme ou l'ARN viral va être transcrit en ADN par la TI[68].

3.5.4.1. Les inhibiteurs de l'attachement

La classe des inhibiteurs du CCR-5 comprenait trois composés (aplaviroc, maraviroc, vicriviroc) évalués par des essais de phases 2 et 3. Le développement de l'aplaviroc a été interrompu précocement du fait d'une hépato toxicité [69]. Les essais du vicriviroc ont été interrompus chez les patients naïfs d'ARV du fait d'une efficacité inférieure à celle du comparateur (efavirenz). Il en a été de même avec le Maraviroc lorsqu'il était administré en une prise par jour. Les risques de cette stratégie thérapeutique sont encore mal appréhendés, le récepteur CCR-5 intervenant dans les mécanismes de réponse immune contre des pathogènes divers. Il a ainsi été montré que les patients déficitaires en récepteur CCR5 étaient à plus haut risque de développer une infection symptomatique au virus West Nile et des observations de lymphomes ont été rapportées chez de patients recevant du vicriviroc, sans que la causalité du vicriviroc n'ait toutefois été démontrée.

Des données d'efficacité du maraviroc chez les patients naïfs (étude MERIT) ont été rapportées à 96 semaines. Le maraviroc est non inférieur à moins de 400 copies de charge virale à l'efavirenz (70,6% versus 73,1%) [70]. En outre, des données préliminaires suggèrent l'absence de bénéfice à introduire simultanément l'enfuvirtide T20, inhibiteur de fusion. La recherche de nouveaux inhibiteurs d'entrée ciblant soit l'attachement viral, soit les phases succédant à l'attachement demeure active avec des composés (BMS-378806, BMS-488043,

TNX-355 [71] ayant montré une activité antivirale réelle au cours de phases 1 et évaluée en 2007 dans des essais de phases 2 et 3.

3.5.4.2 Les inhibiteurs de fusion

Les molécules qui ciblent la fusion, étaient promoteurs par le passé mais semblent aujourd'hui sur une voie de garage, en tout cas pour les peptides à injecter [62]. Le seul inhibiteur de fusion actuellement disponible est un polypeptide, devant donc être injecté, dont la séquence correspond à une région de la gp41 (HR2, heptad repeat region). Il se lie de façon spécifique à l'ectodomaine (domaine HR1) de la protéine gp41, au moment où celle-ci est découverte par la liaison de gp120 au récepteur CD4 et au corécepteur. Les inhibiteurs de fusion empêchent le changement de conformation de gp41 qui mène à la fusion des membranes du virus et de la cellule-hôte. Ils seraient liés à gp41 sous sa conformation de « repos » et l'empêcherait ainsi d'adopter une conformation en épingle à cheveux favorable à la fusion [72].

3.5.51 Les inhibiteurs de l'intégrase

3.5.5.1. Rôle de l'intégrase du VIH

L'intégrase du VIH est une protéine de 32kDa codée par le gène *Pol*. Elle est constituée de trois domaines fonctionnels susceptibles d'être clivés par protéolyse [73] : le domaine N-terminal, le domaine catalytique (ou coré) et le domaine C-terminal. L'intégrase joue plusieurs rôles [74-76]. L'intégrase est essentielle à l'initiation de la transcription inverse ; cette fonction serait assurée par interaction spécifique entre l'intégrase et les autres composants du complexe d'initiation de la reverse transcription. L'intégrase est également impliquée dans le transport nucléaire du complexe de pré-intégration via un mécanisme qui implique le facteur cellulaire LEDGF/p75 [73, 77]. L'association de l'intégrase à l'ADNc est nécessaire au transport nucléaire du PIC. L'intégrase catalyse enfin la réaction d'intégration dans le génome hôte [78]. Cette réaction d'intégration (figure 8) débute par un clivage des extrémités 3' U3 LTR et 3' U5 LTR de l'ADN viral (3' end processing). Chaque LTR possède lui-même à ces extrémités, un motif inversé répété hautement conservé, d'environ 20 pb, qui est reconnu spécifiquement par l'intégrase lors de cette première étape. Ainsi à chaque extrémité 3' de l'ADN viral, un di nucléotide est clivé, provoquant l'exposition d'un groupe hydroxyle rentrant au niveau du di nucléotide CA adjacent, parfaitement conservé. Les extrémités rentrantes 3' OH de l'ADN viral sont insérées dans l'ADN hôte, entraînant, dans un même temps réactionnel, le clivage de la séquence cible d'intégration (réaction de d'échange de brins). Cette intégration, largement non spécifique, se fait au niveau de sites séparés de 5pb sur chacun des brins, ce qui entraîne donc la formation d'un trou (ou gap).

Pour finir, le di nucléotide sortant en 5' de l'ADN viral est enlevés et les mécanismes de réparation cellulaire comblent ensuite ce gap et créent des répétitions directes de la séquence-cible. Divers cofacteurs cellulaires interviennent pour réguler l'activité de l'intégrase tel que les protéines High-mobility group I(Y) (Hmg I(Y)), Barrier to Autointegration Factor (BAF) et p75.

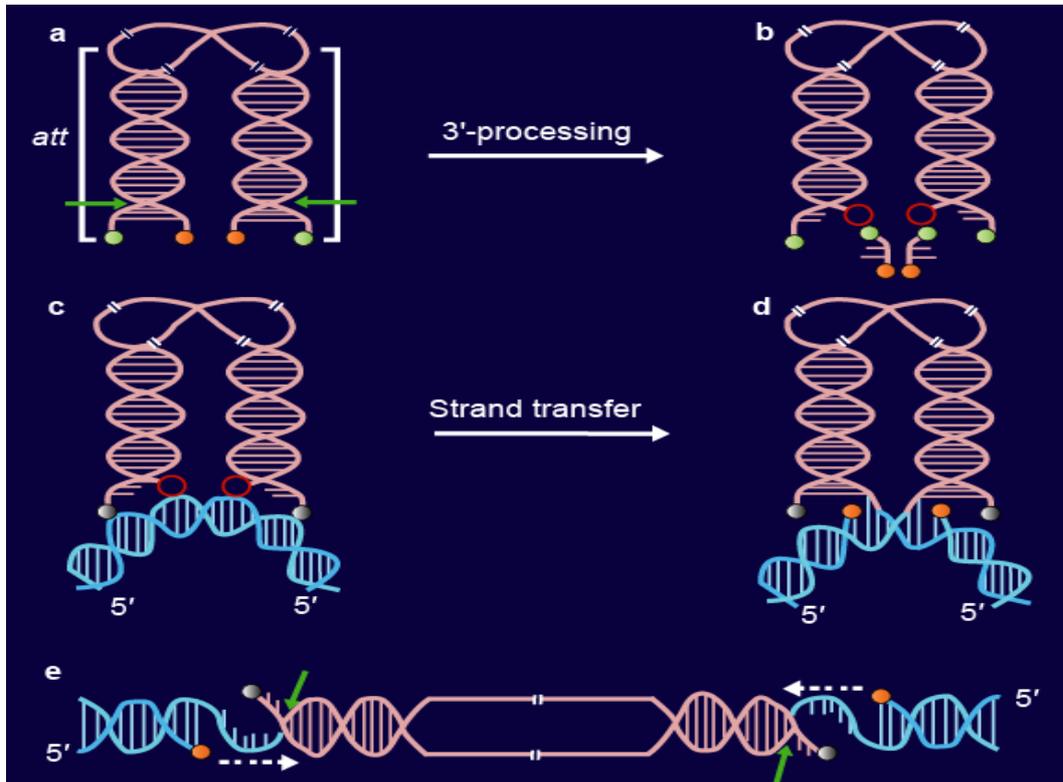


Figure 9 : Rôle de l'intégrase au cours de la réplication virale du VIH. Activité 3'processing, intégration de l'ADN viral dans l'ADN nucléaire et réparation des gaps [67, 79]

3.5.5.2 Les inhibiteurs de l'intégrase (Raltegravir et Elvitegravir)

Les inhibiteurs de l'intégrase constituent une nouvelle classe d'agents antirétroviraux qui bloquent l'activité de l'intégrase du VIH [80]. Les inhibiteurs de l'intégrase sont actifs sur les virus résistants aux inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI), aux inhibiteurs non nucléotidiques de la transcriptase inverse (INNTI), aux inhibiteurs de la protéase (IP) et aux inhibiteurs d'entrée [81]. Plusieurs classes d'inhibiteurs agissant sur l'activité 3'processing dans le cytoplasme [82, 83], ou l'activité de transfert de brin dans le noyau [84-86] ont été décrites. Parmi ces deux classes d'inhibiteurs capables de bloquer la réplication du VIH en culture cellulaire [82, 85], seule la seconde classe possède une activité antirétrovirale *in vivo* [87-89]. Le raltegravir (MK0518) et l'elvitegravir (JTK303) sont membres de cette seconde classe d'inhibiteurs du VIH-1 qui agit sur l'activité de transfert de

brin du VIH. Ces inhibiteurs d'intégrase constituent une nouvelle classe d'antirétroviraux en cours de développement. Cette étape d'intégration est fondamentale pour le maintien et la stabilité du génome viral, ainsi que pour une expression optimale des gènes viraux. Le raltegravir est la seule molécule actuellement sur le marché (approuvée par la FDA en Octobre 2007), actif à des concentrations nano molaires (CI50=10nM). La sélectivité de cette molécule vis-à-vis du VIH est environ 1000 fois supérieure à celle d'autres phosphotransférases comme la RNase H du VIH-1 et les ADN polymérases humaines. Le raltegravir est métabolisé par le système de glycuronidation hépatique ; il interfère peu avec le complexe enzymatique du cytochrome P-450, ni avec celui de l'uridine di phosphate glycuronosy-transférase-1A1(UGT1A1). Dans les études cliniques, les évènements indésirables restent minimes (nausée, diarrhée, fatigue et céphalée) après 96 semaines de traitement. Aucune toxicité particulière ni de tératogénicité en toxicologie animale n'ont été rapportés [90]. Ces essais confirment également la bonne efficacité du raltegravir.

Tableau 4 : Molécules antirétrovirales disponibles au Mali.

1	Abacavir	ABC	300mg comprimé, Boite/60
2	Didanosine	DDI	100mg comprimé, Boite/60
			150mg comprimé, Boite/60
			250mg gélule, Boite/30
			400mg gélule, Boite/30
			50mg comprimé, Boite/60
3	Efavirenz	EFV	600mg comprimé, Boite/30
4	Indinavir	IDV	400mg gélule, Boite/180
			400mg gélule, Boite/60
5	Lamivudine	3TC	10mg/ml solution Flacon/240ml
			150mg comprimé, Boite/60
			300mg comprimé, Boite/30
6	Lamivudine + Zidovudine + Abacavir	(3TC + AZT +ABC)	(150+300+300) mg comprimé, Boite/60
7	Lamivudine + Stavudine + Névirapine	(3TC + D4T + NVP)	Baby (30+6+50) mg comprimé, Boite/60
			Junior (60+12+100) mg comprimé, Boite/60
8	Lamivudine 150 + Stavudine 30 + Névirapine 200	(3TC + D4T + NVP)	(150 + 30 + 200) mg comprimé, Boite/60
9	Lopinavir + Ritonavir	(LPV + RTV)	(400mg + 100mg)/5ml Flacon/60ml
			(133,3 + 33,3) mg gélule Boite/90
10	Lopinavir / Ritonavir	LPV/r	(200 + 50) mg comprimé Boite/240
11	Névirapine	NVP	50mg/5ml solution Flacon/240ml

			200mg comprimé Boite/60
12	Ritonavir	RTV	100mg gélule, Boite/84
13	Saquinavir	SQV	200mg, Boite/270
14	Stavudine	D4T	1mg/ml Poudre suspension Flacon/200mg
			30mg Gélule, Boite/60
			15mg Gélule, Boite/60
			20mg Gélule, Boite/60
15	Ténofovir	TDF	300mg comprimé Boite/30
16	Ténofovir + Emtricitabine	(TDF + FTC)	(300 + 200) mg comprimé, Boite/60
17	Ténofovir + Emtricitabine + Efavirenz	(TDF + FTC + EFV)	(300 + 200 + 600) mg comprimé, Boite/60
18	Zidovudine	AZT	100mg/10ml solution Flacon/200ml
			200mg/20ml Injectable Boite/5ampoule
			300mg comprimé Boite/60
19	Zidovudine + Lamivudine	AZT + 3TC	(300 + 150) mg, Boite/60
21	Raltégravir		
22	Darunavir		
23	Etravirine⁹		

Tableau 2 : Médicaments antirétroviraux utilisés en thérapie au Mali [65]

3.5.6. Effets secondaires

Les inhibiteurs de protéase sont connus pour différents effets indésirables. Ils peuvent être responsables de *lipodystrophie* se manifestant par une redistribution de la masse grasse corporelle avec accumulation de la graisse sous les abdominaux, au niveau du visage (bajoues), de la poitrine et de la nuque, et associée à une réduction de la masse grasseuse au niveau des membres. Ils peuvent aussi causer des *anomalies du métabolisme glucidolipidique* (hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie, hyperglycémie et apparition ou aggravation d'un diabète). Des *troubles musculaires* (myalgie, rhabdomyolyse...) peuvent apparaître également et les *troubles gastro-intestinaux* sont relativement fréquents (nausées, diarrhée, flatulence, vomissement, douleur abdominale...). Le saquinavir en particulier peut être responsable de neuropathies périphériques, de paresthésie ou de prurit. Le ritonavir ajoute en outre un risque de pancréatite.

Les inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse ont pour effets indésirables communs les *nausées et vomissements*, ainsi qu'une *toxicité mitochondriale* pouvant mener à une acidose lactique. On rapporte jusqu'à 8% de cas d'hypersensibilité suite à l'utilisation d'abacavir. Les symptômes incluront fièvre, malaise, rash, intolérance gastro-intestinale. Le traitement devra alors être arrêté, et il ne sera pas réintroduit pour éviter au patient un risque de reprise ou d'aggravation des symptômes. Ce syndrome d'hypersensibilité à l'abacavir est lié à la présence d'un allèle HLA particulier (B*5701), qui peut être recherché chez le patient avant d'entreprendre le traitement.

Il est donc essentiel de prendre le temps d'informer le patient de ces potentiels effets secondaires sans l'alarmer et de le renseigner sur les solutions possibles pour les contrer. L'objectif étant que son traitement soit aussi supportable que possible mais aussi que les effets secondaires rencontrés ne soient pas un obstacle à la poursuite de celui-ci.

4- Méthodologie

4.1. Cadre et lieu de l'étude

Notre étude s'est déroulée au Centre d'Ecoute, de Soins, d'Animation et de Conseil (CESAC) de Bamako.

C'est l'un des plus grands centres de prise en charge des personnes vivant avec le VIH au Mali. Il utilise un système de recueil d'informations de routine informatisé depuis 2005, au moyen d'un logiciel de suivi.

Créé en septembre 1996 grâce au soutien financier de la coopération française en collaboration avec le ministère de la santé ; des personnes âgées et de la solidarité de l'époque, le CESAC est une structure communautaire de prise en charge globale des personnes infectées par le VIH/Sida qui appartient à ARCAD/Sida qui en assure la gestion.

➤ **Les objectifs du CESAC :**

- Promouvoir une prise en charge de qualité dans le respect de l'éthique et des droits des personnes ;
- Faciliter l'accès au conseil et aux soins :
- En offrant aux personnes et aux familles infectées et affectées par le VIH/SIDA un lieu d'accueil, de rencontre, d'orientation, d'information de soutien psychosociale,
- En servant de lieu de prélèvements pour le dépistage volontaire et d'observation journalière pour les PVVIH,
- permettre aux intervenants du domaine de disposer d'un espace de rencontre, d'échange, d'informations et de formations ;
- Améliorer la qualité de vie et de bien être des PVVIH : offrir aux PVVIH une prise en charge globale en milieu extrahospitalier (accompagnement, soins à domicile...).

➤ **Situation Géographique du CESAC :**

Le CESAC est situé au centre commercial de Bamako dans les locaux alloués par le Ministère de la santé. Il est situé dans la rue Archinard dans la même enceinte du service social du District, contigu au Centre d'Accueil et d'Orientation des Enfants (CAOE) et à l'Est du Ministère de l'administration territoriale et des collectivités locales.

➤ **Equipement et logistique :**

Le local du CESAC est constitué de quatre bâtiments comprenant au total 20 pièces dont :

- ✓ Une salle d'accueil,
- ✓ Une salle de documentation faisant aussi fonction de salle d'attente,
- ✓ Une salle de soins et de prélèvement avec une salle d'observation du jour contiguë (4 lits),
- ✓ Quatre bureaux pour les consultations médicales et conseils,
- ✓ Trois bureaux pour le service social,
- ✓ Une salle de pharmacie avec une salle de dispensation et un magasin de stock contigus,
- ✓ Une salle d'analyses biologiques,
- ✓ Une salle pour les archives,
- ✓ Une salle pour les opérateurs de saisie,
- ✓ Deux sanitaires et un magasin.
- ✓

➤ **Le personnel :**

Le personnel est pluridisciplinaire et est placé sous la responsabilité du médecin directeur du centre (Coordonateur).

Il est constitué d'une équipe permanente composée de 31 personnes :

- Quatre médecins dont le Directeur, un responsable des activités techniques et deux médecins d'appui ;
- Deux pharmaciens et un auxiliaire
- Un Biologiste et un technicien de laboratoire ;
- Trois assistants sociaux (technicien de développement communautaire) ;
- Un infirmier d'Etat et deux infirmiers du premier cycle ;
- Un secrétaire ;
- Quatre conseillers psycho-sociaux ;
- Quatre opérateurs de saisie ;
- Un archiviste ;
- Un chauffeur ;
- Trois techniciens de surface ;
- Deux gardiens.

➤ **L'équipe mobile est composée de :**

- ❖ D'un médecin et de deux infirmiers pour les consultations et les soins à domicile ;
- ❖ Des animateurs PVVIH pour l'auto support.
- ❖ Organisation et fonctionnement du CESAC :

Depuis 2001, le CESAC a été retenu comme l'un des trois centres accrédités pour la prise en charge des patients VIH positif dans le cadre de l'IMAARV.

La prise en charge au CESAC offre les services de conseil de dépistage, de traitement des IO, du traitement ARV ainsi que d'accompagnement psychosocial. Tous ces services sont offerts en ambulatoires sans hospitalisation au long court.

Le CESAC est composé de différentes unités qui sont présentes selon la chronologie type d'une prise en charge et de suivi d'une consultation. Elles sont distinctes et complémentaires. Chaque membre de l'équipe a une fonction précise au sein des unités. Les autres unités sont : conseil/dépistage, consultation médicale ; pharmacie communautaire/biologie ; assistance sociale ; infirmerie.

La prise en charge commence à l'unité d'accueil, qui a pour rôle d'accueillir et d'organiser le circuit des visiteurs à l'intérieur du CESAC selon le motif de la visite. La majorité des dépistages qui y sont effectués, le sont à partir des signaux alarmants pouvant être envoyés par la symptomatologie clinique des patients (suspicion clinique). Viennent ensuite les dépistages effectués sur initiative personnelle et volontaire; et enfin une faible proportion résulte des dépistages ayant pour cause la PTME, le don de sang et les AES.

Une fois dépisté à l'unité biologie, les patients positifs sont envoyés à l'unité médicale où, en fonction de leur statut immunologique, ils sont ou non inclus dans la file active. Le suivi de ces patients est selon leur consultation clinique, d'abord mensuel, puis bimensuel. Lors de ces suivis le point sur l'observance et la tolérance aux traitements est fait. C'est à l'occasion de ces suivis que le traitement pour les mois à venir est délivré. La date du prochain rendez-vous est déterminée à chaque visite. Les sujets inclus dans le programme et qui ne sont toujours pas présentés au centre six mois après la date de leur dernière visite sont considérés comme perdus de vue.

4-2 Type et période d'étude :

IL s'agissait d'une étude rétro prospective sur une durée de 4 ans allant du 1^{er} janvier 2006 au 31 décembre 2010.

-population d'étude : les patients infectés par le VIH sous ARV

-Echantillonnage : personne vivant avec le virus de l'immunodéficience humain (PV VIH) VIH-2 sous ARV

4-2-1 Critères d'inclusion :

Cas : les patients âgés de 18 et plus infectés par le VIH-2 sous traitement ARV de 1^{ème} ligne de traitement dont le régime thérapeutique est 2 INTI et 1 IP au moins pendant 6 mois de traitement.

Témoin : les patients VIH-1 de même âge sous ARV avec 2 INTI et 1 IP suivis au moins pendant 6 mois de traitement.

4-2-2 Critères d'évaluation

L'évaluation de la réponse au traitement a été faite sur la base de critères cliniques (poids, apparition des infections opportunistes) et immunologiques (numération des lymphocytes CD4 tous les six mois). L'évaluation de la charge virale plasmatique VIH-2 n'est pas pratiquée en routine à Bamako.

3-2-3 Saisie et analyse des données

Les données ont été saisies et analysées sur logiciel Epi info, version 3.5.3 (CDC-OMS). les comparaisons de pourcentage ont été réalisées grâce au test du Student, Khi2 avec une valeur inférieure à 0.05 considérée comme statistiquement significative .

4-2-4 Aspects éthiques :

Une autorisation a été demandée à la direction du CESAC de Bamako et acceptée par le Directeur Général.

Le numéro d'anonymat a été choisi attribué à chaque dossier pour garantir la confidentialité.

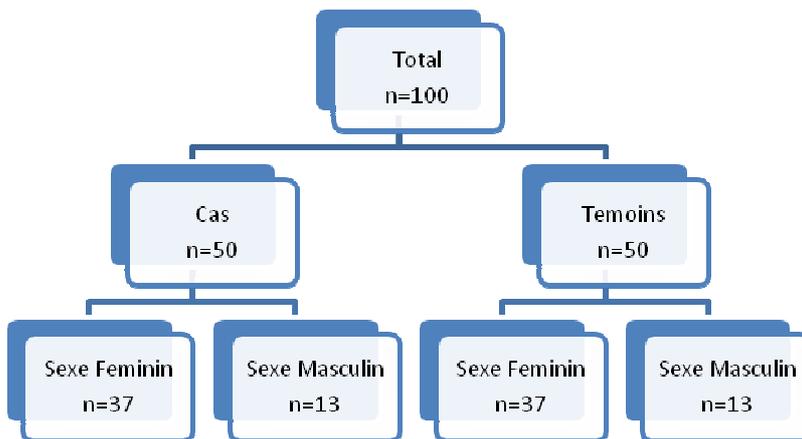
4-5 Diagramme de Gantt

	Juillet 2010- Novembr e 2011	Novembr e – décembre 2011	Décembre2011 - Mars 2012	Septembre -Octobre 2013	Novembr e 2013	Mai 201 4
Recherches bibliographique s du protocole	XX					
Elaboration du protocole		XX				
Collecte des données			XX			
Analyse des données et rédaction				XX		
Correction du document par le codirecteur et le directeur					XX	
Correction des Membres du jury						XX
Soutenance						XX

Résultats

L'étude a porté sur 100 personnes malades répertoriées durant la période de 4 ans (2006 à 2010)

Diagramme de flux :



Le sexe féminin a été plus infecté avec 37 cas et un sexe ratio de 3,5 dans notre étude

Tableau I : Répartition des patients selon l'âge

Tranche d'âge	Patients	
	Cas N(%)	Témoins N(%)
18- 30 ans	8 (16%)	22(44%)
31-42 ans	16 (32%)	15(30%)
Supérieur à 43 ans	26 (52%)	13(26%)
Total	50(100%)	50(100%)

La majorité des patients était âgée de 31 ans et plus soit 52% P=0,05

Tableau II : Répartition des patients selon le stade clinique de l'OMS à l'inclusion

	Patients	
	Cas N (%)	Témoins N(%)
Stade I	4 (8%)	4(8%)
Stade II	22 (44%)	23(46%)
Stade III	24 (48%)	21(42%)
Stade IV	0%	2(4%)
Total	50(100%)	50(100%)

Les patients au Stade II et au stade III de l'OMS représentaient respectivement 46% des témoins et 48% des cas P=0,528

Tableau III : Répartition des patients selon le taux de CD4 à l'inclusion M0

	Patients	
	Cas N(%)	Témoins N(%)
< 350	47(94%)	36(72%)
≥350	3(6%)	14(28%)
Total	50(100%)	50(100%)

Le taux de CD4 à l'inclusion était inférieur à 350 /mm³ 94% des cas et de 72% des témoins P=0,007

Tableau IV : Répartition des patients selon les schémas thérapeutiques

Schémas thérapeutiques	Patients		Total
	Cas	Témoins	
3TC+D4T+IDV/r	13	10	23
3TC+D4T+IDV/r	25(50%)	22(44%)	47
3TC+D4T+LPV/r	5	5	10
3TC+TDF+IDV/r	2	0	2
3TC+TDF+LPV/r	1	3	4
3TC+ZDV+LPV /r	5	6	11
Total	50	50	100

L'association : 3TC+D4T+IDV/r a été l'association thérapeutique la plus utilisée chez nos cas et nos témoins.

Tableau V : Répartition des patients selon le taux de CD4 à M6

	Patients	
	Cas N : 26	Témoins N : 32
≤350	18(69%)	11(35%)
>350	8(31%)	21(65%)

Au cours du suivi M6, 69% des cas avaient un taux de CD4 inférieur ou égal à 350/mm³ et 65% des témoins avaient un taux de CD4 supérieur 350/mm³ P=0,017

Tableau VI: Répartition des Patients selon le taux de CD4 à M12

	Patients	
	Cas N : 20	Témoins N : 23
≤350	12(60%)	9(40%)
>350	8(40%)	14(60%)

A M12 12 des cas soit 60% avaient un taux de CD4 inférieur ou égal à 350/mm³ contre 14 des témoins soit 60% avaient un taux de CD4 à M12 supérieur à 350/mm³ **P=0,28**

Tableau VII : Répartition des patients selon la survenue d'effets indésirables cliniques à M6

Effets indésirables	Patients		Total
	Cas N(%)	Témoins N(%)	
Présence d'effets indésirables	29 (58%)	17 (34%)	46
Absence d'effets indésirables	21(42%)	33(66%)	54

On observait plus d'effets indésirables chez les malades que chez les témoins P=0,02

Tableau VIII :Répartition des patients selon la survenue des effets cliniques à M6

Effets cliniques	Nombres	Patients	
		Cas	Témoins
Diarrhée	10	8	2
Vomissement	5	3	2
Nausée	5	3	2
céphalée	4	2	2
Réactions Cutanée	4	2	2
Pâleur	3	1	2
Neuropathie	3	2	1
Vertiges	3	1	2
Douleurs articulaires	3	2	1
Dysphagie	2	1	1
Douleur Abdominal	1	1	0
Insomnie	1	1	0
Lipodystrophie	1	1	0
Colique néphrétique	1	1	0
Total	46	29	17

La diarrhée, vomissement , nausée et céphalée ont été les manifestations cliniques les plus fréquemment retrouvé chez nos patients cas aussi que chez les patients témoins

Tableau IX : Répartition des patients selon les effets indésirables cliniques à M12

Effets cliniques		Patients		Total
		Cas N(%)	Témoins N(%)	
Présence	d'effets indésirables	22(44%)	10(20%)	32
Absence	d'effets indésirables	28(56%)	40(80%)	68

On retrouve les effets indésirables cliniques à M12 chez 44% de cas contre seulement 20% des témoins P=0,01

Tableau X: Répartition des patients selon la survenue des Effets indésirables cliniques à M12

Effets cliniques	Nombres	Patients	
		Cas	Témoins
Diarrhées	5	4	1
Réactions cutanées	4	1	3
Nausée	4	4	0
Neuropathie	3	2	1
Anorexie	3	2	1
Céphalée	3	2	1
Dysphagie	2	1	1
Vertiges	2	0	2
Dysphagie	2	1	1
Pâleur	2	2	0
Vomissement	1	1	0
Insomnie	1	1	0
Douleurs articulaires	1	1	0
Colique néphrétique	1	1	0
Total	32	22	10

les effets indésirables cliniques les plus retrouvés à M12 sont la diarrhée, les réactions cutanées, les nausées, et les neuropathies aussi bien chez les patients cas et chez les témoins

Tableau XI : Répartition des patients selon les effets indésirables biologiques à M6

Effets biologiques	Patients	
	Cas N(%)	Témoins N(%)
Effets indésirables biologiques	20 (40%)	18 (36%)
Pas d'effets indésirables biologiques	30 (60%)	32 (64%)

Chez nos patients, 60% des cas contre 64% de témoins n'ont pas présenté des effets indésirables biologiques à M6 P=0,8

Tableau XII : Répartition des patients selon les effets indésirables Biologiques à M6

Effets Biologiques	Nombres	Patients	
		Cas	Témoins
Hypercréatinémie	4	3	1
Cytolyse hépatique	2	2	0
Amylasémie	3	2	1
hyperCholestérolémie	3	2	1
hyperglycémie	3	2	1
hypertriglycéridémie	5	3	2
anémie	10	4	6
Neutrophilie	1	0	1
Eosinophilie	1	0	1
Thrombopénie	4	1	3
leucopénie	3	1	1
Total	38	20	18

Les paramètres biologiques à M6 les retrouvés dont l'anémie, les hypertriglycéridémies, la hyper créatinémie et l'hyeprcholestérolémie chez les cas par contre l'anémie de nos témoins

Tableau XIII: Répartition des patients selon les effets indésirables biologiques à M12

Effets biologiques à M12	Patients	
	Cas N(%)	Témoins N(%)
Effets indésirables biologiques	10(20%)	8(16%)
Pas d'effets indésirables biologiques	40(80%)	42(84%)

A M12 20% des cas ont des effets indésirables biologiques contre 16% chez des témoins P=0,7

Tableau XIV : Répartition des Patients selon les effets indésirables Biologiques à M12

Effets Biologiques	Nombres	Patients	
		Cas	Témoins
Cholestérolémie	3	2	1
Amylasémie	3	1	2
Hyperglycémie	2	0	2
Anémie	2	1	1
hypercréatininémie	2	2	0
Thrombopénie	2	1	1
Cytolyse hépatique	2	1	1
hypertriglycéridémie	1	0	1
Neutrophiles	1	1	0
Eosinophilies	1	1	0
Total	18	10	8

A M12 ont retrouvé que le cholestérolémie et l'hypercréatininémie ont des paramètres biologiques plus fréquent chez nos cas par contre cholestérolémie, et l'amylasémie étaient plus marqués chez les témoins .

Tableau XV : Répartition des patients selon la survenue des infections opportunistes

Infections opportunistes	Patients		Total
	Cas	Témoins	
Pneumocystose	0	1	1
Toxoplasmose	0	3	3
Zona	4	7	11
Herpes	1	2	3
Candidoses	24	25	49
Microsporidiose	1	2	3
Isosporose	3	2	5
Cryptosporidiose	2	2	4
Cyclosporidiose	2	2	4
Total	38	48	86

Les candidoses et les parasitoses opportunistes étaient les infections les plus fréquentes chez nos cas et chez nos témoins. Cependant la pneumocystose et la toxoplasmose étaient absentes chez nos cas $P=0,4$

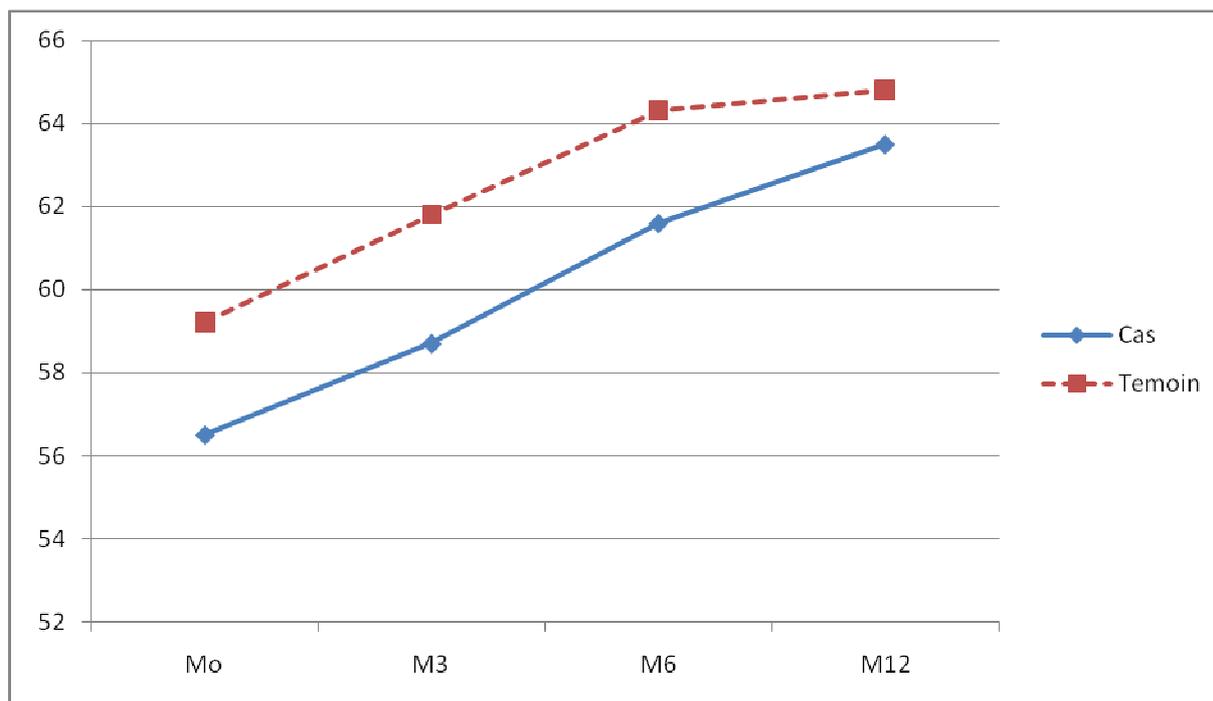


Figure 1 : L'évolution du poids au cours du traitement

On voit que le poids au cours du traitement évolue de manière progressive de M0 jusqu'à M12

Tableau XVI : Répartition des patients selon le devenir

	Patients		Total
	Cas N(%)	Témoins N(%)	
Patients Vivants	41(82%)	44(88%)	85
Patients Décèdes	9(18%)	6(12%)	15
Total	50(100%)	50(100%)	100

41 de nos cas soit 82% contre 44 des témoins soit 88% sont toujours suivis P=0,5

IV- COMMENTAIRES ET DISCUSSION

Notre étude a comporté des limites liées essentiellement à la complétude du dossier de suivi biologique (la Charge virale VIH-2 non disponible pour l'ensemble de nos patients). Dosage des CD4 n'es pas régulier.

1 –2 caractéristiques Sociodémographiques

Notre étude cas /témoin est constitué en majorité des femmes (74%) avec une moyenne d'âge de 42,5 ans pour les cas et 33,6 ans pour les témoins. Au moins 74% de nos cas étaient âgés de 43 ans et plus. Nos résultats sont superposées à ceux déjà rapportés au Mali [7, 91]. En revanche, en Europe les patients étaient plus âgés. Dans l'étude de Soriano et al.[92], L'âge moyen était de 45,9ans et celle de Monteiro-Grillo et al [107], il était de 43 ans. Nos résultats sont similaires à ceux de N'Dour et al [93].

La prédominance féminine peut s'expliquer par la fréquence de la transmission hétérosexuelle et la vulnérabilité des femmes sur le plan biologique avec une surface de contact plus étendue et un temps plus long. De même, la vulnérabilité socioéconomique des femmes les expose beaucoup plus au risque sexuel de transmission. La différence entre les pays du Nord et du Sud trouve deux explications :

D'une part la transmission hétérosexuelle prédominante au sud associée à la vulnérabilité féminine

D'autre part le rôle relativement élevé de l'homosexualité et l'usage de drogues par voies injectables au Nord dans la transmission de la maladie.

➤ Stades cliniques

Le stade III était plus représenté avec 48% pour le VIH-2 par contre pour le VIH-1 le stade II était majoritaire (46%). Nous avons trouvé 54,2% des patients VIH-2 au stade III et 53,3% au stade II pour le VIH-1. Ces résultats sont similaires à ceux de Diouf et al [94]. Le gain pondéral a été constant dans les groupes avec une différence non significative. Aucune différence significative n'a été notée à M3, M6, M12

Au cours du suivi, des infections opportunistes ont été trouvées chez 48 patients du groupe VIH-1 contre 38 du groupe VIH-2. La prévalence des effets indésirables liés au traitement était comparable dans les deux groupes. Cependant, tous les cas de lipodystrophie clinique sont survenus chez les patients infectés par le VIH-1. La létalité sous traitement a été

supérieure dans le groupe VIH-2, avec cependant une différence non significative ($P = 0,5$). Ces résultats sont similaires à ceux de NDour et al. Au Sénégal [93]. Gain pondérale non significative

➤ **Efficacité thérapeutique**

La majorité des patients était traitée à base de combinaisons contenant 2 INTI associés à 1 IP. On observe une augmentation du taux de CD4 comparable aux résultats obtenus chez les patients infectés par le VIH-1. Le taux de patients sous deux nucléotidiques et un inhibiteur de protéase type lopinavir était faible dans notre série cependant une étude effectuée à Paris décrit une bonne réponse clinique chez les patients VIH-2[95].

Sur le plan de l'efficacité, le traitement s'est traduit par un gain pondéral et une augmentation régulière du taux de CD4, comparables aux résultats obtenus chez les patients infectés par le VIH-1. Cette efficacité a été retrouvée par tous les auteurs ayant utilisé une association comprenant de l'indinavir [9, 10]. En revanche, les schémas à base de nelfinavir ou d'amprénavir de même que les associations de trois analogues nucléotidiques de la transcriptase inverse n'ont pas fait la preuve de leur efficacité. Quant aux associations à base de Saquinavir-Ritonavir, elles ont donné des résultats contradictoires en fonction des études [8, 96, 97]. La baisse de sensibilité vis-à-vis de certains inhibiteurs de protéase, associée à une prévalence beaucoup plus élevée des mutations conférant une multi résistance aux analogues nucléotidiques de la transcriptase inverse par rapport au VIH-1 [8, 98], complique la prise en charge de l'infection par le VIH-2 et des doubles infections, vu le choix très restreint en matière d'antirétroviraux, notamment d'inhibiteurs de protéase[93, 98]. C'est-à-dire la nécessité de rendre disponible dans les pays les plus touchés, les molécules dont l'efficacité sur le VIH-2 est constante et prouvée, comme l'Indinavir, l'association Lopinavir-ritonavir, mais aussi le Tenofovir. Plusieurs études in vitro sur des isolats du VIH-2 ont suggéré que l'Indinavir, le Saquinavir, le Lopinavir et le Darunavir et le Tipranavir peut exercer une activité complète contre le VIH-2 type sauvage [40-42, 45]. Bercoff et al [7]] avait décrit une efficacité possible avec les inhibiteurs de l'intégrase du VIH-2

➤ **Efficacité clinique**

La prévalence des infections opportunistes survenues en cours de traitement était comparable entre les deux groupes (VIH-2 (63,1%) contre 52% VIH-1). Cependant nous avons rencontré plus d'infections opportunistes avec le VIH-1 par rapport au VIH-2, cela pourrait s'expliquer par la durée d'exposition aux antirétroviraux plus importante dans ce groupe. La candidose (63,1%) a été prédominante dans les infections opportunistes digestives. Les autres

pathologies étaient rares avec une fréquence inférieure à 20% : faute d'exploration du fait des moyens diagnostiques limités.

Barabé et al.[99] Avait fait la même constatation : il n'avait retrouvé aucun cas de sarcome de kaposi, ni cryptococcose, ni de lymphome cérébral. Les résultats de Ndour et al.[93] Concordent avec les nôtres. Les études faites en Côte d'Ivoire [100, 101] [108] montraient que la tuberculose (14,3%), l'isosporose (2,8%), y étaient plus rare, mais ces malades étaient moins immunodéprimés que ceux inclus dans notre travail. En revanche, la toxoplasmose cérébrale, la cryptococcose neuroméningée y étaient plus fréquentes. Cela peut s'expliquer par un recours plus fréquent au scanner dans le travail d'Eholie et al[100] voire à l'autopsie chirurgicale dans celui de Rolfe et al[101]. La cryptosporidiose et l'isosporose intestinales étaient plus fréquentes dans les séries de Clavel et al.[102], Dieng et al.[103] et Lebbad et al.[104]. Ce qui est logique car ils avaient systématiquement recherché ces parasites chez une totalité de malades diarrhéiques.

➤ **Efficacité biologiques**

Cette étude cas/témoins a concerné 50 cas de VIH-2 sous trithérapie antirétrovirale au CESAC apparié à 50 témoins VIH-1.

Les effets indésirables biologiques associant les troubles lipidiques ont été observés chez un nombre croissant de patients et ces anomalies sont plus importantes si l'infection est ancienne mais la physiopathologie reste complexe et discutée. Il n'y a pas de différence significative entre les cas et les témoins (concernant le taux d'hémoglobine, les triglycérides et le cholestérol total) $P=0,5$ à M6 et M12. Par contre les témoins avaient un taux anormal d'amylase et de la glycémie. Ces résultats sont similaires à ceux de Diouf et al.[94]. Cependant la biologie demeure un problème réel dans nos pays.

➤ **Effets indésirables du Traitements ARV**

Effets indésirables

Des effets indésirables cliniques, principalement des troubles digestifs ont été signalés au cours du traitement antirétroviral. On a noté 58% des effets indésirables chez les patients VIH-2 contre seulement 34% des patients VIH-1 qui ont manifestés des effets indésirables à M6. Il s'agissait essentiellement des diarrhées, des nausées et des vomissements aussi bien chez les patients VIH-2 que les patients VIH-1 à M6.

Cependant, ces effets indésirables cliniques persistent à M12 chez 44% des patients VIH-2 contre seulement 20% des patients VIH-1. Il s'agissait essentiellement des diarrhées et des nausées chez les cas par contre ces effets indésirables cliniques étaient dominés par les réactions cutanées de type prurit et des vertiges chez les témoins.

Pronostic

Les infections opportunistes les plus létales étaient bactériennes dans notre série comme dans celle Barabe et al [99]. Dans tous les cas, comme la plupart des auteurs, on a retrouvé un taux de CD4 plus bas [8, 10, 92, 98, 105].

Sur le plan immunologique, on note une augmentation régulière mais non significative du taux de CD4 dans les deux groupes avec un gain moyen de 153 et 217 cellCD4 /mm³ respectivement pour les groupes VIH-2 et VIH-1 au TCD4 plus bas au douzième mois. Le gain en CD4 a été significativement plus important à M6 pour le VIH-1. Aucune différence n'a été notée à M12. Ces résultats sont similaires à ceux de Ndour et al. À Dakar [93]. On note 18% de décès chez nos cas contre 12% chez les témoins avec une différence non significative $P=0,5$. Ce résultat est similaire à ceux de Ndour et al à Dakar [93], Jallow et al en Gambie [98] et Ekouevi et al en Afrique de l'Ouest [106].

Conclusion

L'infection VIH-2 est une réalité au Mali. Le traitement ARV permet de diminuer la morbidité et la mortalité de l'infection par le VIH-2 en restaurant 2 INTI un nombre de lymphocytes CD4 supérieur à 500 cellules/mm³ en pratique cela est possible grâce à réduction maximale de la réplication virale (charge virale plasmatique inférieure à 50 copies /ml) qui permet la meilleure restauration immunitaire et limité au maximum le risque d'infections opportunistes et améliore la qualité de vie des patients.

Une amélioration de la symptomatologie dans les 6 mois sous ARV et la restauration rapide de l'état général, témoignent l'efficacité et l'intérêt d'un traitement ARV, chez les patients immunodéprimés présentant les signe d'infections à VIH-2. Les ARV administrés sont tolérés malgré quelques patients ont présentés des effets indésirables de M6 à M12 (Diarrhée, de Neuropathie, de Céphalées de Vomissement).

RECOMMANDATIONS

Au terme de notre étude et au vu de nos résultats , nous formulons les recommandations suivantes ;

Aux autorités sanitaires et administratives

- Nous demandons à la cellule sectorielle de la santé du Mali de plaider auprès des bailleurs de fonds pour faciliter la charge virale chez les patients infectés par le VIH-2
- A cet effet, Nous sollicitons une meilleure politique de mise en place nutritionnelle pour les patients infectés par le VIH.

Aux partenaires techniques et financiers

Appuyer les laboratoires et les institutions de recherche par :

- la formation continue du personnel,
- la mise en place de contrôle interne et externe de qualité

Reference

1. Simon F, Matheron S, Tamalet C, Loussert-Ajaka I, Bartczak S, Pepin JM, Dhiver C, Gamba E, Elbim C, Gastaut JA, et al.: **Cellular and plasma viral load in patients infected with HIV-2.** *Aids* 1993, **7**:1411-1417.
2. Marlink R, Kanki P, Thior I, Travers K, Eisen G, Siby T, Traore I, Hsieh CC, Dia MC, Gueye EH, et al.: **Reduced rate of disease development after HIV-2 infection as compared to HIV-1.** *Science* 1994, **265**:1587-1590.
3. Peterson K, Jallow S, Rowland-Jones SL, de Silva TI: **Antiretroviral Therapy for HIV-2 Infection: Recommendations for Management in Low-Resource Settings.** *AIDS research and treatment* 2011, **2011**:463704.
4. Rubinek T, McMahon JB, Hizi A: **Inhibition of reverse transcriptase of human immunodeficiency virus type 1 and chimeric enzymes of human immunodeficiency viruses types 1 and 2 by two novel non-nucleoside inhibitors.** *FEBS letters* 1994, **350**:299-303.
5. Witvrouw M, Pannecouque C, Switzer WM, Folks TM, De Clercq E, Heneine W: **Susceptibility of HIV-2, SIV and SHIV to various anti-HIV-1 compounds: implications for treatment and postexposure prophylaxis.** *Antiviral therapy* 2004, **9**:57-65.
6. Peterson K, Ruelle J, Vekemans M, Siegal FP, Deayton JR, Colebunders R: **The role of raltegravir in the treatment of HIV-2 infections: evidence from a case series.** *Antiviral therapy* 2012, **17**:1097-1100.
7. Bercoff DP, Triqueneaux P, Lambert C, Oumar AA, Ternes AM, Dao S, Goubau P, Schmit JC, Ruelle J: **Polymorphisms of HIV-2 integrase and selection of resistance to raltegravir.** *Retrovirology* 2010, **7**:98.
8. Adje-Toure CA, Cheingsong R, Garcia-Lerma JG, Eholie S, Borget MY, Bouchez JM, Otten RA, Maurice C, Sassan-Morokro M, Ekpini RE, et al: **Antiretroviral therapy in HIV-2-infected patients: changes in plasma viral load, CD4+ cell counts, and drug resistance profiles of patients treated in Abidjan, Cote d'Ivoire.** *Aids* 2003, **17 Suppl 3**:S49-54.
9. Fung HB, Kirschenbaum HL, Hameed R: **Amprenavir: a new human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor.** *Clinical therapeutics* 2000, **22**:549-572.
10. Rodes B, Sheldon J, Toro C, Jimenez V, Alvarez MA, Soriano V: **Susceptibility to protease inhibitors in HIV-2 primary isolates from patients failing antiretroviral therapy.** *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2006, **57**:709-713.
11. ONUSIDA: **Le point sur l'épidémie du Sida.** In *Book Le point sur l'épidémie du Sida* (Editor ed. eds.). City: ONUSIDA; 2012.
12. Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, Dauguet C, Axler-Blin C, Vezinet-Brun F, Rouzioux C, et al: **Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS).** *Science* 1983, **220**:868-871.
13. Calvez V, GAUTHERET-DEJEAN A, Marcelin AG: **Virologie médicale et infection VIH.** In *Girard PM, Katlama C, Pialoux C. Volume 2.* Edited by Doin. Paris; 2011
14. Semaille C, Lot F: **Epidémiologie : situation actuelle et tendances** In *VIH. Volume 2.* Edited by DOIN. Paris: Girard PM, Katlama C, Pialoux G; 2011
15. Pichard E, Guindo A, Grossetete G, Fofana Y, Maiga YI, Koumare B, Traore S, Maiga M, Brun-Vezinet F, Rosenheim M: **[Human immunodeficiency virus (HIV) infection in Mali].** *Medecine tropicale : revue du Corps de sante colonial* 1988, **48**:345-349.

16. Samake S, Traoré SM, Ba S, Dembele E, Diop M, Mariko S: **Enquête Démographique de la Santé Mali**. In *Book Enquête Démographique de la Santé Mali* (Editor ed.^eds.), vol. V. pp. 410. City; 2012:410.
17. Tassie JM, Szumilin E, Calmy A, Goemaere E, Medecins Sans F: **Highly active antiretroviral therapy in resource-poor settings: the experience of Medecins Sans Frontieres**. *Aids* 2003, **17**:1995-1997.
18. Orrell C, Bangsberg DR, Badri M, Wood R: **Adherence is not a barrier to successful antiretroviral therapy in South Africa**. *Aids* 2003, **17**:1369-1375.
19. Laniece I, Ciss M, Desclaux A, Diop K, Mbodj F, Ndiaye B, Sylla O, Delaporte E, Ndoye I: **Adherence to HAART and its principal determinants in a cohort of Senegalese adults**. *Aids* 2003, **17 Suppl 3**:S103-108.
20. CSLS/MS: **Politique et protocoles de prise en charge antirétrovirale du VIH/Sida au Mali**. In *Book Politique et protocoles de prise en charge antirétrovirale du VIH/Sida au Mali* (Editor ed.^eds.), vol. 4. pp. 20. City; 2013:20.
21. Clavel F, Guetard D, Brun-Vezinet F, Chamaret S, Rey MA, Santos-Ferreira MO, Laurent AG, Dauguet C, Katlama C, Rouzioux C, et al.: **Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS**. *Science* 1986, **233**:343-346.
22. Coffin JM: **HIV viral dynamics**. *Aids* 1996, **10 Suppl 3**:S75-84.
23. A.J C: *Principles of molecular virology*. 1997.
24. Seelamgari A, Maddukuri A, Berro R, de la Fuente C, Kehn K, Deng L, Dadgar S, Bottazzi ME, Ghedin E, Pumfery A, Kashanchi F: **Role of viral regulatory and accessory proteins in HIV-1 replication**. *Frontiers in bioscience : a journal and virtual library* 2004, **9**:2388-2413.
25. Berry N, Jaffar S, Schim van der Loeff M, Ariyoshi K, Harding E, N'Gom PT, Dias F, Wilkins A, Ricard D, Aaby P, et al: **Low level viremia and high CD4% predict normal survival in a cohort of HIV type-2-infected villagers**. *AIDS research and human retroviruses* 2002, **18**:1167-1173.
26. Andersson S: **HIV-2 and the Immune Response**. *AIDS Reviews* 2001, **3**:11-23.
27. Berger EA, Doms RW, Fenyo EM, Korber BT, Littman DR, Moore JP, Sattentau QJ, Schuitemaker H, Sodroski J, Weiss RA: **A new classification for HIV-1**. *Nature* 1998, **391**:240.
28. Shi Y, Brandin E, Vincic E, Jansson M, Blaxhult A, Gyllensten K, Moberg L, Brostrom C, Fenyo EM, Albert J: **Evolution of human immunodeficiency virus type 2 coreceptor usage, autologous neutralization, envelope sequence and glycosylation**. *The Journal of general virology* 2005, **86**:3385-3396.
29. Schutten M, van Baalen CA, Guillon C, Huisman RC, Boers PH, Sintnicolaas K, Gruters RA, Osterhaus AD: **Macrophage tropism of human immunodeficiency virus type 1 facilitates in vivo escape from cytotoxic T-lymphocyte pressure**. *Journal of virology* 2001, **75**:2706-2709.
30. Ho SH, Tasca S, Shek L, Li A, Gettie A, Blanchard J, Boden D, Cheng-Mayer C: **Coreceptor switch in R5-tropic simian/human immunodeficiency virus-infected macaques**. *Journal of virology* 2007, **81**:8621-8633.
31. McKnight A, Dittmar MT, Moniz-Periera J, Ariyoshi K, Reeves JD, Hibbitts S, Whitby D, Aarons E, Proudfoot AE, Whittle H, Clapham PR: **A broad range of chemokine receptors are used by primary isolates of human immunodeficiency virus type 2 as coreceptors with CD4**. *Journal of virology* 1998, **72**:4065-4071.
32. Owen SM, Ellenberger D, Rayfield M, Wiktor S, Michel P, Grieco MH, Gao F, Hahn BH, Lal RB: **Genetically divergent strains of human immunodeficiency virus type 2 use multiple coreceptors for viral entry**. *Journal of virology* 1998, **72**:5425-5432.

33. Blaak H, Boers PH, Gruters RA, Schuitemaker H, van der Ende ME, Osterhaus AD: **CCR5, GPR15, and CXCR6 are major coreceptors of human immunodeficiency virus type 2 variants isolated from individuals with and without plasma viremia.** *Journal of virology* 2005, **79**:1686-1700.
34. Reeves JD, Hibbitts S, Simmons G, McKnight A, Azevedo-Pereira JM, Moniz-Pereira J, Clapham PR: **Primary human immunodeficiency virus type 2 (HIV-2) isolates infect CD4-negative cells via CCR5 and CXCR4: comparison with HIV-1 and simian immunodeficiency virus and relevance to cell tropism in vivo.** *Journal of virology* 1999, **73**:7795-7804.
35. Liu HY, Soda Y, Shimizu N, Haraguchi Y, Jinno A, Takeuchi Y, Hoshino H: **CD4-Dependent and CD4-independent utilization of coreceptors by human immunodeficiency viruses type 2 and simian immunodeficiency viruses.** *Virology* 2000, **278**:276-288.
36. Schramm B, Penn ML, Palacios EH, Grant RM, Kirchhoff F, Goldsmith MA: **Cytopathicity of human immunodeficiency virus type 2 (HIV-2) in human lymphoid tissue is coreceptor dependent and comparable to that of HIV-1.** *Journal of virology* 2000, **74**:9594-9600.
37. Soares R, Foxall R, Albuquerque A, Cortesao C, Garcia M, Victorino RM, Sousa AE: **Increased frequency of circulating CCR5+ CD4+ T cells in human immunodeficiency virus type 2 infection.** *Journal of virology* 2006, **80**:12425-12429.
38. Sandfort TG, Nel J, Rich E, Reddy V, Yi H: **HIV testing and self-reported HIV status in South African men who have sex with men: results from a community-based survey.** *Sexually transmitted infections* 2008, **84**:425-429.
39. Hawes SE, Sow PS, Stern JE, Critchlow CW, Gottlieb GS, Kiviat NB: **Lower levels of HIV-2 than HIV-1 in the female genital tract: correlates and longitudinal assessment of viral shedding.** *Aids* 2008, **22**:2517-2525.
40. Pichard E, Beytout J, Delmont J, Marchou B: *Malintrop Afrique : Manuel de maladies infectieuses pour l'Afrique* Paris: John Libbey Eurotext 2002.
41. Rouzioux C, Costagliola D, Burgard M, Blanche S, Mayaux MJ, Griscelli C, Valleron AJ: **Estimated timing of mother-to-child human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) transmission by use of a Markov model. The HIV Infection in Newborns French Collaborative Study Group.** *American journal of epidemiology* 1995, **142**:1330-1337.
42. Reeves JD, Doms RW: **Human immunodeficiency virus type 2.** *The Journal of general virology* 2002, **83**:1253-1265.
43. BECQUET R, DABIS F: **Prévention de la transmission mère-enfant du VIH en Afrique In VIH. Volume 2.** Edited by Girard PM KC, Pialoux G. Paris: DOIN; 2011
44. Nduati R, John G, Mbori-Ngacha D, Richardson B, Overbaugh J, Mwatha A, Ndinya-Achola J, Bwayo J, Onyango FE, Hughes J, Kreiss J: **Effect of breastfeeding and formula feeding on transmission of HIV-1: a randomized clinical trial.** *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2000, **283**:1167-1174.
45. Leroy V, Newell ML, Dabis F, Peckham C, Van de Perre P, Bulterys M, Kind C, Simonds RJ, Wiktor S, Msellati P: **International multicentre pooled analysis of late postnatal mother-to-child transmission of HIV-1 infection. Ghent International Working Group on Mother-to-Child Transmission of HIV.** *Lancet* 1998, **352**:597-600.
46. Mullins C, Eisen G, Popper S, Dieng Sarr A, Sankale JL, Berger JJ, Wright SB, Chang HR, Coste G, Cooley TP, et al: **Highly active antiretroviral therapy and viral**

- response in HIV type 2 infection.** *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2004, **38**:1771-1779.
47. Rowland-Jones SL, Whittle HC: **Out of Africa: what can we learn from HIV-2 about protective immunity to HIV-1?** *Nature immunology* 2007, **8**:329-331.
 48. MacNeil A, Sankale JL, Meloni ST, Sarr AD, Mboup S, Kanki P: **Long-term inpatient viral evolution during HIV-2 infection.** *The Journal of infectious diseases* 2007, **195**:726-733.
 49. Goff SP: **Genetic control of retrovirus susceptibility in mammalian cells.** *Annual review of genetics* 2004, **38**:61-85.
 50. Nielsen MH, Pedersen FS, Kjems J: **Molecular strategies to inhibit HIV-1 replication.** *Retrovirology* 2005, **2**:10.
 51. Weiss RA: **HIV receptors and cellular tropism.** *IUBMB life* 2002, **53**:201-205.
 52. Goodenow MM, Collman RG: **HIV-1 coreceptor preference is distinct from target cell tropism: a dual-parameter nomenclature to define viral phenotypes.** *Journal of leukocyte biology* 2006, **80**:965-972.
 53. Chang LJ, Chen CH, Urlacher V, Lee TZ: **Differential apoptosis effects of primate lentiviral Vpr and Vpx in mammalian cells.** *Journal of biomedical science* 2000, **7**:322-333.
 54. Flexner C: **HIV drug development: the next 25 years.** *Nature reviews Drug discovery* 2007, **6**:959-966.
 55. Pomerantz RJ, Horn DL: **Twenty years of therapy for HIV-1 infection.** *Nature medicine* 2003, **9**:867-873.
 56. Morgan D, Mahe C, Mayanja B, Okongo JM, Lubega R, Whitworth JA: **HIV-1 infection in rural Africa: is there a difference in median time to AIDS and survival compared with that in industrialized countries?** *Aids* 2002, **16**:597-603.
 57. De Clercq E: **HIV resistance to reverse transcriptase inhibitors.** *Biochemical pharmacology* 1994, **47**:155-169.
 58. Mellors JW, Rinaldo CR, Jr., Gupta P, White RM, Todd JA, Kingsley LA: **Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma.** *Science* 1996, **272**:1167-1170.
 59. O'Brien TR, Blattner WA, Waters D, Eyster E, Hilgartner MW, Cohen AR, Luban N, Hatzakis A, Aledort LM, Rosenberg PS, et al: **Serum HIV-1 RNA levels and time to development of AIDS in the Multicenter Hemophilia Cohort Study.** *JAMA : the journal of the American Medical Association* 1996, **276**:105-110.
 60. Sierra S, Kupfer B, Kaiser R: **Basics of the virology of HIV-1 and its replication.** *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology* 2005, **34**:233-244.
 61. Pohlmann S, Doms RW: **Evaluation of current approaches to inhibit HIV entry.** *Current drug targets Infectious disorders* 2002, **2**:9-16.
 62. Markowitz M, Nguyen BY, Gotuzzo E, Mendo F, Ratanasuwan W, Kovacs C, Prada G, Morales-Ramirez JO, Crumpacker CS, Isaacs RD, et al: **Rapid and durable antiretroviral effect of the HIV-1 Integrase inhibitor raltegravir as part of combination therapy in treatment-naive patients with HIV-1 infection: results of a 48-week controlled study.** *Journal of acquired immune deficiency syndromes* 2007, **46**:125-133.
 63. Palella FJ, Jr., Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, Aschman DJ, Holmberg SD: **Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators.** *The New England journal of medicine* 1998, **338**:853-860.

64. Sluis-Cremer N, Arion D, Parniak MA: **Molecular mechanisms of HIV-1 resistance to nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs).** *Cellular and molecular life sciences : CMLS* 2000, **57**:1408-1422.
65. De Clercq E: **Anti-HIV drugs: 25 compounds approved within 25 years after the discovery of HIV.** *International journal of antimicrobial agents* 2009, **33**:307-320.
66. Mewshaw JP, Myrick FT, Wakefield DA, Hooper BJ, Harris JL, McCreedy B, Borroto-Esoda K: **Dioxolane guanosine, the active form of the prodrug diaminopurine dioxolane, is a potent inhibitor of drug-resistant HIV-1 isolates from patients for whom standard nucleoside therapy fails.** *Journal of acquired immune deficiency syndromes* 2002, **29**:11-20.
67. Esnouf R, Ren J, Ross C, Jones Y, Stammers D, Stuart D: **Mechanism of inhibition of HIV-1 reverse transcriptase by non-nucleoside inhibitors.** *Nature structural biology* 1995, **2**:303-308.
68. Yeni P, Lamarca A, Berger D, Cimoch P, Lazzarin A, Salvato P, Smaill FM, Teofilo E, Madison SJ, Nichols WG, et al: **Antiviral activity and safety of aplaviroc, a CCR5 antagonist, in combination with lopinavir/ritonavir in HIV-infected, therapy-naive patients: results of the EPIC study (CCR100136).** *HIV medicine* 2009, **10**:116-124.
69. Trottier B, Walmsley S, Reynes J, Piliero P, O'Hearn M, Nelson M, Montaner J, Lazzarin A, Lalezari J, Katlama C, et al: **Safety of enfuvirtide in combination with an optimized background of antiretrovirals in treatment-experienced HIV-1-infected adults over 48 weeks.** *Journal of acquired immune deficiency syndromes* 2005, **40**:413-421.
70. Sierra-Madero J, Di Perri G, Wood R, Saag M, Frank I, Craig C, Burnside R, McCracken J, Pontani D, Goodrich J, et al: **Efficacy and safety of maraviroc versus efavirenz, both with zidovudine/lamivudine: 96-week results from the MERIT study.** *HIV clinical trials* 2010, **11**:125-132.
71. Cammack N: **The potential for HIV fusion inhibition.** *Current opinion in infectious diseases* 2001, **14**:13-16.
72. Engelman A, Englund G, Orenstein JM, Martin MA, Craigie R: **Multiple effects of mutations in human immunodeficiency virus type 1 integrase on viral replication.** *Journal of virology* 1995, **69**:2729-2736.
73. Ao Z, Fowke KR, Cohen EA, Yao X: **Contribution of the C-terminal tri-lysine regions of human immunodeficiency virus type 1 integrase for efficient reverse transcription and viral DNA nuclear import.** *Retrovirology* 2005, **2**:62.
74. Freed EO: **HIV-1 replication.** *Somatic cell and molecular genetics* 2001, **26**:13-33.
75. Wu X, Liu H, Xiao H, Conway JA, Hehl E, Kalpana GV, Prasad V, Kappes JC: **Human immunodeficiency virus type 1 integrase protein promotes reverse transcription through specific interactions with the nucleoprotein reverse transcription complex.** *Journal of virology* 1999, **73**:2126-2135.
76. Ikeda T, Nishitsuji H, Zhou X, Nara N, Ohashi T, Kannagi M, Masuda T: **Evaluation of the functional involvement of human immunodeficiency virus type 1 integrase in nuclear import of viral cDNA during acute infection.** *Journal of virology* 2004, **78**:11563-11573.
77. Engelman A, Cherepanov P: **The lentiviral integrase binding protein LEDGF/p75 and HIV-1 replication.** *PLoS pathogens* 2008, **4**:e1000046.
78. Hindmarsh P, Ridky T, Reeves R, Andrade M, Skalka AM, Leis J: **HMG protein family members stimulate human immunodeficiency virus type 1 and avian sarcoma virus concerted DNA integration in vitro.** *Journal of virology* 1999, **73**:2994-3003.

79. Pommier Y, Johnson AA, Marchand C: **Integrase inhibitors to treat HIV/AIDS.** *Nature reviews Drug discovery* 2005, **4**:236-248.
80. Lataillade M, Kozal MJ: **The hunt for HIV-1 integrase inhibitors.** *AIDS patient care and STDs* 2006, **20**:489-501.
81. Morlat P: **Prise en charge des personnes vivant avec le VIH. Recommandations du groupe d'experts.** In *Book Prise en charge des personnes vivant avec le VIH. Recommandations du groupe d'experts* (Editor ed.^eds.). pp. 476. City; 2013:476.
82. Bonnenfant S, Thomas CM, Vita C, Subra F, Deprez E, Zouhiri F, Desmaele D, D'Angelo J, Mouscadet JF, Leh H: **Styrylquinolines, integrase inhibitors acting prior to integration: a new mechanism of action for anti-integrase agents.** *Journal of virology* 2004, **78**:5728-5736.
83. Pannecouque C, Pluymers W, Van Maele B, Tetz V, Cherepanov P, De Clercq E, Witvrouw M, Debyser Z: **New class of HIV integrase inhibitors that block viral replication in cell culture.** *Current biology : CB* 2002, **12**:1169-1177.
84. Goldgur Y, Craigie R, Cohen GH, Fujiwara T, Yoshinaga T, Fujishita T, Sugimoto H, Endo T, Murai H, Davies DR: **Structure of the HIV-1 integrase catalytic domain complexed with an inhibitor: a platform for antiviral drug design.** *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1999, **96**:13040-13043.
85. Hazuda DJ, Felock P, Witmer M, Wolfe A, Stillmock K, Grobler JA, Espeseth A, Gabryelski L, Schleif W, Blau C, Miller MD: **Inhibitors of strand transfer that prevent integration and inhibit HIV-1 replication in cells.** *Science* 2000, **287**:646-650.
86. Zhuang L, Wai JS, Embrey MW, Fisher TE, Egbertson MS, Payne LS, Guare JP, Jr., Vacca JP, Hazuda DJ, Felock PJ, et al: **Design and synthesis of 8-hydroxy-[1,6]naphthyridines as novel inhibitors of HIV-1 integrase in vitro and in infected cells.** *Journal of medicinal chemistry* 2003, **46**:453-456.
87. DeJesus E, Berger D, Markowitz M, Cohen C, Hawkins T, Ruane P, Elion R, Farthing C, Zhong L, Cheng AK, et al: **Antiviral activity, pharmacokinetics, and dose response of the HIV-1 integrase inhibitor GS-9137 (JTK-303) in treatment-naive and treatment-experienced patients.** *Journal of acquired immune deficiency syndromes* 2006, **43**:1-5.
88. Markowitz M, Morales-Ramirez JO, Nguyen BY, Kovacs CM, Steigbigel RT, Cooper DA, Liporace R, Schwartz R, Isaacs R, Gilde LR, et al: **Antiretroviral activity, pharmacokinetics, and tolerability of MK-0518, a novel inhibitor of HIV-1 integrase, dosed as monotherapy for 10 days in treatment-naive HIV-1-infected individuals.** *Journal of acquired immune deficiency syndromes* 2006, **43**:509-515.
89. Sato M, Motomura T, Aramaki H, Matsuda T, Yamashita M, Ito Y, Kawakami H, Matsuzaki Y, Watanabe W, Yamataka K, et al: **Novel HIV-1 integrase inhibitors derived from quinolone antibiotics.** *Journal of medicinal chemistry* 2006, **49**:1506-1508.
90. Steigbigel RT, Cooper DA, Kumar PN, Eron JE, Schechter M, Markowitz M, Loutfy MR, Lennox JL, Gatell JM, Rockstroh JK, et al: **Raltegravir with optimized background therapy for resistant HIV-1 infection.** *The New England journal of medicine* 2008, **359**:339-354.
91. Oumar AA, Dao S, Lambert C, Traoré S, Katile D, Sidibé Y, Tulkens PM, Goubau P, Ruelle J: **Traitement du VIH-2 au Mali et Profil de résistance aux antirétroviraux.** In *Book Traitement du VIH-2 au Mali et Profil de résistance aux antirétroviraux* (Editor ed.^eds.). City; 2010.

92. Soriano V, Gomes P, Heneine W, Holguin A, Doruana M, Antunes R, Mansinho K, Switzer WM, Araujo C, Shanmugam V, et al: **Human immunodeficiency virus type 2 (HIV-2) in Portugal: clinical spectrum, circulating subtypes, virus isolation, and plasma viral load.** *Journal of medical virology* 2000, **61**:111-116.
93. Ndour CT, Batista G, Manga NM, Gueye NF, Badiane NM, Fortez L, Sow PS: **[Efficacy and tolerance of antiretroviral therapy in HIV-2 infected patients in Dakar: preliminary study].** *Medecine et maladies infectieuses* 2006, **36**:111-114.
94. Diouf A, Seydi M, Diop BM, Soumare M, Ndour CT, Manga NM, Dia Badiane NM, Diop SA, Sow PS: **[Epidemiological and clinical features of HIV-2 infection in Dakar].** *Medecine et maladies infectieuses* 2007, **37**:584-589.
95. Benard A, Damond F, Campa P, Peytavin G, Descamps D, Lascoux-Combes C, Taieb A, Simon F, Autran B, Brun-Vezinet F, et al: **Good response to lopinavir/ritonavir-containing antiretroviral regimens in antiretroviral-naive HIV-2-infected patients.** *Aids* 2009, **23**:1171-1173.
96. Laurent C, Diakhate N, Gueye NF, Toure MA, Sow PS, Faye MA, Gueye M, Laniece I, Toure Kane C, Liegeois F, et al: **The Senegalese government's highly active antiretroviral therapy initiative: an 18-month follow-up study.** *Aids* 2002, **16**:1363-1370.
97. Smith NA, Shaw T, Berry N, Vella C, Okorafor L, Taylor D, Ainsworth J, Choudhury A, Daniels RS, El-Gadi S, et al: **Antiretroviral therapy for HIV-2 infected patients.** *The Journal of infection* 2001, **42**:126-133.
98. Jallow S, Alabi A, Sarge-Njie R, Peterson K, Whittle H, Corrah T, Jaye A, Cotten M, Vanham G, McConkey SJ, et al: **Virological response to highly active antiretroviral therapy in patients infected with human immunodeficiency virus type 2 (HIV-2) and in patients dually infected with HIV-1 and HIV-2 in the Gambia and emergence of drug-resistant variants.** *Journal of clinical microbiology* 2009, **47**:2200-2208.
99. Barabe P, Digoutte JP, Tristan JF, Peghini M, Griffet P, Jean P, Seignot P, Sarthou JL, Leguenno B, Berlioz C, et al.: **[Human immunodeficiency virus infections (HIV-1 and HIV-2) in Dakar. Epidemiologic and clinical aspects].** *Medecine tropicale : revue du Corps de sante colonial* 1988, **48**:337-344.
100. Eholie SP, Ehui E, Aoussi E, Kakou A, Assemien PA, Bissagnene E, Kadio A: **[Epidemiologic and clinical features of HIV-2 infection in Abidjan, Ivory Coast].** *Medecine tropicale : revue du Corps de sante colonial* 1998, **58**:204-205.
101. Rolfe M: **HIV-2 and its neurological manifestations.** *South African medical journal = Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde* 1994, **84**:503-505.
102. Clavel F, Mansinho K, Chamaret S, Guetard D, Favier V, Nina J, Santos-Ferreira MO, Champalimaud JL, Montagnier L: **Human immunodeficiency virus type 2 infection associated with AIDS in West Africa.** *The New England journal of medicine* 1987, **316**:1180-1185.
103. Dieng T, Ndir O, Diallo S, Coll-Seck AM, Dieng Y: **[Prevalence of Cryptosporidium sp and Isospora belli in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) in Dakar (Senegal)].** *Dakar medical* 1994, **39**:121-124.
104. Lebbad M, Norrgren H, Naucler A, Dias F, Andersson S, Linder E: **Intestinal parasites in HIV-2 associated AIDS cases with chronic diarrhoea in Guinea-Bissau.** *Acta tropica* 2001, **80**:45-49.
105. Jallow S, Kaye S, Alabi A, Aveika A, Sarge-Njie R, Sabally S, Corrah T, Whittle H, Vanham G, Rowland-Jones S, et al: **Virological and immunological response to**

- Combivir and emergence of drug resistance mutations in a cohort of HIV-2 patients in The Gambia.** *Aids* 2006, **20**:1455-1458.
106. Ekouevi DK, Balestre E, Coffie PA, Minta D, Messou E, Sawadogo A, Minga A, Sow PS, Bissagnene E, Eholie SP, et al: **Characteristics of HIV-2 and HIV-1/HIV-2 Dually Seropositive Adults in West Africa Presenting for Care and Antiretroviral Therapy: The IeDEA-West Africa HIV-2 Cohort Study.** *PloS one* 2013, **8**:e66135.

Fiche d'enquête

Numéro :

Patient : ______ 1 : cas ______ 2 : témoins (VIH-1 sous IP)

Sexe : ______ 1 : masculin ______ 2 : féminin

Age (ans) : ______

Délai de suivi sous traitement (mois) : ______

Stade OMS à l'initiation : ______ 1 : A 2 : B 3 : C 4 : D

IMC : M0 ______ M3 : ______ M6 : ______ M12 ______

Infections opportunistes

Si oui les quels

-Tuberculose pulmonaire ______ 1 : Affection présente
2 : Affection non retrouvée
3 : Autre à préciser

-Tuberculose extra-pulmonaire : ______ 1 : Affection présente
2 : Affection non retrouvée
3 : Autre à préciser

- Pneumocystose pulmonaire 1 : Affection présente
2 : Affection non retrouvée
3 : Autre à préciser
- Toxoplasmose cérébrale 1 : Affection présente
2 : Affection non retrouvée
3 : Autre à préciser
- Cryptococcose euro- méningée : 1 : Affection présente
2 : Affection non retrouvée
3 : Autre à préciser
- Manifestations cutanées 1 : Affection présente
2 : Affection non retrouvée
3 : Autre à préciser
- Infection herpétique chronique dissémine 1 : Affection présente
2 : Affection non retrouvée
3 : Autre à préciser
- Candidose bucco-pharyngée 1 : Affection présente
2 : Affection non retrouvée
3 : Autre à préciser

-Lymphome non hodgkinien

1 : Affection présente

2 : Affection non retrouvée

3 : Autre à préciser

-Maladie de Kaposi

1 : Affection présente

2 : Affection non retrouvée

3 : Autre à préciser

-Dermatose prurigineuse

1 : Affection présente

2 : Affection non retrouvée

3 : Autre à préciser

-Les infections parasitaires

1 : Affection présente

2 : Affection non retrouvée

3 : Autre à préciser

-Autres

.....
.....
.....
.....

1-Microsporidiose

2-Isosporose

3-Cyclosporine

Autres.....
.....
.....
.....

Schéma thérapeutique

-Initial

-Schéma après changement

TCD4 M0 _____/ M3 _____/ M6 _____/ M12 _____/

A M6 et M12

Les effets secondaires cliniques _____/ 1 : Oui 2 : Non

Si oui les quels

Les secondaires biologiques _____/ 1 : Oui 2 : Non

Si oui les quels

Devenir des patients _____/ 1 : Vivant en cours de suivi 2 : Décès , 3 :
Autres

Fiche signalétique

Nom : KANE

Prénom : ADAM

Nationalité : Malienne adam.kane34@yahoo.fr

Thèse : Evaluation de l'efficacité et de la tolérance du traitement antirétroviral chez les patients infectés par le VIH-2 au CESAC de Bamako.

Date de soutenance :

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la FMPOS de l'Université de Bamako , Mali

Résumé : *Evaluer la réponse clinique et immunologique et tolérance au traitement antirétroviral chez des patients infectés par le VIH-2.*

Malades et méthodes : *c'est une étude rétrospective a partir de dossier de patients suivis de 2006 à 2010.*

Résumé

Objectif : Evaluer la réponse clinique, immunologique et la tolérance au traitement antirétroviral Chez les patients infectés par le VIH-2 à Bamako

Matériels et Méthodes : C'est une étude rétrospective à partir de dossiers de patients suivis entre le 1er janvier 2004 au 31 décembre 2010.

Résultats : Cinquante patients ont reçu un traitement à base d'anti protéase et infectés par le VIH-2 parié à 50 patients VIH-1. Au cours du suivi M6, 69% des cas avaient un taux de CD4 inférieur ou égal à 350 /mm³ et 65% des témoins avaient un taux de CD4 supérieur 350/mm³. A M12 12 des cas soit 60% avaient un taux de CD4 inférieur ou égal à 350/mm³ contre 14 des témoins soit 60% avaient un taux de CD4 à M12 supérieur à 350/mm³. Chez les cas 58% des effets indésirables cliniques ont été retrouvés contre 34% des témoins à M6. Nous avons trouvé les effets indésirables cliniques chez 44% de cas contre seulement 20% des témoins. Nous avons trouvé que le poids au cours du traitement évolue de manière progressive de M0 jusqu'à M12, Chez les cas 82% contre 88% des témoins sont toujours suivis .

Conclusion : Le traitement antirétroviral est aussi efficace sur le VIH-1 que sur le VIH-2 à condition de bien choisir l'inhibiteur de protéase. Nous recommandons un suivi biologique régulier pour les patients VIH-2

Mots clés : VIH-2, Efficacité, Effets indésirables, Mali

Summary

Objective: To evaluate the clinical, immunological response and tolerance to antiretroviral therapy in patients infected with HIV -2 in Bamako

Materials and Methods: This is a retrospective from records of patients followed from 1 January 2004 to 31 December 2010 study.

Results: Fifty patients were treated with anti-protease base and HIV -2 bet 50 HIV-1 patients. During follow M6, 69% had a CD4 count less than or equal to 350 / mm³ and 65 % of controls had a higher rate of CD4 350/mm³. A M12 12 cases or 60 % had a CD4 count less than or equal to 350/mm³ against 14 witnesses representing 60 % had a CD4 count greater than 350/mm³ M12. In case 58 % of clinical adverse effects were found against 34 % of controls M6. We found clinical adverse reactions in 44% of cases against only 20 % of controls. We found that the weight during the treatment evolves gradually from M0 to M12, In case 82% against 88 % of controls are always followed.

Conclusion: Antiretroviral therapy is also effective against HIV -1 and HIV -2 as long as you choose the protease inhibitor. We recommend regular laboratory monitoring for HIV- 2 patients

Keywords: HIV-2, Effectiveness, Side Effects, Mali

SERMENT D' HIPPOCRATE

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

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

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

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

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception.

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

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

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque !

Je le jure !