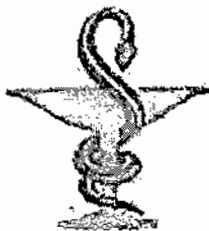


Ministère de l'Enseignement, Supérieur
de la Recherche Scientifique

République du Mali

Un Peuple - Un But - Une Foi



**FACULTÉ DE MÉDECINE, DE PHARMACIE ET D'ODONTO
STOMATOLOGIE**

Année Universitaire 2009/2010

N° 23

THESE

**SUIVI BIOLOGIQUE DE PERSONNES VIVANT
AVEC LE VIH/SIDA SOUMISES A L'ASSOCIATION
D4T+3TC+NVP DANS LE SERVICE D'HEPATO-GASTRO-
ENTEROLOGIE DU CHU-GABRIEL TOURE.**

Présentée et soutenue publiquement le --/--/2010 devant la Faculté de
Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie

Par M. Abdoul Salam BAH

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

JURY :

Président

Pr. Elimane MARIKO

Membre

Dr. Abdoulaye KALLE

Co-directeur

Dr. Loséni BENGALY

Directeur de thèse

Pr. Moussa Y. MAIGA

FACULTE DE MEDECINE, DE PHARMACIE ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE
ANNEE UNIVERSITAIRE 2009 - 2010

ADMINISTRATION

DOYEN : ANATOLE TOUNKARA - PROFESSEUR
1^{er} ASSESSEUR : DRISSA DIALLO - MAITRE DE CONFERENCES
2^{eme} ASSESSEUR : SEKOU SIDIBE - MAITRE DE CONFERENCES
SECRETAIRE PRINCIPAL : YENIMEGUE ALBERT DEMBELE - PROFESSEUR
AGENT COMPTABLE : MADAME COULIBALY FATOUMATA TALL - CONTROLEUR DES FINANCES

LES PROFESSEURS HONORAIRES

Mr Alou BA	Ophthalmologie
Mr Bocar SALL	Orthopédie Traumatologie - Secourisme
Mr Souleymane SANGARE	Pneumo-phthisiologie
Mr Yaya FOFANA	Hématologie
Mr Mamadou L. TRAORE	Chirurgie Générale
Mr Balla COULIBALY	Pédiatrie
Mr Mamadou DEMBELE	Chirurgie Générale
Mr Mamadou KOUMARE	Pharmacognosie
Mr Ali Nouhoum DIALLO	Médecine interne
Mr Aly GUINDO	Gastro-Entérologie
Mr Mamadou M. KEITA	Pédiatrie
Mr Siné BAYO	Anatomie-Pathologie-Histoembryologie
Mr Sidi Yaya SIMAGA	Santé Publique
Mr Abdoulaye Ag RHALY	Médecine Interne
Mr Boukassoum HAIDARA	Législation
Mr Boubacar Sidiki CISSE	Toxicologie
Mr Massa SANOGO	Chimie Analytique
Mr Sambou SOUMARE	Chirurgie Générale
Mr Sanoussi KONATE	Santé Publique
Mr Abdou Alassane TOURE	Orthopédie - Traumatologie
Mr Daouda DIALLO	Chimie Générale & Minérale
Mr Issa TRAORE	Radiologie
Mr Mamadou K. TOURE	Cardiologie
Mme SY Assitan SOW	Gynéco-Obstétrique
Mr Salif DIAKITE	Gynéco-Obstétrique
Mr Toumani SIDIBE	Pédiatrie

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

D.E.R. CHIRURGIE ET SPECIALITES CHIRURGICALES

1. PROFESSEURS

Mr Abdel Karim KOUMARE	Chirurgie Générale
Mr Kalilou OUATTARA	Urologie
Mr Amadou DOLO	Gynéco Obstétrique
Mr Alhousseini Ag MOHAMED	O.R.L.
Mr Abdoulaye DIALLO	Anesthésie – Réanimation (en détachement)
Mr Djibril SANGARE	Chirurgie Générale, Chef de D.E.R
Mr Abdel Kader TRAORE Dit DIOP	Chirurgie Générale
Mr Gangaly DIALLO	Chirurgie Viscérale

2. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Abdoulaye DIALLO	Ophthalmologie
Mr. Mamadou TRAORE	Gynéco-Obstétrique
Mr Filifing SISSOKO	Chirurgie Générale
Mr Sékou SIDIBE	Orthopédie. Traumatologie
Mr Abdoulaye DIALLO	Anesthésie - Réanimation
Mr Tiéman COULIBALY	Orthopédie Traumatologie
Mme TRAORE J. THOMAS	Ophthalmologie
Mr Mamadou L. DIOMBANA	Stomatologie
Mme DIALLO Fatimata S. DIABATE	Gynéco-Obstétrique (en détachement)

Mr Nouhoum ONGOIBA
Mr Sadio YENA
Mr Youssouf COULIBALY
Mr Zimogo Zié SANOGO

Anatomie & Chirurgie Générale
Chirurgie Thoracique
Anesthésie – Réanimation
Chirurgie Générale

3. MAITRES ASSISTANTS

Mr Issa DIARRA
Mr Samba Karim TIMBO
Mme TOGOLA Fanta KONIPO
Mme Diénéba DOUMBIA
Mr Zanafon OUATTARA
Mr Adama SANGARE
Mr Sanoussi BAMANI
Mr Doulaye SACKO
Mr Ibrahim ALWATA
Mr Lamine TRAORE
Mr Mady MACALOU
Mr Aly TEMBELY
Mr Niani MOUNKORO
Mr Tiemoko D. COULIBALY
Mr Souleymane TOGORA
Mr Mohamed KEITA
Mr Bouraïma MAIGA
Mr Youssouf SOW
Mr Djibo Mahamane DIANGO
Mr Moustapha TOURE
Mr Mamadou DIARRA
Mr Boubacary GUINDO
Mr Moussa Abdoulaye OUATTARA
Mr Birama TOGOLA
Mr Bréhima COULIBALY
Mr Adama Konoba KOÏTA
Mr Adégné TOGO
Mr Lassana KANTE
Mr Mamby KEITA
Mr Hamady TRAORE
Mme KEITA Fatoumata SYLLA
Mr Drissa KANIKOMO
Mme Kadiatou SINGARE
Mr Nouhoum DIANI
Mr Aladjji Seydou DEMBELE
Mr Ibrahima TEGUETE
Mr Youssouf TRAORE
Mr Lamine Mamadou DIAKITE
Mme Fadima Koréissy TALL
Mr Mohamed KEITA
Mr Broulaye Massacoulé SAMAKE
Mr Yacaria COULIBALY
Mr Seydou TOGO
Mr Tioukany THERA
Mr Oumar DIALLO
Mr Boubacar BA
Mme Assiatou SIMAGA
Mr Seydou BAKAYOKO
Mr Sidi Mohamed COULIBALY
Mr Japhet Pobanou THERA
Mr Adama GUINDO
Mme Fatimata KONANDJI
Mr Hamidou Baba SACKO
Mr Siaka SOUMAORO
Mr Honoré Jean Gabriel BERTHE
Mr Drissa TRAORE
Mr Bakary Tientigui DEMBELE
Mr Koniba KEITA
Mr Sidiki KEITA
Mr Soumaïla KEITA
Mr Alhassane TRAORE

Gynéco-Obstétrique
ORL
ORL
Anesthésie/Réanimation
Urologie
Orthopédie - Traumatologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie (en détachement)
Orthopédie - Traumatologie
Ophtalmologie
Orthopédie/Traumatologie
Urologie
Gynécologie/Obstétrique
Odontologie
Odontologie
ORL
Gynéco/Obstétrique
Chirurgie Générale
Anesthésie-réanimation
Gynécologie
Ophtalmologie
ORL
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Chirurgie Pédiatrique
Odonto-Stomatologie
Ophtalmologie
Neuro Chirurgie
ORL-Rhino-Laryngologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Gynécologie/Obstétrique
Gynécologie/Obstétrique
Urologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Thoracique et Cardio Vasculaire
Gynécologie
Neurochirurgie
Odontostomatologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
ORL
ORL
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale

D.E.R. DE SCIENCES FONDAMENTALES

1. PROFESSEURS

Mr Amadou DIALLO	Biologie
Mr Moussa HARAMA	Chimie Organique
Mr Ogobara DOUMBO	Parasitologie – Mycologie
Mr Yénimégué Albert DEMBELE	Chimie Organique
Mr Anatole TOUNKARA	Immunologie
Mr Bakary M. CISSE	Biochimie
Mr Abdourahamane S. MAIGA	Parasitologie
Mr Adama DIARRA	Physiologie
Mr Mamadou KONE	Physiologie

2. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Amadou TOURE	Histoembryologie
Mr Flabou BOUGOUDOGO	Bactériologie-Virologie
Mr Amagana DOLO	Parasitologie Chef de D.E.R.
Mr Mahamadou CISSE	Biologie
Mr Sékou F.M. TRAORE	Entomologie Médicale
Mr Abdoulaye DABO	Malacologie, Biologie Animale
Mr Ibrahim I. MAIGA	Bactériologie – Virologie
Mr Mahamadou A. THERA	Parasitologie -Mycologie
Mr Moussa Issa DIARRA	Biophysique

3. MAITRES ASSISTANTS

Mr Lassana DOUMBIA	Chimie Organique
Mr Mounirou BABY	Hématologie
Mr Kaourou DOUCOURE	Biologie
Mr Bouréma KOURIBA	Immunologie
Mr Souleymane DIALLO	Bactériologie-Virologie
Mr Cheik Bougadari TRAORE	Anatomie-Pathologie
Mr Guimogo DOLO	Entomologie Moléculaire Médicale
Mr Mouctar DIALLO	Biologie Parasitologie
Mr Abdoulaye TOURE	Entomologie Moléculaire Médicale
Mr Boubacar TRAORE	Parasitologie Mycologie
Mr Djibril SANGARE	Entomologie Moléculaire Médicale
Mr Mahamadou DIAKITE	Immunologie – Génétique
Mr Bakarou KAMATE	Anatomie Pathologie
Mr Bakary MAIGA	Immunologie
Mr Bokary Y. SACKO	Biochimie

4. ASSISTANTS

Mr Mangara M. BAGAYOGO	Entomologie Moléculaire Médicale
Mr Mamadou BA	Biologie, Parasitologie Entomologie Médicale
Mr Moussa FANE	Parasitologie Entomologie
Mr Blaise DACKOUCO	Chimie Analytique
Mr Aldiouma GUINDO	Hématologie

D.E.R. DE MEDECINE ET SPECIALITES MEDICALES

1. PROFESSEURS

Mr Mahamane MAIGA	Néphrologie
Mr Baba KOUMARE	Psychiatrie, Chef de DER
Mr Moussa TRAORE	Neurologie
Mr Hamar A. TRAORE	Médecine Interne
Mr Dapa Aly DIALLO	Hématologie
Mr Moussa Y. MAIGA	Gastro-entérologie – Hépatologie
Mr Somita KEITA	Dermato-Léprologie
Mr Boubakar DIALLO	Cardiologie

2. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Bah KEITA
Mr Abdel Kader TRAORE
Mr Siaka SIDIBE
Mr Mamadou DEMBELE
Mr Mamady KANE
Mr Saharé FONGORO
Mr Bakoroba COULIBALY
Mr Bou DIAKITE
Mr Bougouzié SANOGO
Mme SIDIBE Assa TRAORE
Mr Adama D. KEITA
Mr Sounkaïo DAO
Mme TRAORE Mariam SYLLA
Mr Daouda K. MINTA

Pneumo-Phthisiologie (en détachement)
Médecine Interne
Radiologie
Médecine Interne
Radiologie
Néphrologie
Psychiatrie
Psychiatrie
Gastro-entérologie
Endocrinologie
Radiologie
Maladies Infectieuses
Pédiatrie
Maladies Infectieuses

3. MAITRES ASSISTANTS

Mme Habibatou DIAWARA
Mr Kassoum SANOGO
Mr Seydou DIAKITE
Mr Arouna TOGORA
Mme KAYA Assétou SOUCKO
Mr Boubacar TOGO
Mr Mahamadou TOURE
Mr Idrissa A. CISSE
Mr Mamadou B. DIARRA
Mr Anselme KONATE
Mr Moussa T. DIARRA
Mr Souleymane DIALLO
Mr Souleymane COULIBALY
Mr Cheick Oumar GUINTO
Mr Mahamadoun GUINDO
Mr Ousmane FAYE
Mr Yacouba TOLOBA
Mme Fatoumata DICKO
Mr Boubacar DIALLO
Mr Youssoufa Mamoudou MAIGA
Mr Modibo SISSOKO
Mr Ilo Bella DIALLO
Mr Mahamadou DIALLO
Mr Adama Agoussa DICKO
Mr Abdoul Aziz DIAKITE
Mr Boubacar dit Fassara SISSOKO
Mr Salia COULIBALY
Mr Ichaka MENTA
Mr Souleymane COULIBALY

Dermatologie
Cardiologie
Cardiologie
Psychiatrie
Médecine Interne
Pédiatrie
Radiologie
Dermatologie
Cardiologie
Hépatogastro-entérologie
Hépatogastro-entérologie
Pneumologie
Psychologie
Neurologie
Radiologie
Dermatologie
Pneumo-Phthisiologie
Pédiatrie
Médecine Interne
Neurologie
Psychiatrie
Cardiologie
Radiologie
Dermatologie
Pédiatrie
Pneumologie
Radiologie
Cardiologie
Cardiologie

D.E.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

1. PROFESSEURS

Mr Gaoussou KANOUTE
Mr Ousmane DOUMBIA
Mr Elimane MARIKO

Chimie analytique, Chef de D.E.R.
Pharmacie Chimique
Pharmacologie

2. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Drissa DIALLO
Mr Alou KEITA
Mr Benoît Yaranga KOUMARE
Mr Ababacar I. MAIGA
Mme Rokia SANOGO

Matières Médicales
Galénique
Chimie Analytique
Toxicologie
Pharmacognosie

3. MAITRES ASSISTANTS

Mr Yaya KANE	Galénique
Mr Saïbou MAÏGA	Législation
Mr Ousmane KOITA	Parasitologie Moléculaire
Mr Yaya COULIBALY	Législation
Mr Abdoulaye DJIMDE	Microbiologie-Immunologie
Mr Sékou BAH	Pharmacologie
Loséni BENGALY	Pharmacie Hospitalière

D.E.R. DE SANTE PUBLIQUE

1. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Moussa A. MAÏGA	Santé Publique
Mr Jean TESTA	Santé Publique
Mr Mamadou Sounalo TRAORE	Santé Publique, Chef de D.E.R.
Mr Massambou SACKO	Santé Publique
Mr Alassane A. DICKO	Santé Publique
Mr Seydou DOUMBIA	Epidémiologie
Mr Samba DIOP	Anthropologie Médicale

2. MAITRES ASSISTANTS

Mr Adama DIAWARA	Santé Publique
Mr Hamadoun SANGHO	Santé Publique
Mr Hammadoun Aly SANGO	Santé Publique
Mr Akory AG IKNANE	Santé Publique
Mr Ousmane LY	Santé Publique
Mr Cheick Oumar BAGAYOKO	Informatique Médecine
Mme Fanta SANGHO	Santé Communautaire

3. ASSISTANTS

Mr Oumar THIERO	Biostatistique
Mr Seydou DIARRA	Anthropologie Médicale

CHARGES DE COURS & ENSEIGNANTS VACATAIRES

Mr N'Golo DIARRA	Botanique
Mr Bouba DIARRA	Bactériologie
Mr Salikou SANOGO	Physique (Ministre)
Mr Boubacar KANTE	Galénique
Mr Souléymanne GUINDO	Gestion
Mme DEMBELE Sira DIARRA	Mathématiques
Mr Modibo DIARRA	Nutrition
Mme MAÏGA Fatoumata SOKONA	Hygiène du Milieu
Mr Mahamadou TRAORE	Génétique
Mr Lassine SIDIBE	Chimie Organique
Mr Cheick O. DIAWARA	Bibliographie

ENSEIGNANTS EN MISSION

Pr. Doudou BA	Bromatologie
Pr. Babacar FAYE	Pharmacodynamie
Pr. Mounirou CISS	Hydrologie
Pr. Amadou Papa DIOP	Biochimie
Pr. Lamine GAYE	Physiologie
Pr. Pascal BONNABRY	Pharmacie Hospitalière

DEDICACES

ET

REMERCIEMENTS

DEDICACES ET REMERCIEMENTS

A mon seigneur, Maître de l'univers

Comment saurai-je te rendre tout ce que tu m'as fait? Le moment est approprié pour te rendre grâce et te dire merci pour tout.

Je te dédie particulièrement ce travail, en demandant encore ta constante assistance le long de mon futur parcours.

Aux mânes de nos ancêtres et aux défunts de la famille Bah

Vous resterez à jamais dans nos souvenirs. Puisses vos bénédictions toujours nous accompagner comme témoignage de votre soutien à la postérité.

A mes deux parents

Vous avez mis en jeu ce que vous possédiez de meilleurs pour notre éducation. Voici enfin accompli votre souhait. Puisse le seigneur vous accorder longue vie afin que vous puissiez jouir des fruits de longues années d'efforts consentis.

A mon cher Parrain Benkoro KONE et à sa famille

Merci pour vos accompagnements et le soutien moral ; puisse l'Etemel vous combler de ses bienfaits et vous accorder longue vie et paix.

A mes frères de la famille Koné : Binoko, Mohamed, Mahamane et Aboubacar.

Ce travail ne saurait se réaliser sans votre solidarité et votre sens du partage. Avec vous, j'ai appris à reconnaître les valeurs d'une vraie famille. Puissions-nous demeurer toujours unis.

A ma tante Néné Koné, la clef de ma réussite intellectuelle

C'est pour moi l'occasion de vous témoigner toute ma gratitude. Par votre soutien, vous m'avez rendu facile la vie. Accepter ce témoignage de reconnaissance pour tout ce que vous faites pour moi.

A mes tantes, oncles et cousins: M^{me} Diallo Mariam Bah, Aissatou Bah, Laila Bah, Amadou, Bouba, Linda, Oumou Salamata, Maimouna, Ramatoulaye, Awa, Madou, Binta

Je vous dis à tous merci pour votre soutien moral.

A mes frères et sœurs : Maimouna, El Hadji, Aguibou, Alpha, Oumou, hamidou, Asous

Puisse le seigneur vous donner la grâce de grandir en sagesse et surtout de ne jamais perdre de vue les principes cardinaux de la lignée à la quelle vous appartenez. Je vous dédie particulièrement ce travail.

Au Docteur Banou, assistant de la pharmacie V2M

Merci du fond du cœur pour m'avoir accepté et encadré le long de mon cursus.

Au Docteur Kanté Aminata, Titulaire de la pharmacie "Carrefour Lafia" de Bamako.

Merci pour m'avoir accordé un temps de formation dans votre officine.

Au Docteur Kallé Awa Dembélé, Titulaire de la pharmacie "Moustapha Dembélé " de Bamako.

Je ne saurais par quels mots vous remercier pour tout ce que vous avez fait pour nous. Plus qu'un employeur vous demeurez une mère.

Je vous réitère ma reconnaissance. Puisse le tout puissant vous accorder paix, longévité et prospérité.

A M. Hady Keita et à son épouse

Merci pour l'attention, le soin mais aussi l'accueil que vous m'avez chaque fois réservé. Ce travail est également le fruit de vos efforts.

A mon ami et frère Dr Boubacar Traoré

Ton rôle a été non moins des plus déterminants dans la conception et la réalisation de ce document ; ce travail est également le tien. Mes sincères remerciements.

A la famille Traore à Kati Coura

Je me suis toujours senti en famille à vos côtés. J'ai été profondément marqué par votre sens de l'hospitalité et votre disponibilité. Trouvez ici l'expression de ma sincère gratitude.

Au personnel de la pharmacie Moustapha dembélé : Dr Camara, Lassine, Vincent, Mariko, Louis, Diaka et Karabenta

Pour la convivialité, l'entraide et l'esprit de partage qui ont prévalu durant notre collaboration.

AU Docteur Dramane KONE, Pharmacien au CHU Gabriel Touré

Votre détermination à nous faire réaliser un travail bien fait et votre disponibilité à la tâche témoigne de l'homme de science avisé que vous êtes. Vous avez su concilier jeunesse et sagesse pour nous permettre d'acquérir le maximum d'expériences à vos côtés.

Trouvez ici l'expression de notre respect et de toute notre reconnaissance.

A tout le personnel et collègues de la pharmacie de l'hôpital Gabriel Touré : Dr Souaré, Dr. Cissé, Dr. Sylvestre, Dr. Lassine, Fanta Yamba, Gakou, Tonton Bah, Moussa, Maïga, Sidibé, Keita, Camara, Mme Keita.

Pour l'ambiance de solidarité et de partage, je vous dis à tous un grand merci.

**A mes amies : Boura, Baye, Vieux, Ballack, Amadou, Ibrahim,
Almamy ,BO, Manbé,Ouedrago Amidou Keita,**

Merci pour votre soutien et votre accompagnement.

A ma fiancée, la plus proche de mon âme

Oh réalité de ma vie, ta rencontre a donné à ma personne une nouvelle âme de motivation dans mes entreprises. Sois rassuré de ma profonde affection et de ma reconnaissance.

**A toutes les personnes vivant avec le VIH/SIDA au Mali, en
particulier, les adultes malades du SIDA.**

A tous ceux qui ont participé de loin ou de près à la réalisation de ce document que je n'ai pas nommé, mais à qui je pense, je vous dis un grand merci pour l'amitié que vous m'avez prouvée dans nos actes quotidiens.

HOMMAGES

AUX

MEMBRES DU JURY

HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY

A notre Maître et Président du Jury : Prof. Colonel Elimane MARIKO

- *Professeur de pharmacologie à la FMPOS ;*
- *Chargé de mission au Ministère des Forces Armées et des anciens Combattants.*

Vous nous faites un grand honneur, en acceptant de présider ce Jury, malgré vos multiples occupations. Votre présence est une consécration en soi pour nous qui avons toujours rêvé de devenir des sommités de la science à l'instar d'autres grands comme vous.

Votre manière, très professionnelle, de dispenser les cours de pharmacologie nous a permis d'acquérir la solide vocation de ce domaine passionnant.

Recevez cher Maître, l'expression de notre admiration et de notre profonde gratitude.

A notre Maître et Membre du Juge : Docteur Abdoulaye KALLE,

- *Spécialiste en Hépatogastro-entérologie au CHU de Gabriel Touré.*

C'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant, malgré vos multiples occupations, de participer à ce jury de thèse. Votre ouverture d'esprit et votre rigueur dans le travail sont un exemple éclatant que nous voudrions nous approprier pour notre propre carrière professionnelle. Votre capacité d'analyse et de synthèse nous a permis de gagner du temps à des étapes charnières dans la réalisation de cette thèse.

Trouvez ici cher Maître, l'expression de notre profonde gratitude.

A notre Maître et codirecteur de thèse : Docteur Loséni BENGALY

- **Maître assistant de pharmacie hospitalière à la FMPOS ;**
- **Praticien hospitalier au CHU Gabriel TOURE.**
- **Coordinateur du projet hygiène des mains et sécurité des patients au CHU du point G.**

Cher maître,

Nous ne saurions jamais trouver assez de mots pour témoigner notre reconnaissance, non seulement pour l'intérêt que vous portez à ce travail, mais aussi, la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de le diriger.

Ce travail est le fruit du suivi sans relâche dont vous avez fait preuve à notre égard. Votre disponibilité nous a permis d'apprécier en vous vos éminentes qualités humaines et scientifiques. Votre rigueur dans la démarche scientifique, votre amour pour le travail bien fait et votre ponctualité font de vous un maître exemplaire.

Veillez accepter cher maître, le témoignage de notre profond respect et de notre sincère gratitude et soyez assuré de notre profonde reconnaissance.

A notre Maître et Directeur de Thèse : Prof. Moussa Youssoufa MAIGA,

- Professeur Titulaire en Hépatogastro-entérologie,***
- Chef de Service de Médecine du CHU Gabriel Touré.***

Cher Maître, l'accueil que vous nous avait réservé dès le premier jour restera ancré dans notre mémoire. Votre générosité et votre humanisme qui ne s'opposent en rien à votre rigueur pour le travail bien fait nous ont fascinées tout au long de la réalisation de ce travail. Nous saluons en vous le sens élevé de l'organisation dans le travail qui nous a permis de réaliser cette thèse en un temps record.

Nous prions le Tout Puissant pour qu'il vous donne une santé de fer et vous garde aussi longtemps que possible à nos côtés afin que les hommes et femmes de santé de notre pays bénéficient de vos qualités exceptionnelles.

Trouvez ici cher Maître l'expression de notre admiration, de notre reconnaissance et de notre profond respect.

LISTE DES ABREVIATIONS

ABC :	Abacavir.
ADN :	Acide Desoxy Ribonucléique.
Ag :	Antigène.
ARN :	Acide Ribonucléique.
ARV :	Antirétroviraux.
AZT :	Zidovudine.
BAAR:	Bacilles Alcalo-Acido Resistant.
BCR:	B Cell Receptor.
CD:	Cluster of Differentiation.
CHU :	Centre Hospitalier Universitaire.
CMH :	Complexe Majeur d'Histocompatibilité.
CMV :	Cytomégalovirus.
CPA :	Cellule Présentatrice d'Antigène.
CPK :	Créatine Phospho-Kinase
ddl :	Didanosine.
D4T :	Stavidune.
EDS :	Enquête Démographique et de Santé.
EFZ :	Efavirenz.
ELISA :	Enzyme Linked Immuno-Sorbent Assay.
Eff :	Effectif
ES :	Effets secondaires
gp :	glycoprotéine.
HTLV:	Human T cell Lymphoma Virus.
IMAARV:	Initiative Malienne d'accès aux antirétroviraux.
Ig :	Immunoglobuline.
IL :	Inter Leukine.
INTI :	Inhibiteur Nucléosidique de la Transcriptase Inverse.
INNTI :	Inhibiteur Non Nucléosidique de la Transcriptase Inverse.
IP :	Inhibiteur de Protéase.
IST	Infection sexuellement transmissible
LCR :	Liquide Céphalo Rachidien.

M0:	Période d'inclusion.
M6:	Sixième mois du traitement.
M12:	Douzième mois du traitement.
NFS :	Numération Formule Sanguine.
NVP :	Névirapine.
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé.
PTME :	Prévention de la transmission Mère Enfant.
PVVIH	Personne vivant avec le VIH
RT :	Reverse Transcriptase.
SIDA :	Syndrome Immunodéficience Acquisée.
TCR :	T Cell Receptor.
VIH :	Virus d'Immunodéficience Humaine.
3TC :	Lamivudine.

TABLE DES MATIERES

1. INTRODUCTION	4
2. OBJECTIFS	5
2.1. Objectif général :	5
2.2. Objectifs spécifiques :	5
3. GENERALITES	6
3.1. Rappels sur le virus.....	6
3.1.1. Epidémiologie.....	6
3.1.2. Historique et définition du VIH.....	7
3.1.3. Structure du virus et organisation génétique.	9
3.1.4. Stabilité physico-chimique	11
3.1.5. Physiopathologie de l'infection à VIH.	12
3.1.6. Transmission.....	14
3.2. Les antirétroviraux.....	15
3.2.1. Définition.....	15
3.2.2. Historique.....	15
3.2.3. Classification.	16
3.3. Le traitement.....	50
3.3.1. Le but.	50
3.3.2. Conditions d'instauration du traitement.	50
3.3.3. Stratégie d'utilisation des ARV.....	51
3.3.4. Prise en charge des femmes enceintes infectées par le VIH.	59
3.3.5. Prise en charge des accidents d'exposition au sang.	62
4. METHODOLOGIE	63
5. RESULTATS.....	65
6. COMMENTAIRES ET DISCUSSION.....	77
7. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS.....	81
8. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUE.....	83
ANNEXES.....	87
FICHE SIGNALETIQUE.....	89

INTRODUCTION

ET

OBJECTIFS

1. INTRODUCTION

Le SIDA est un déficit immunitaire décrit en 1981 aux Etats Unis, provoqué par des rétrovirus à ARN (VIH1 et VIH2) qui infectent les lymphocytes CD4 et toutes les cellules capables d'exprimer le récepteur CD4 [1]. Dans la cellule, le virus se transforme grâce à une enzyme, la transcriptase inverse, en ADN pro viral qui s'insère dans le génome de la cellule. La diminution progressive du nombre de lymphocytes CD4 altère l'immunité cellulaire et entraîne des infections opportunistes.

On estime à 34 millions le nombre de personnes infectées dans le monde dont les 2/3 vits en Afrique subsaharienne [1].

Le principal mode de transmission du VIH en Afrique est la voie hétérosexuelle [1].

On estime que 10% des infections sont dues à des transfusions de sang ou à l'usage de matériel souillé [2].

Au Mali de nombreux efforts ont été déployés pour la prévention de la transmission de l'infection à VIH et la prise en charge des personnes vivant avec le virus de l'immunodéficience humaine (PVVIH). A cet effet la prise en charge a démarré en 2001. Elle avait pour objectif d'améliorer la qualité de vie de PVVIH par la mise à dispositions des antirétroviraux (ARV) [2].

La prévalence globale estimée selon les résultats EDS IV est de 1,3% dans la population de 15-49 ans, et les régions Kidal (0,6%) Tombouctou (0,7%), Sikasso (0,7%) et Kayes (0,7%) possèdent les niveaux de prévalence les plus faibles [8].

Au plan thérapeutique, le traitement des maladies opportunistes et l'introduction des ARV ont considérablement amélioré le confort de vie des malades et prolongé leur vie [3].

Le traitement antirétroviral comporte une association de trois antirétroviraux. Il est indispensable de tout mettre en œuvre afin que ce traitement fasse l'objet d'une observance parfaite, pour assurer son efficacité au long cours et minimiser les risques de résistance aux ARV [3].

Cependant de nombreux effets secondaires ont été attribués aux ARV, surtout l'association 3TC+D4T+NVP. Ceci impose une surveillance biologique et clinique des personnes vivant avec le VIH d'où l'intérêt de notre étude.

2. OBJECTIFS

2.1. Objectif général :

Etudier le suivi biologique des personnes vivant avec le VIH/SIDA, soumises à l'association D4T+NVP+3TC, dans le service d'Hépatogastro-entérologie du CHU Gabriel Touré.

2.2. Objectifs spécifiques :

- ✓ Déterminer le taux de la charge virale à l'inclusion thérapeutique, à M6 et M12 du suivi.
- ✓ Déterminer le taux de lymphocyte CD4+ à l'inclusion thérapeutique, à M6 et M12.
- ✓ Déterminer les variations de la glycémie, de la créatinémie, des transaminases, du triglycéride, du cholestérol et des amylases à l'inclusion thérapeutique, à M6 et M12 du suivi.

GENERALITES

3. GENERALITES

3.1. Rappels sur le virus.

3.1.1. Epidémiologie.

Le virus HIV est aujourd'hui présent dans tous les pays du monde, mais à des degrés divers. Le taux de prévalence en 2007 était estimé à 0,8 % dont 46,4 % de femmes dans le monde [4]. La pandémie touche particulièrement l'Afrique subsaharienne qui concentre 68 % des cas dont les trois quart des femmes séropositives dans le monde [4 ; 5].

Selon les estimations de l'ONU/SIDA, en 2002, quelques 5 millions de personnes ont contracté la maladie, 3 millions sont morts [6].

En 2003 le SIDA a causé la mort de 2,3 millions d'individus [7]. Le nombre de personnes infectées était estimé à 40 millions dont 26,6 millions en Afrique subsaharienne. La prévalence était et est toujours plus forte en zone urbaine qu'en zone rurale [9].

En 2005 il y a eu 40,3 millions de personnes infectées de par le monde dont 17,5 millions de femmes ; 4,9 millions de nouvelles infections et 3,1 millions de décès [4].

En 2006, 39,5 millions de personnes étaient atteintes du SIDA dans le monde [4].

En 2007, le nombre de personnes infectées était estimé à 33,2 millions dont 15,4 millions de femmes, 2,5 millions de nouvelles infections soient 6800 par jour et 2,1 millions de décès soient 5700 par jour [4].

La majorité des cas de VIH positif rencontrés concernait les sujets jeunes de 15 à 49 ans qui sont la tranche d'âge la plus active de la population. Cet état de fait a ainsi de lourdes conséquences socio-économiques [7-8].

Une étude de la banque mondiale en 2003 estimait que si rien n'était fait pour lutter contre le SIDA en Afrique du Sud, elle allait connaître un effondrement économique total en l'espace de trois générations [9].

La prévalence de la maladie est relativement élevée en Afrique australe : en 2002 elle était de 27 % en Zambie, 30 % au Zimbabwe, 43 % au Botswana [6]. En 2006 elle était respectivement dans chacun de ces pays de : 17 % ; 18,1 % ; 24,1 % et de 18,8 % en Afrique du Sud [4].

En Afrique de l'est on avait en 2002 : 12 % en Tanzanie, 14 % en Ouganda, 15 % au Kenya [6] ; et en 2006 respectivement : 6,5 % ; 6,7 % ; 6,1 % [4].

En Afrique centrale en 2006, 5,4 % au Cameroun, 3,1 % au Tchad [4].

En Afrique de l'Ouest on avait en 2002 : 1,4 % au Sénégal, 2,8 % en Guinée, 7 % au Burkina Faso, 10 % en Côte d'Ivoire, 10 % au Bénin [6]. En 2006 la prévalence était respectivement de : 0,9 % ; 1,5 % ; 2 % ; 7,1 % et 1,2 % [4].

Au Mali, en 2006, la prévalence était de 1,3 % avec 1,4 % de femmes et 0,9 % d'hommes ; 1,6 % de cas en milieu urbain et 0,9 % en milieu rural. Les filles de 15-19 ans sont plus infectées (0,6 %) que les garçons de la même tranche d'âge (0,2 %) [8].

Selon les prévisions de l'ONU/SIDA en 2002, Si les mères infectées ne bénéficient pas de traitement, le nombre d'orphelins du SIDA devrait atteindre le chiffre de 40 millions d'ici à 2010 [6].

3.1.2. Historique et définition du VIH.

3.1.2.1. Historique.

Cela fait plusieurs décennies aujourd'hui que le VIH existe dans le monde. Les premiers sérums VIH positifs ont été découverts à posteriori aux Etats-Unis en 1977.

Durant l'hiver 1980-1981, le docteur Gottlieb de l'université de Californie à Los Angeles observa en moins de 3 mois 4 malades, des hommes jeunes et homosexuels souffrant d'une pneumonie à *Pneumocystis jirovici*. Dans le même temps le docteur Friedman-Kien du centre médical de l'université de New York fut troublé de voir mourir en quelques semaines un malade (jeune et homosexuel) d'un très rare cancer : le sarcome de kaposi [10].

En 1982 le terme raisonnablement descriptif, sans péjoratif d'AIDS (Acquired Immuno Déficience Syndrome) en anglais et SIDA (Syndrome de l'immuno Déficience acquise) en français était unanimement accepté [11].

En 1983 le professeur Montanier L, Chermann J-C et Barré-Sinoussi de l'institut Pasteur de Paris isolent une particule virale de type C dans les ganglions d'un malade qu'ils baptisent LAV (Lymphadénopathy associated virus) qui est le virus du SIDA (VIH-1) [10-11]. La même année le premier cas africain est découverte au Zaïre [11].

En Novembre 1984 l'activité de l'AZT (3'-azido-3'deoxythymidine) est mise en évidence et commercialisé en 1987 [11].

En 1985 le premier test diagnostic est commercialisé [10].

En 1986 le VIH de type 2 est isolé [12].

La classification du CDC (Center for Disease Control) est établie en septembre 1982, révisée en Juin 1985, août 1987 et Janvier 1993 pour l'adulte et 1994 pour l'enfant [11].

En Septembre 1995 à la V^{ème} conférence européenne sur les aspects cliniques et le traitement de l'infection à VIH, fut une démonstration de la supériorité des bithérapies d'analogues de nucléotides sur une monothérapie par la Zidovudine [11].

En Janvier 1996 à la XI^{ème} conférence internationale sur les rétrovirus et infections opportunistes à Washington, ce fut la mise en évidence de l'intérêt d'une trithérapie incluant une anti protéase [11] ; qui est reconnu et utilisé comme traitement idéal jusqu'à nos jours.

3.1.2.2. Définition du VIH [10 ; 13].

Le VIH est un virus à ARN et du fait de la présence en son sein d'une enzyme spécifique, la transcriptase reverse (TR) qui a la propriété de rétro transcrire son matériel génétique sous forme d'ARN en ADN complémentaire (ADN_c) dit pro viral, il appartient à la famille des rétrovirus.

On distingue trois sous-familles de rétrovirus :

- **Les Oncovirus** : ils ont un pouvoir oncogène c'est-à-dire le pouvoir de provoquer une prolifération tumorale, pouvoir transformant, immortalisant pour les cellules infectées (HTLV I, HTLV II).
- **Les Lentivirus** : Ils n'ont pas de pouvoir immortalisant ou transformant, mais sont lytiques, responsable de la destruction et la mort des cellules qu'ils infectent (HIV1, HIV 2).
- **Les Sparmavirus** : Ils entraînent une dégénérescence des cultures cellulaires.

3.1.3. Structure du virus et organisation génétique.

3.1.3.1. Structure du virus [11 ; 14-15].

Observé à l'aide d'un microscope électronique, le VIH présente :

- Un core central : il est formé de deux molécules d'ARN simple brin et de 3 protéines :

~ La protéine la plus interne associée à l'ARN avec un poids moléculaire de 24000 daltons (P24) et P15 (15000 daltons) souvent dissociée en 2 sous unités (P7 et P9).

~ La protéine la plus externe de poids-moléculaire de 17000 daltons (P17) encore appelée protéine membranaire ou de matrice et à laquelle est associée la protéase.

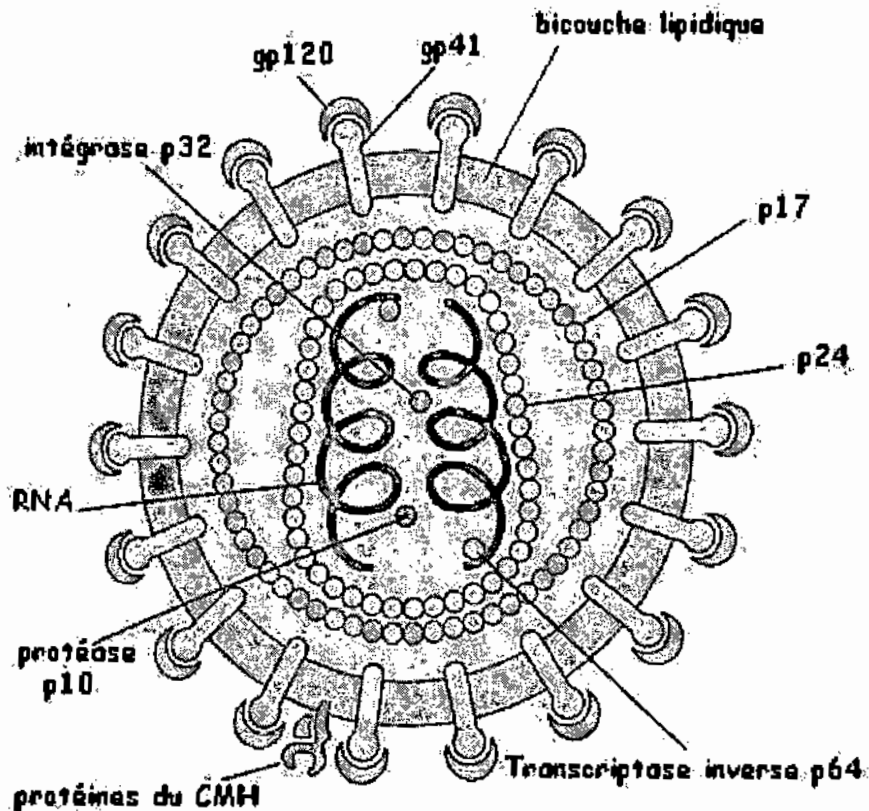
-L'enveloppe virale : elle est formée d'une double couche lipidique d'origine cellulaire et de deux glycoprotéines (GP) virales :

~ La glycoprotéine transmembranaire (GP41) qui traverse la double couche lipidique, de poids moléculaire 41000 daltons et attachée par de faibles liaisons non covalentes à la glycoprotéine d'enveloppe externe.

~ La glycoprotéine d'enveloppe externe (GP20) qui fait saillie à la surface du virus sous forme de spicule et de poids moléculaire 120000 daltons. Elle joue le rôle de récepteur viral de la molécule membranaire CD4 des cellules hôte.

-Le génome du VIH est représenté par son ARN et composé de deux sous-unités identiques de 9749 nucléotides ou paires de bases associées à deux molécules de transcriptase inverse (p64) et à d'autres protéines enzymatiques (protéase p10 et intégrase p32).

Figure 1 : Schéma organisationnel de l'HIV [14]:



3.1.3.2. Organisation génétique.

Le génome du VIH est un ARN simple brin d'approximativement 9200 paires de bases ou nucléotides. Les génomes du VIH 1 et du VIH 2 partagent entre eux globalement 42 % d'homologie [16]. Le VIH comporte les trois gènes structuraux fondamentaux des rétrovirus présents à la fois dans les cellules infectées et dans les particules virales matures [11].

Ces trois gènes sont : [11 ; 17]

Le gène gag (regroup antigen) : ce gène code pour les protéines internes du nucléotide. Une mutation introduite dans ce gène entraîne l'incapacité du virus muté à se répliquer.

Le gène pol (polymérase) : il détermine la synthèse de la transcriptase reverse, la protéase, la polymérase, l'intégrase.

Le gène env : il permet de synthétiser les glycoprotéines de l'enveloppe virale à partir d'un précurseur glycosylé intra cellulaire de 160 kDa.

En plus de ces trois gènes habituels, la structure génétique des VIH est particulière par le très grand nombre de gènes régulateurs et une séquence LTR (Long Terminal

Repeat). Ces gènes sont : tat, nev, nef, vif, vpr, vpu. Ils codent pour des protéines régulatrices, particulièrement importantes dans l'accomplissement de la transcription, de la réplication, de l'export des ARN viraux du noyau.

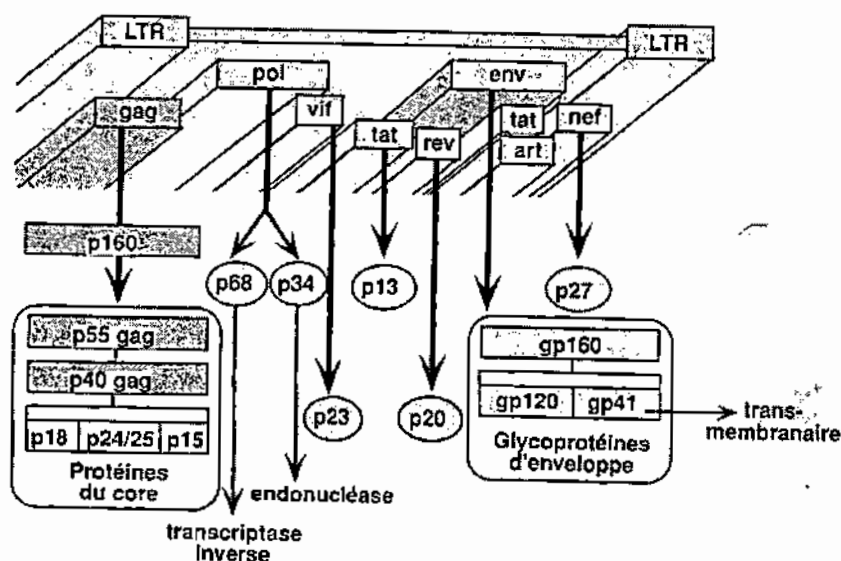


Figure 2 : génome du VIH₁ [11].

3.1.4. Stabilité physico-chimique [11] [21].

Le virus du SIDA est relativement fragile et il survit assez mal hors de l'organisme humain. Il est en effet inactivé par la chaleur et la sécheresse, mais s'il est complètement inactivé en 30 minutes à l'air libre à 56°C, cette inactivation est ralentie à des températures plus basses.

Une étude montre que le VIH reste actif jusqu'à 15 jours dans une préparation de lymphocytes conservée à la température ambiante et de 3 à 7 jours dans une atmosphère sèche.

Le VIH est sensible aux désinfectants suivants :

- Eau de javel en solution : 0,1 % minimum (10 % de préférence).
- Alcool : 50 % minimum (70 % de préférence).
- Solvants à base d'aldéhydes : 0,5 % minimum.
- Solvants phénoliques : 0,5 % minimum.
- Eau oxygénée : 0,3 % minimum.
- solvants halogénés

Qui inactivent en des temps variables allant de quelques minutes à une heure selon les produits et la concentration.

L'exposition au pH > 10 ou < 6 inactive rapidement le VIH, mais il est très résistant aux radiations gamma et aux rayons UV.

3.1.5. Physiopathologie de l'infection à VIH.

3.1.5.1. Cibles [11 ; 19].

Le VIH est, tout comme les autres virus, un parasite intracellulaire. Isolé, la particule virale est inerte ; elle ne nuit que lorsqu'elle pénètre dans une cellule. Les infections virales débutent par la fixation des particules virales sur un récepteur membranaire des cellules cibles : c'est la molécule CD4 des lymphocytes T helper pour le VIH. Bien qu'en faible quantité, le récepteur CD4 est aussi présent à la surface membranaire de nombreuses autres cellules : les monocytes circulants, les macrophages tissulaires, les cellules folliculaires ganglionnaires, les cellules microgliales du système nerveux central. Le VIH peut cependant infecter des cellules ne possédant pas la molécule CD4 tel que : les Astrocytes, les cellules hématopoïétiques, les myocytes, les hépatocytes.

3.1.5.2. Cycle de réplication.

La réplication du VIH dans l'organisme a lieu dans de nombreux tissus (ganglions lymphatiques, intestin, thymus, cerveau, muscles, etc....) et /ou liquides biologiques (sang, liquides broncho alvéolaires, etc....), dans lesquels on retrouve les cellules cibles des VIH [20].

Les principales étapes du cycle de réplication du VIH dans la cellule infectée sont communes à tous les rétrovirus.

Etape 1 : l'entrée du virus dans la cellule.

Le virus s'attache à son récepteur spécifique, la molécule CD4 par l'intermédiaire de la glycoprotéine (gp) 120 et de ses co-récepteurs : CXCR4 et CCR5, exprimés surtout par les lymphocytes T mémoires (CD4+) et les macrophages, et dont la fonction habituelle est de reconnaître des facteurs solubles connus sous le nom de chimiokines (substances chimio attractantes) [15 ; 20]. L'union ainsi obtenue du gp 120 et du

récepteur CD4 va mettre à découvert le gp 41 de l'enveloppe viral qui se fixe à la membrane de la cellule cible, ce qui aboutira à la fusion des deux membranes. La capsid du VIH pénètre alors dans le cytoplasme de la cellule cible et, se désagrège libérant l'ARN et les enzymes qu'elle contenait [21].

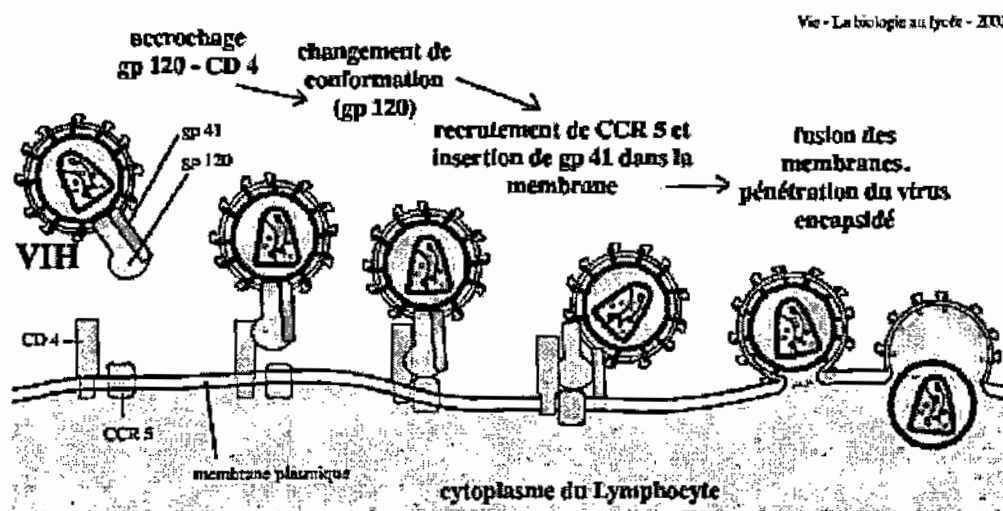


Figure 3 : Les étapes de l'entrée du VIH dans le lymphocyte [21].

Etape 2 : rétro transcription et intégration [15 ; 20].

L'ARN viral, encore associée à des protéines de la capsid est rétro transcrit en ADN complémentaire ou pro viral par la transcriptase reverse (RT) au sein d'un complexe de pré intégration. Puis cet ADN pro viral entre dans le noyau de la cellule et s'intègre au génome de la cellule hôte grâce à l'intégrase viral.

Etape 3 : transcription et synthèse des protéines virales [15 ; 20].

Cette étape, correspond à la transcription du pro virus précédemment intégré au génome en ARN messager (ARN_m) génomique, par l'ARN polymérase II de l'hôte. Le taux de cette synthèse est régulé par les protéines de régulation codée par les gènes tat et rev. L'ARN_m ainsi formé migre vers le cytoplasme où il va coder pour les protéines de régulation tat, rev, nef et, les protéines virales.

Etape 4 : assemblage et libération [15 ; 20].

Les protéines virales vont s'assembler et, les ARN viraux formés en capsides. Puis, elles vont subir une maturation et être libérés dans le milieu extra cellulaire par bourgeonnement à la surface de la cellule, prête à infecter de nouvelles cellules cible.

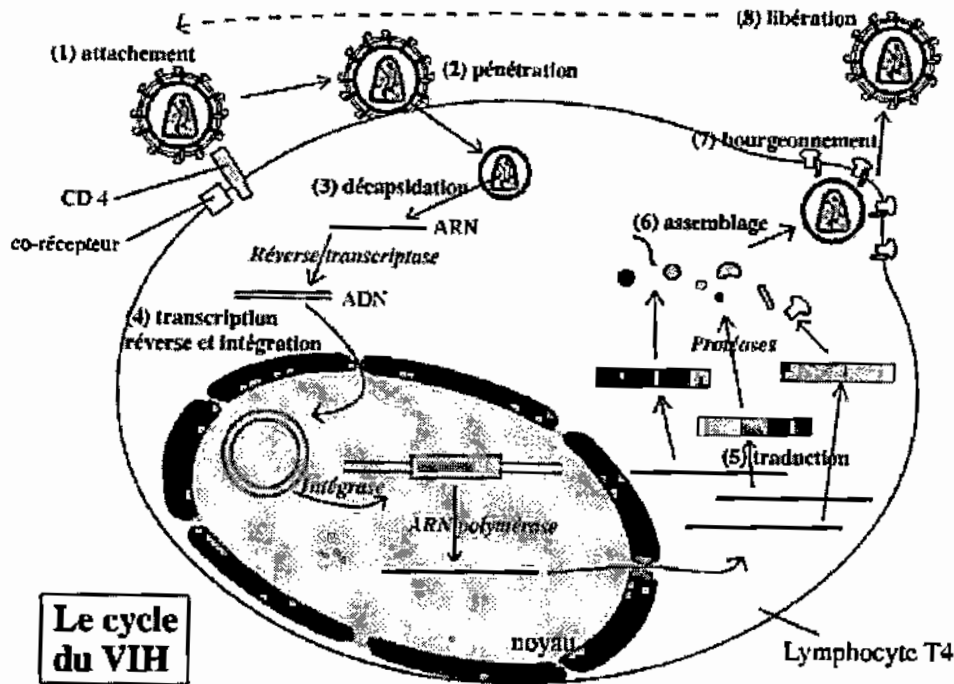


Figure 4 : Cycle de réplication du VIH [21].

Chacune de ces étapes constitue une cible potentielle pour la thérapeutique ARV [23].

3.1.6. Transmission [1 ; 21].

Depuis le début de la pandémie, trois principaux modes de transmission ont été observés.

La transmission sexuelle :

Elle survient suite à l'absence de protection lors des rapports sexuels et représente 70 à 80 % des cas d'infection ; c'est le mode de contamination le plus rencontré en Afrique.

Il peut être de deux types :

-Hétérosexuelle (pendant les rapports sexuels) : les virus se trouvent dans le sang, les produits biologiques, dans le sperme chez l'homme et les sécrétions vaginales chez la femme.

-Homosexuelle : le rapport anal est un rapport à risque car il est plus traumatisant, il peut faire saigner et le tube digestif n'a pas le même système de protection (antigénique) que le vagin de la femme.

La transmission sanguine :

Le virus étant présent dans le sang, il peut être transmis lors de tout "don" de sang d'un individu à un autre : lors de pratiques toxicomanes (échanges de seringues), de manière accidentelle avec du matériel contaminé, par projection du sang contaminé sur les muqueuses, ou lors de transfusions sanguines. Un dépistage systématique des dons du sang a permis de réduire ce dernier mode de transmission (risque résiduel estimé à 1/500.000).

La transmission materno- fœtale :

Elle correspond à la transmission de la mère à l'enfant. Elle peut se faire :

-*In utero* : dans les semaines précédant l'accouchement dans un tiers des cas, et intra partum c'est adire au moment de l'accouchement dans les deux tiers des cas.

-Pendant l'allaitement qui représente également un risque d'infection estimée entre 5 - 20 % [23].

3.2. Les antirétroviraux. (ARV)

3.2.1. Définition.

Les antirétroviraux constituent un groupe de médicaments anti-infectieux antiviraux actifs sur les virus du Syndrome de l'Immunodéficience Acquis (VIH-1 et VIH-2). Il s'agit de médicaments essentiellement virostatiques qui agissent par inhibition enzymatique [24].

3.2.2. Historique.

La Zidovudine, premier antirétroviral à avoir été mis sur le marché, est connue depuis 1964 (étudiée pour ses propriétés anticancéreuses). Son activité antirétrovirale (sur le virus du Friend) fut démontrée en 1975 ; celle contre le VIH a été démontrée au National Cancer Institute (USA), puis son développement clinique subventionné conduit dans un temps record à une autorisation de mise sur le marché en 1987. Molécule simple dérivée de la thymidine, extraite de la laitance de hareng, la Zidovudine a bénéficié rapidement de modes de production moins coûteux, à partir du D-xylose [25].

En 1987, Food and Drug Administration aux USA a homologué la Zidovudine.

Les années suivantes, d'autres nouveaux médicaments de la même famille ont été introduits : Didanosine, Stavudine, Abacavir, Lamivudine. Les principaux problèmes rencontrés avec tous ces produits, y compris la Zidovudine (AZT) sont leur activité limitée, leur toxicité et leur intérêt diminuant avec le temps à cause de l'apparition de résistances [25].

En 1996, une autre famille d'antirétroviraux fut disponible, les inhibiteurs de la protéase qui feront naître de nouveaux espoirs par la trithérapie [25].

3.2.3. Classification.

Les antirétroviraux actuellement disponibles agissent d'une part par inhibition de la réplication virale en bloquant soit la transcriptase reverse, soit la protéase virale ; et de l'autre en empêchant l'entrée du virus dans la cellule. Ainsi on a :

- **Les inhibiteurs de la transcriptase inverse** : parmi on note :
 - Les inhibiteurs Nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse.
 - Les inhibiteurs non Nucléosidiques de la transcriptase inverses.
- **Les inhibiteurs des protéases.**
- **Les inhibiteurs d'entrée** : encore appelé inhibiteur de fusion, ces médicaments empêchent le virus d'entrer dans la cellule en inhibant la fusion du site de liaison viral (Gp 41 pour le T-20 par exemple) aux récepteurs ou corécepteurs membranaires du lymphocyte CD4 [35].
- **Les inhibiteurs de l'intégrase** (en étude) : qui bloqueraient l'intégrase de l'ADN viral dans le génome cellulaire.

3.2.3.1. Inhibiteurs de la transcriptase inverse

3.2.3.1.1. Inhibiteurs Nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) [22 ; 26-27].

Les inhibiteurs Nucléosidiques de la TI (INTI) sont des pro-drogues qui inhibent la réplication du virus HIV. Ils doivent ainsi être tri phosphorylés dans la cellule pour être actifs. Ils entrent alors en compétition avec les nucléosides naturels et sont incorporés dans le premier brin d'ADN pro viral lors de la synthèse par la TI. Ils n'ont pas de groupement OH en 3', de sorte que leur incorporation empêche la TI d'ajouter un nouveau nucléotide à l'ADN pro viral en formation, entraînant l'arrêt prématuré de l'élongation de l'ADN pro viral. L'affinité du métabolite actif est 100 fois plus grande pour la transcriptase inverse que pour les ADN polymérase cellulaires, ce qui explique la sélectivité d'action sur le virus.

Les inhibiteurs Nucléosidiques sont à des degrés divers des inhibiteurs de l'ADN polymérase mitochondriale d'où une toxicité mitochondriale mise en évidence dès les phases prés cliniques de leur développement [22].

Les différentes molécules inhibitrices Nucléosidiques de la TI sont :

- la Zidovudine, la Didanosine, la Lamivudine, la Stavudine, l'Abacavir.
- la Zalcitabine.

Les cinq premières molécules sont utilisées au Mali.

Selon la structure chimique, nous avons :

Les analogues de la thymine : La Zidovudine (AZT, ZDV); La Stavudine (D4T).

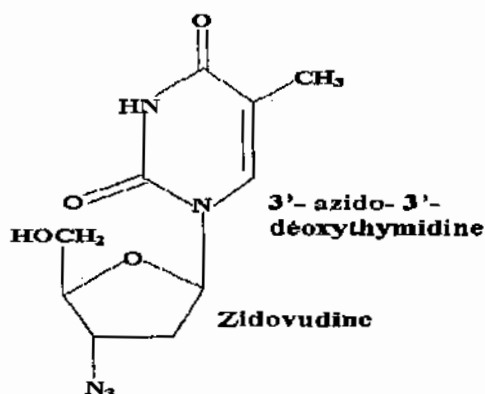
Les analogues de l'inosine: La Didanosine (DDI).

Les analogues de la cytidine: La Lamivudine (3TC); La Zalcitabine (DDC)

Les analogues de l'adénine : L'Abacavir (ABC).

ZIDOVUDINE (azidothymidine ou AZT)

Structure chimique : $C_{10}H_{13}N_5O_4$.



Présentation : il se présente sous plusieurs formes :

- Gélule à 100mg, 250mg, boîte de 100 gélules.
- Comprimé à 300mg boîte de 60 comprimés.
- Solution buvable à 100mg/10ml flacons de 200ml, 100ml.
- Solution injectable dosée à 200mg/20ml, flacon de 20ml.

Indication : elle est indiquée dans le traitement :

- De l'infection à VIH1 et VIH2 chez l'adulte et chez l'enfant présentant des manifestations de SIDA déclaré au stade avancé ou précoce, en générale en association avec d'autres antirétroviraux.
- De la prévention de la transmission materno-fœtale du VIH.
- Des patients asymptomatiques et après un accident de contamination.

Posologie :

- **Chez l'adulte et l'adolescent :** Elle est habituellement de 600mg /jour en deux prises (300mg toutes les 12 heures).
- **Chez l'enfant :** La posologie recommandée est fonction de la surface corporelle. La posologie initiale chez un enfant >3 mois est de 180 mg/m² de surface corporelle toutes les 12 heures.
- **Femmes enceintes** (après 14 semaines de grossesse) 600mg/jours en deux prises espacées de douze heures.

Au début du travail, 2mg/kg IVD en bolus pendant une heure, puis 1mg/kg/heure en perfusion lente jusqu'au clampage du cordon ombilical.

- **Nouveau Né** : 4 mg/kg deux fois par jour (toutes les 12 heures) à débiter dans les 72 heures pendant 2 à 4 semaines en fonction de la charge virale de la mère.

Administration : Elle peut être administrée par voie orale au cours ou en dehors des repas pour les formes solutions, les gélules et les comprimés et par voie intraveineuse pour les formes injectables.

Pharmacocinétique :

L'AZT a une bonne absorption digestive (60-70 %), une faible fixation aux protéines plasmatiques (34 à 38 %), et une bonne diffusion dans tout l'organisme, avec passage transplacentaire. Sa demi-vie sérique de même qu'intracellulaire est d'environ trois heures. La biodisponibilité orale moyenne est d'environ 65% (52-75%)

Son métabolisme est principalement hépatique conduisant à la synthèse de la forme glucuroconjuguée qui sera essentiellement éliminée par le rein (90 % de la dose ingérée) et sous forme inactive.

Principaux effets secondaires : ils peuvent être cliniques et/ou biologiques.

- **Cliniques** : ce sont les nausées, l'asthénie, l'anorexie, les malaises, les céphalées, les douleurs abdominales, la dyspepsie, la fièvre, l'insomnie, les paresthésies, les rashes et vomissements, les myalgies, l'anxiété, la dépression, la myopathie.
- **Biologiques** : La toxicité la plus fréquente de l'AZT est hématologique : Anémie, leucopénie, neutropénie, transaminases élevées, des macrocytoses. Elle est dose dépendante, elle s'observe surtout au stade avancé de l'infection à VIH lorsque le taux de lymphocytes T CD4 + est inférieur à 100/mm³ ou lorsqu'il existe les troubles médullaires préexistants .Un hémogramme de contrôle est alors recommandé.

On peut aussi observer une acidose lactique avec hépatomégalie et stéatose hépatique, une cardiomyopathie, une cytopathie mitochondriale chez le nouveau-né dont la mère a reçu l'association Zidovudine + Lamivudine.

Précautions d'emploi : elles sont multiples.

En cas d'antécédent d'anémie ou de neutropénies il est nécessaire d'adapter la posologie et de renforcer la surveillance.

En cas d'insuffisance hépatique il est nécessaire de contrôler les concentrations plasmatiques et de renforcer la surveillance.

En cas d'insuffisance rénale sévère il faut adapter la posologie.

L'allaitement déconseillé.

Interactions médicamenteuses :

L'utilisation prolongée du paracétamol pendant le traitement augmente l'incidence des neutropénies.

La probénicide peut accroître les concentrations de la Zidovudine, augmente sa demi-vie en réduisant son excrétion rénale.

Surveillance en cas de médicaments néphrotoxiques tels que : pentamidine IV, foscarnet et l'amphotéricine B.

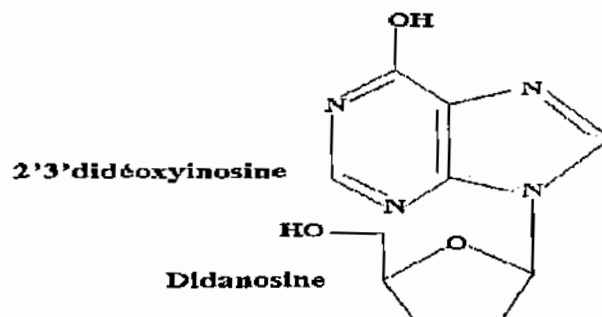
L'association avec le ganciclovir augmente le risque de toxicité hématologique, il en est de même pour l'interféron alfa, la dapsonne, la flucytosine. Certains médicaments comme la cimétidine, le Kétoprofène, l'indométacine, la morphine, la codéine, l'aspirine, l'amphotéricine, le ganciclovir peuvent interagir avec l'AZT.

Contre indication : L'AZT ne doit pas être administrée en cas

- D'hypersensibilité
- De troubles hématologiques sévères (taux d'hémoglobine < 7,5g/dl, taux de neutrophiles < 750/mm³) ; l'hémodiagnostic de contrôle (NFS) est alors recommandé.

DIDANOSINE (DDI).

Structure chimique : C₁₀H₁₂N₄O₃



9-[5-(hydroxyméthyl) oxalan-2-yl]-3H-purin-6-one [28].

Présentation :

- Comprimés dispersibles à 25, 50, 100mg, 150mg, 200mg en boîte de 60 cp.
- Poudre pour suspension buvable 2 et 4 g ; flacons de 200 ou 400 ml.
- Gélule gastro résistantes dosée à 125, 200, 250, 400mg boîte de 30 gélules.

Indication : elle est indiquée en association avec d'autres antiviraux chez les adultes et chez les enfants infectés par le VIH/SIDA.

Posologie : Elle se fait en deux prises par jour (12 heures d'intervalle) ou en une prise par jour (modification d'AMM 1999).

• **Adulte :**

Poids > 60kg : 400 mg /jour en une ou deux prises.

Poids < 60kg : 250 mg / jour en une ou deux prises.

• **Enfant :**

En fonction de la surface corporelle : 240 mg/m²/jour ou 180mg/m²/jour en cas d'association à la zidovudine ceci en une ou deux prises.

- **Enfant : < 3 mois :** l'expérience clinique est insuffisante pour déterminer une adaptation posologique.

Administration : La DDI doit être absorbée à jeun une heure avant le repas ou deux heures après par voie orale.

Pharmacocinétique :

La molécule est très sensible à l'acide gastrique, les comprimés doivent donc être administrés à jeun pour une meilleure résorption digestive.

La biodisponibilité est variable, de l'ordre de 40%.

La demi-vie plasmatique est courte (1/2 heure), mais la demi-vie intracellulaire du métabolite actif est prolongée (8 à 40 heures). De ce fait la Didanosine peut être prescrite en une prise quotidienne.

Le rapport LCR/Plasma est de 0,2 très inférieur à celui de l'AZT.

L'excrétion est rénale.

Principaux effets indésirables : Ils peuvent être cliniques et biologiques.

- **Clinique :** On peut constater :

*Une neuropathie périphérique.

*Une pancréatite survient chez 5 à 10 % des patients. Elle est d'autant plus fréquente et grave que les doses sont plus élevées. Les patients ayant des antécédents de pancréatite aiguë ou présentant une atteinte rénale y sont particulièrement exposés.

*Des troubles digestifs, avec au premier rang, la diarrhée, les vomissements, les nausées, les ballonnements, les douleurs abdominales, des pertes d'appétit.

On peut aussi observer : Des maux de tête, des réactions allergiques, la fatigue, le diabète, des frissons et fièvres, des chutes de cheveux, des sécheresses oculaires.

• **Biologique** : On peut observer :

- Une élévation de la lipasémie, de l'amylasémie, de l'amylasurie, du taux d'acide urique ; la baisse des globules rouges et des plaquettes.
- Une altération de la fonction hépatique et une modification de la glycémie.
- Une acidose lactique avec hépatomégalie, stéatose.

Précaution d'emploi : Des précautions doivent être observées en cas d'antécédents de pancréatite, d'insuffisance rénale, d'insuffisance hépatique, de phénylcétonurie, d'allaitement, de grossesse, d'hypertriglycéridémie.

Interactions médicamenteuses :

L'association avec la rifampicine entraîne un risque cardiaque grave.

Le ganciclovir potentialise le risque d'anémie.

L'association didanosine et Stavudine accentue les effets de neuropathie périphérique.

Contre indication : Elle est contre indiquée en cas :

- D'Hypersensibilité.
- De Pancréatite.

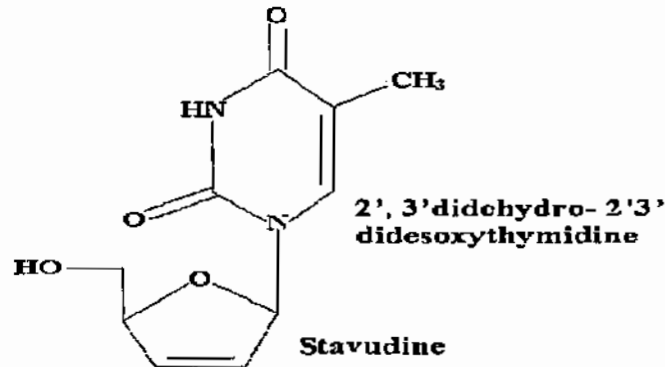
Recommandation : La Prise de deux comprimés se fait ensemble, croqués ou dissout (dans plus de 30 ml d'eau) et à jeun, une heure avant un repas ou deux heures ou plus après (pour éviter les effets d'agression de la Didanosine sur la muqueuse gastrique).

Ne pas mélanger à des jus de fruits, ni à l'eau gazeuse, ni à tout autre liquide acide.

En cas d'association didanosine-indinavir, les prises doivent être espacées d'au moins une heure.

STAVUDINE (D4T)30.

Structure chimique : $C_{10}H_{12}N_2O_4$.



1-[5-(hydroxymethyl)-2,5-dihydrofuran-2-yl]-5-methyl-1H-pyrimidine-2,4-dione [28].

Présentation : Il existe sous plusieurs formes :

- Gélule à 15mg, 20mg, 30mg, 40mg.
- Poudre pour suspension buvable 1mg/ml
- flacon pour 200 ml.

Indication : La D4T est indiquée dans le traitement des patients infectés par le VIH-1, en association avec d'autres antirétroviraux.

Posologie :

- **Adulte et adolescent :** En fonction du poids, on a :
Poids < 60kg : 60mg/jour en deux prises (30mg toutes les 12 heures).
- **Enfant de plus de 3 mois dont le poids < 30 kg :** 1mg/kg toutes les 12 heures (deux fois par jour) en association avec d'autres antirétroviraux.

Administration :

Elle se fait à jeun par voie orale ou pendant les repas.

Pharmacocinétique :

La bio disponibilité est bonne (>80 %). La demi-vie plasmatique est d'une heure et demi, et la demi vie intracellulaire nettement plus longue 3-4 heures.

La D4T est éliminée à 40 % sous forme inchangée dans les urines.

Effets secondaires : Ils sont cliniques et biologiques.

- **Effets cliniques** :

Le principal effet secondaire est la neuropathie périphérique qui se traduit par un engourdissement, des fourmillements ou des douleurs des extrémités. D'autres effets secondaires ont également été signalés, se sont : les pancréatites, des nausées, des vomissements, des diarrhées, des fièvres, des vertiges, des douleurs, des difficultés respiratoires, des éruptions cutanées, des insomnies, des troubles de l'humeur.

- **Effets biologiques** :

-Élévation modérée des transaminases hépatiques.

-Élévation des phosphatases alcalines, anémie, neutropénie, thrombopénie.

-Acidose lactique avec hépatomégalie, stéatose.

Précaution d'emploi : Des précautions sont à prendre en cas d'Insuffisance rénale, d'insuffisance hépatique, de neuropathie périphérique, de pancréatite.

Interactions médicamenteuses :

Hormis la Zidovudine, avec laquelle elle compétit au même site d'action, la Stavudine peut être prise avec la plupart des médicaments utilisés par les patients infectés par le VIH.

Le risque de neuropathie périphérique augmente en cas d'association avec d'autres molécules neurotoxiques (comme la Zalcitabine).

La Stavudine ne doit pas être utilisée en association avec la doxorubicine (elle inhibe son activation) et la DDI (elle entraîne une majoration des effets secondaires).

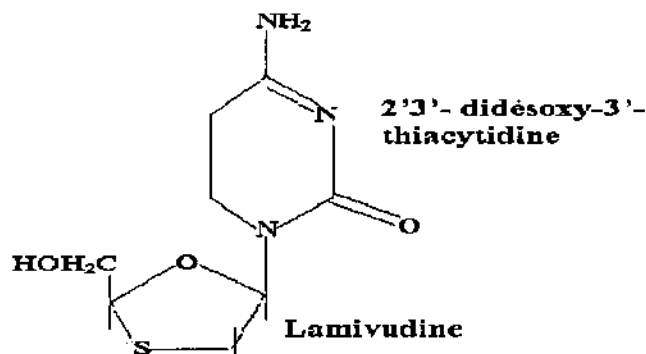
Contres indications :

- Hypersensibilité
- Transaminases hépatiques ou phosphatase alcaline augmentées de plus de cinq fois la limite supérieure de la normale.

LAMIVUDINE (3TC).

Ce dérivé antirétrovirus a obtenu une AMM européenne en 1996.

Structure chimique : $C_8H_{11}N_3S_1$.



Présentation :

- Comprimé à 150mg boîte de 60.
- Comprimé dosé à 300mg boîte de 30.
- Solution buvable à 10mg/ml flacon de 240 ml

Posologie :

- Chez l'adulte et l'enfant de plus de 30kg : un comprimé de 150mg deux fois par jour (toutes les 12 heures), ou 300mg une seule fois par jour.
- Chez l'enfant : 4 mg/kg deux fois par jour (chaque 12 heures) sans dépasser la posologie de 300mg/ jour.

Administration :

Elle se fait par voie orale au cours ou en dehors des repas.

Pharmacocinétique :

La biodisponibilité par voie orale est de 80-85 % chez l'adulte et de 65% chez l'enfant.

Elle est peu influencée par les prises alimentaires.

Sa demi-vie intracellulaire est de 12 heures.

Son élimination se fait sous forme inchangée par voie rénale.

Effets secondaires : La Lamivudine est généralement bien tolérée. Très souvent observés dans le cadre des associations, les effets qui surviennent sont :

- **Cliniques** : Les effets indésirables suivants sont peu fréquents (fréquence de 1 pour 1000 des patients traités) : des nausées, des vomissements, des maux de tête, des douleurs articulaires et abdominales, des troubles musculaires, de la fatigue, des éruptions cutanées.

On peut aussi observer des cas de neuropathies périphériques (rare), de pancréatites (plus courant chez les enfants à stade avancé), des hépatites graves.

- **Biologiques** : Dans des rares cas, on a observé l'anémie, l'augmentation transitoire de certaines enzymes du foie : les transaminases (ASAT, ALAT), l'augmentation de l'amylase sérique, neutropénie, acidose lactique avec hépatomégalie et stéatose, cytopathie mitochondriale chez le nouveau-né dont la mère a reçu l'association (AZT + 3TC).

Précaution d'emploi :

Insuffisance hépatique, insuffisance rénale (il faut adapter la posologie), antécédente de neuropathie périphérique.

Interactions médicamenteuses :

Il n'existe pas d'interactions médicamenteuses cliniquement significatives.

Aucune interaction pharmacocinétique importante n'a été retrouvée entre la Lamivudine et l'interféron alpha.

Une interaction avec le triméthoprime, un constituant de cotrimoxazole, provoque une augmentation de 40 % des doses thérapeutiques de la Lamivudine.

In vitro, son activité est comparable à celle de l'AZT et de la DDI, elle est synergique avec l'AZT, la D4T et additive avec la DDC et la DDI. Elle est active sur les virus résistants à l'AZT.

La Lamivudine ne doit pas être prise avec la zalcitabine, le ganciclovir en injection ou de foscarnet injectable pour éviter la potentialisation des effets neurotoxiques.

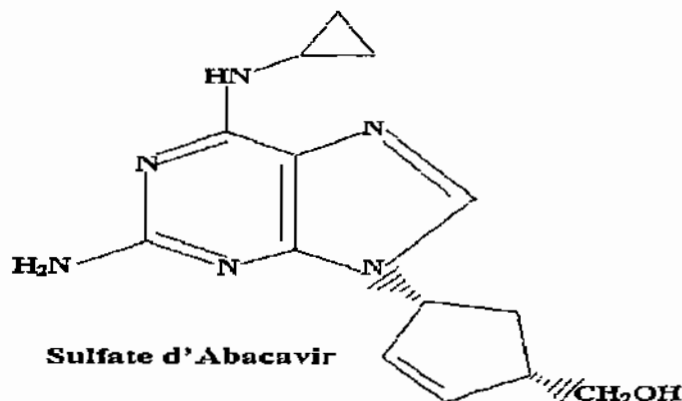
Contre- indications : Il est contre indiqué chez des patients qui présentent :

- Une Hypersensibilité
- Des Transaminases hépatiques supérieures à cinq fois la limite supérieure de la normale.

Une Clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/minute.

ABACAVIR (ABC).

Structure chimique : $C_{14}H_{18}N_6O_1$.



[(1R)-4-(2-amino-6-(cyclopropylamino) purin-9-yl)-1-cyclopent-2-enyl] méthanol [28].

Présentation :

- Comprimés à 300mg.
- Solution buvable à 20mg/ml (pas de forme ni d'AMM pédiatrique).

Indications : L'ABC est indiqué dans le traitement de patients adultes infectés par le VIH, en association avec d'autres antirétroviraux. Ses bénéfices ont surtout été établis chez des patients qui n'avaient pas reçu de traitements antirétroviraux antérieurs.

Posologie :

- Adultes et adolescents : 300 mg deux fois par jour (1 prise /12 heure) ou, solution buvable de 15 ml deux fois par jour.
- Enfants : 8 mg/kg deux fois par jour, espacées de 12 heures.

En cas d'insuffisance hépatique :

- Légère : 300 mg deux fois par jour.
- Modérée : à éviter.
- Sévère : contre indiqué.

L'Abacavir est un médicament réservé à l'usage hospitalier.

Effets secondaires : on note principalement des réactions d'hypersensibilité chez environ 3,6 % des patients généralement avant S6 (médiane = 11 jours) pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Les symptômes comportent généralement : fièvre, éruption cutanée, arthralgies, myalgies, dyspnées, nausées ou autres troubles digestifs, fatigue, céphalées. L'apparition d'un ou deux de ces symptômes suffit à imposer un arrêt définitif de ce médicament.

On note aussi une acidose lactique avec hépatomégalie, stéatose.

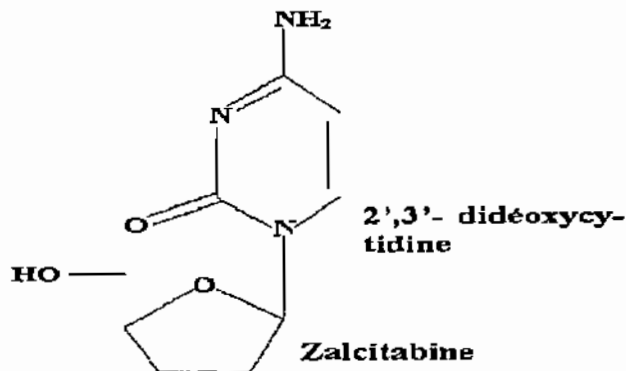
Interaction médicamenteuse : L'association avec l'AZT et la 3TC est synergique.

Contre indication :

- Hypersensibilité connue ou suspectée à l'un des composants du médicament.
- Insuffisance hépatique sévère.

ZALCITABINE (DDC).

Structure chimique : $C_9H_{13}N_3O_3$



Présentation : - Comprimé à 0,375 mg.

- Comprimé à 0,750 mg.

Indications : Il est indiqué chez l'adulte infecté par le VIH, en association à d'autres antirétroviraux.

Posologie : Chez l'adulte la posologie recommandée est de 0,75 mg per os trois fois par jour.

Pharmacocinétique : La Zalcitabine a une bonne résorption digestive, une diffusion tissulaire satisfaisante et, l'excrétion est prédominante par la voie rénale.

Effets secondaires : les effets indésirables reconnus sévères sont les suivants :

- Neuropathies périphériques, sensitivo-motrices, avec une dominante algique qui peut être importante, persistante, et nécessiter le recours aux opiacés ;
- Pancréatites ;
- Ulcérations oesophagiennes ;
- Atteintes myocardites, avec défaillance cardiaque.

LES ASSOCIATIONS : Elles sont disponibles au MALI.

ZIDOVUDINE (300 mg) + STAVUDINE (150 mg):

Présentation : Comprimé pelliculé (lamivudine150mg + Zidovudine300mg) en association fixe ; boîte de 60 comprimés.

Posologie : Elle est de 1 comprimé toutes les 12 heures par voie orale en cour ou en dehors des repas (adultes et adolescents).

Pharmacocinétique :

Elle présente les mêmes caractéristiques pharmacocinétiques que l'AZT et la 3TC.

ZIDOVUDINE (300 mg) + LAMIVUDINE (150 mg) + ABACAVIR (300 mg):

Présentation : Comprimés pelliculés contenant 300 mg de Zidovudine + 150 mg de Lamivudine + 300 mg d'Abacavir ; boîte de 60comprimés.

Posologie : 1comprime toutes les 12 heures en cour ou en dehors des repas.

Indication : Elle est indiquée dans le traitement de l'infection à VIH chez l'adulte et chez l'adolescent ayant plus de12ans.

Contre indication : Elle a les mêmes contres indications que l'AZT ou la 3TC.

Cette association présente également les mêmes **effets secondaires** et les mêmes caractéristiques **pharmacocinétiques** que les molécules qui la constituent.

Du fait des risques d'accident graves liés à l'emploi de l'Abacavir, cette association ne sera utilisée que si l'on ne peut pas faire de trithérapie classique.

STAVUDINE (30mg) + LAMIVUDINE (150 mg).

Présentation : - Comprimé contenant 30 mg de Stavudine + 150 mg de Lamivudine.

La posologie, les indications, les contres indications, les effets secondaires et toutes les caractéristiques **pharmacocinétiques** sont les même que celles de ses différents constituants (Stavudine et Lamivudine).

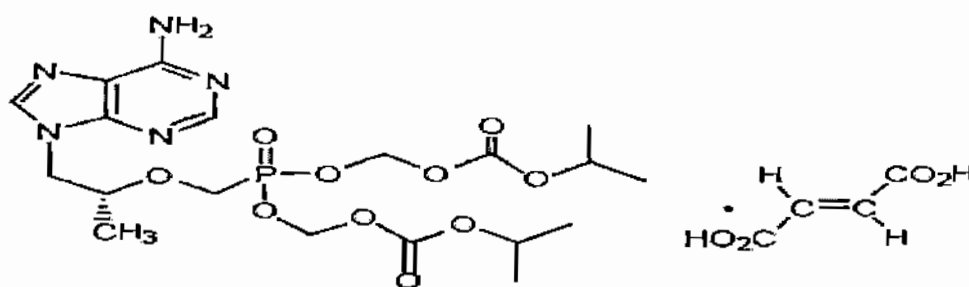
3.2.3.2. Inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse [22 ; 29]

Au plan chimique, les inhibiteurs nucléotidiques de la TI sont des molécules structurellement proches des INTI mais qui possèdent déjà une phosphorylation. Un seul médicament appartient actuellement à cette catégorie.

TENOFOVIR : Disoproxil fumarate (TDF).

Le Ténofovir est le premier analogue nucléotidique, mis sur le marché en 2002.

Structure chimique : $C_{19}H_{30}N_5O_{10}P_1$



1-(6-ainopyrin-9-yl) propan-2-yloxymethylphosphoniacide [28].

Mécanisme d'action : C'est une pro drogue analogue nucléotidique de l'adénine, un pseudo nucléoside mono phosphorylé qui subira une double phosphorylation au lieu

d'un tri phosphorylation (comme les INTI) avant d'être actif sur le virus. En se liant à la transcriptase inverse, ils entrent en compétition avec les nucléotides naturels conduisant à l'interruption de l'élongation de la chaîne d'ADN pro viral ; l'ADN qui en résulte est incomplet et ne peut créer de nouveau virus.

Présentation : Il se présente sous forme de comprimés pelliculés de 300 mg (correspond à 245 mg de Ténofovir disoproxil, soit 136 mg de Ténofovir).

Indications : Elle est une alternative en cas d'effets secondaires à la Stavudine.

Il n'a pas d'indication chez l'enfant, l'adolescent, ni la femme enceinte.

Posologie : Elle doit être adaptée selon le niveau de clairance de la créatinémie rénale :

- Clairance \geq 50 ml/min : 300 mg/jour (24h)
- Clairance = 30- 49 ml/ min : 300 mg/2jour (48)
- Clairance = 10- 25 ml/min : 300 mg/3jour (72 à 96h)
- Sous dialyse = 300 mg après 12h de dialyse.

Administration : Elle se fait lors des repas.

Pharmacocinétique : La demi-vie intracellulaire de ce médicament est de l'ordre de 50 heures sur des cellules mononucléées au repos et d'environ 10 heures sur des cellules stimulées *in vitro*. Ceci permet de réduire le nombre de prises orales.

Effets secondaires : Ce médicament a peut d'interactions avec les diverses isoenzymes des cytochromes P 450. En revanche ce médicament a une toxicité tubulaire rénale bien établi par des travaux expérimentaux sur plusieurs espèces animales. Ainsi il peut donc provoquer des effets néphrotoxiques divers, provoquer des tubulopathies proximales (exceptionnellement un syndrome de FANCONI), des hypophosphatémies modérées et fluctuantes.

On peut aussi observer des troubles gastro intestinaux légers ou modérés.

Contres indications :

Hypersensibilité connue à l'un des constituants de produit ;

Enfants, adolescents, femmes enceintes (manques de données).

Recommandation : Lors de l'utilisation de ce médicament il est recommandé de surveiller les fonctions rénales (créatinémie et phosphatémie).

3.2.3.3. Les inhibiteurs non Nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) [26 ; 30].

Les INNTI constituent une famille antirétrovirale structurellement et fonctionnellement différente des analogues Nucléotidiques, ces composés sont des inhibiteurs puissants et très sélectifs de la transcription du VIH1. Ils sont inactifs sur le VIH2. A la différence des analogues Nucléotidiques, les INNTI inhibent la reverse transcriptase de façon non compétitive, en se fixant directement sur le site catalytique de l'enzyme (dans une petite poche hydrophobe). Pour être actifs, ils ne nécessitent pas de modification chimique, en particulier pas de phosphorylation préalable.

Ces produits peuvent présenter une activité antirétrovirale importante mais ils se caractérisent tous par l'émergence rapide de résistance en situation d'échec virologique.

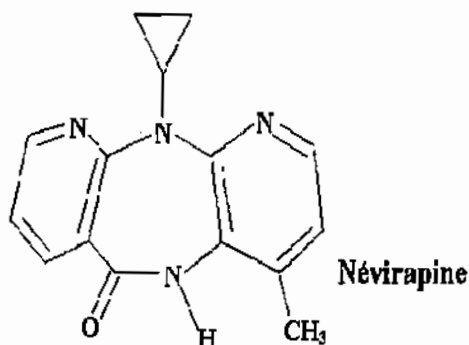
Les différentes molécules INNTI sont :

- Névirapine (NVP) ;
- Efavirenz (EFV) ;
- Emivirine (Coactinon®).

Les deux premières sont utilisées au Mali. La troisième n'est pas utilisée à cause de ses effets secondaires.

NEVIRAPINE (NVP).

Structure chimique : $C_{15}H_{14}N_4O_1$



11-cyclopropyl-5, 11-dihydro-4-methyl-6H-dipyrido [3, 2-b: 2, 3'- f] [1, 4] diazepin-6-one [28].

Présentation : Elle se présente sous forme de :

- Comprimé dosé à 200mg, boîte de 60 comprimés.
- Solution buvable 50mg/5ml ; flacon de 25, 100, 240ml.

Indications : Elle est indiquée dans les infections à VIH-1, en association avec d'autres antirétroviraux, chez l'adulte et l'enfant.

Posologie :

• **Chez l'adulte :**

La dose est 200mg/jour ou 20 ml de suspension buvable en une prise, pendant 15 jours (cette phase initiale de traitement permet de diminuer l'incidence des éruptions cutanées) puis 200mg ou 20 ml deux fois par jour.

• **Chez l'enfant :**

- Inférieur à 8 ans la posologie est 4mg/kg une fois/jour pendant 15 jours, puis 7mg/kg deux fois/jour,
- Supérieur à 8 ans la posologie est 4mg/kg une fois/ jour pendant 15 jours puis 14mg/kg deux fois/jour.

Doses prophylactiques dans la PTME :

- Chez la mère : il est important d'administrer une dose de Névirapine (200mg) en prise unique par voie orale (un comprimé à 200mg) ou de 20ml de suspension buvable durant la phase de travail précédant l'accouchement.
- Chez le nouveau-né : l'administration d'une dose unique par voie orale de 2mg/kg ou 0,2ml/kg sous forme de suspension buvable dans les 72 heures suivant la naissance.

Administration : Elle se fait par voie orale au cours ou en dehors des repas.

Pharmacocinétique :

- La Névirapine a une bonne pénétration dans le système nerveux.
- L'absorption digestive est bonne (80 %).
- L'élimination est rénale.
- Le métabolisme est hépatique.
- Très bon passage placentaire.
- Il ne bloque pas les ADN polymérase cellulaires.

Effets secondaires : ils peuvent être de deux types.

- **Cliniques** : se sont :
 - Des rashes cutanés, essentiellement dans les six premières semaines et pouvant être sévères ; le syndrome de Stevens Johnson (0,3 %).
 - Fièvres, nausées, vomissements, diarrhées, douleurs gastriques, ulcérations buccales, œdèmes du visage, conjonctivites, myalgies, céphalées.
 - Hépatites.
- **Biologiques** : se sont surtout des leucopénies, des cytolyses hépatiques.

Précaution d'emploi : La Névirapine étant un inducteur de cytochrome CYP450, la contraception doit donc être mécanique (préservatif) car il diminue la concentration plasmatique des contraceptifs oraux. Une précaution d'emploi s'impose en cas de prise de certains médicaments antituberculeux (la rifampicine) et du Kétoconazole.

Si rash léger : surveiller étroitement.

Si rash modéré ou sévère : arrêter et remplacer la Névirapine.

Si rash très sévère : arrêter la Névirapine et éviter les INNTI.

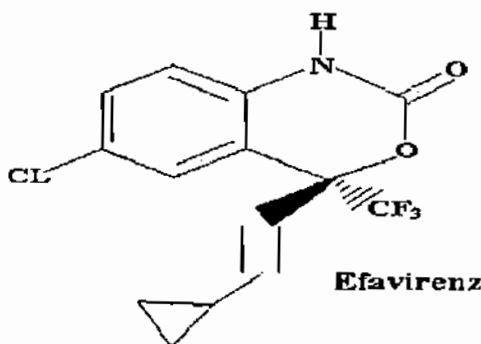
Interactions médicamenteuses : La concentration plasmatique de la Névirapine est diminuée par l'administration de Rifampicine, de Rifabutine ; leur utilisation concomitante n'est pas recommandée.

Contre indication :

- Allergie connue à l'un des constituants.
- Insuffisance rénale ou hépatique.

EFAVIRENZ (EFV).

Structure chimique : $C_{14}H_9N_1O_2F_3Cl_1$



(S)-6-chloro-4-(cyclopropylethynyl)-1,4-dihydro-4-(trifluoromethyl) - 2H-3, 1-benzoxazin-2-one [28].

Présentation : Il existe sous plusieurs formes :

- Gélule dosée à 50 mg boîte de 30 gélules ;
- Gélule dosée à 100mg, boîte de 30 gélules ;
- Gélule dosée à 200 mg, boîte de 90 gélules ;
- Comprimé enrobés sécable dosé à 600 mg, boîte de 30 comprimés ;
- Solution buvable à 30 mg/ml, flacon de 180 ml (moins disponible).

Indication : elle est indiquée dans le traitement de l'infection à VIH-1 en association avec d'autres antirétrovirus, chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant de 3 (si le poids est supérieur à 13kg).

Posologie recommandée : Adulte : 600mg /j en une seule prise au coucher.

Chez l'enfant : La posologie est adaptée au poids.

- 13 à 15kg, 200 mg/jour ;
- 15 à 20 kg, 250 mg/jour ;

- 20 à 25 kg, 300mg /jour ;
- 25 à 32,5kg, 350 mg/jour ;
- 32,5 à 40kg, 400 mg/jour ;
- >40 kg, 600mg/jour.

Modalité de prise : L'administration peut se faire à jeun ou pendant les repas.

Pharmacocinétique : L'Efavirenz a une bonne liaison aux protéines plasmatiques humaines (99,5 à 99,75 environ) et surtout à l'albumine.

Sa biodisponibilité est supérieure à 90%.

Sa demi-vie plasmatique varie entre 40 et 55 heures.

Il est inducteur du cytochrome P450, il induit ainsi son métabolisme qui est rénal.

Sa demi-vie d'élimination varie entre 52 et 76 heures et son excrétion est à 34 % urinaire et 61 % fécal.

Effets secondaires :

- **Cliniques :** éruption cutanée cédant généralement avec la poursuite du traitement, troubles neurologiques (vertiges, insomnie, troubles de l'attention, somnolence) ; troubles psychologiques (cauchemars, dépression aiguë, idées suicidaires, épisodes maniaques) ; troubles digestifs (nausées, diarrhée, douleurs abdominales).
- **Biologiques :** élévation des aminotransférases, élévation du cholestérol total.

Interactions médicamenteuses : L'Efavirenz est inducteur sur le CYP3A4, ainsi les composés qui sont substrats pour le CYP3A4 sont susceptibles de voir leurs concentrations plasmatiques diminuer lors de leur administration avec l'Efavirenz. Certains médicaments comme les contraceptifs oraux, l'Indinavir, la méthadone, la rifampicine, le Saquinavir risquent des perturbations de concentrations plasmatiques. En cas de prise de la rifampicine la dose de l'Efavirenz doit être augmentée.

Contre indication : Ne doit pas administrée en cas

- de grossesse surtout dans la phase embryonnaire ;
- d'allergie connue à l'un des composants ;
- d'insuffisance hépatique et rénale ;
- d'allaitement maternel.

**ASSOCIATION : STAVUDINE (30 mg) + LAMIVUDINE (150 mg) +
NEVIRAPINE (200 mg).**

Présentation :

Comprimé : - 30 mg de Stavudine + 150 mg de Lamivudine + 200 mg de Névirapine.

- 40 mg de Stavudine + 150 mg de Lamivudine + 200 mg de Névirapine.

La posologie, les indications, les contre indications, les effets secondaires et toutes les caractéristiques pharmacocinétiques sont les même que celles de ses différents constituants (Stavudine, Lamivudine et Névirapine).

3.2.3.4. Les inhibiteurs des protéases (IP) [26 ; 30-31].

Les IP du VIH bloquent la phase tardive de la maturation virale ; ils agissent au niveau du processus d'assemblage des protéines virales nouvellement synthétisées en utilisant l'action d'une enzyme clé qui est la protéase.

Ils ont tous un métabolisme prenant la voie des cytochromes P450. Ils induisent des interactions médicamenteuses avec des produits utilisant les mêmes voies métaboliques comme la rifampicine.

La protéase du VIH clive les polypeptides précurseurs permettant de générer les protéines structurales et enzymatiques du virion. Les antiprotéases du VIH eux, sont des inhibiteurs spécifiques et réversibles qui se lient aux sites actifs de l'enzyme, empêchant le clivage des polypeptides ; des virions immatures sont produits, lesquels sont incapables d'infecter de nouvelles cellules. Les IP sont actifs sur le VIH-1 et le VIH-2 dans des proportions variables selon les molécules. Ils ont une action directe sur la cible enzymatique virale ne nécessitant pas d'activation métabolique, étendant l'efficacité potentielle aux cellules au repos (contrairement aux analogues Nucléotidiques).

Les IP potentialisent l'effet d'une mono ou d'une bithérapie par INTI. Sous trithérapie on observe rapidement une baisse significative de la charge virale d'un ou de deux

ordres de grandeur (log 10), et ce de manière durable. En revanche, ils ne peuvent pas être employés seuls car le virus du VIH y devient rapidement résistant.

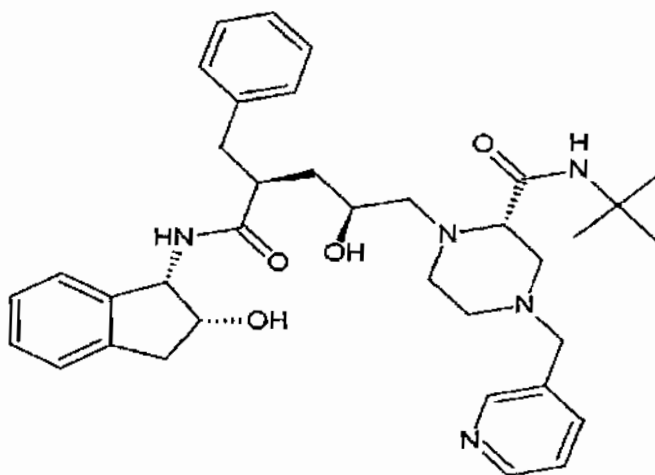
Les différentes molécules sont :

- Indinavir
- Ritonavir
- Nelfinavir
- (Lopinavir+Ritonavir) en une molécule fixe.
- Saquinavir
- Amprénavir
- Tipranavir qui est encore en développement.

Les 4 premiers sont utilisés au Mali.

INDINAVIR (IDV)

Structure chimique : $C_{36}H_{47}N_5O_4$



1-[2-hydroxy-4-[(2-hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl) carbamoyl]-5-phenylpentyl]-4-(pyridin-3-ylmethyl)-N-tert-piperazine-2-carboxamide [28].

Présentation : se présente sous forme de

- Gélule dosée à 200mg, boîte de 360 ;
- Gélule dosée à 400mg, boîte de 60 ;
- Gélule dosée à 400mg, boîte de 180.

Indication :

Elle est indiquée dans le traitement de l'infection à VIH chez l'adulte et l'adolescent.

Posologie : elle est de :

- 2400 mg /jour en 3 prises de 800 mg toutes les 8 heures. Ne pas réduire à deux prises par risque de résistances ; l'administration se fait à jeun, 1 heure avant ou 2 heures après les repas.
- Apport hydrique d'au moins 1.5 litres /jour est nécessaire afin de limiter le risque de lithiase rénale.
- Traitement associé à l'Itraconazole ou patient insuffisant hépatique : 600mg 3fois/jour.

Pharmacocinétique :

- La biodisponibilité est de 30 à 60 % ;
- Son métabolisme est hépatique par cytochrome P450 ;
- Sa demi-vie plasmatique est de 1.5 à 2 heures ;
- Son élimination est rénale.

Effets secondaires : ils sont :

- **Cliniques** : ce sont des troubles digestifs de type de nausées (33 %), diarrhées (25 %), vomissements (15 %), douleurs abdominales (15 %), altération du goût, céphalées, vertiges, asthénie, vision trouble, sécheresse de la peau (15 %), rash, néphrolithiase.
- **Biologiques** : ce sont une hyper bilirubinémie non conjuguée, une augmentation des amino transférases, une anémie hémolytique, diabète, augmentation des triglycérides et du cholestérol.

Contre- indication : ne doit être administré en cas

- Insuffisance rénale
- Insuffisance hépatique.
- Hémophilie ;
- Hypersensibilité.

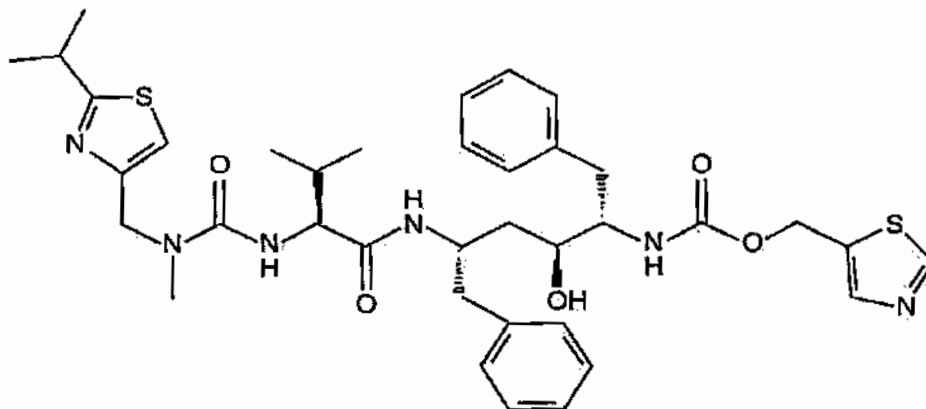
Interaction médicamenteuse : L'Indinavir est un inducteur de cytochromes P450, il peut donc interagir avec les médicaments utilisant le même mécanisme comme les antituberculeux (la rifampicine), les psychotropes et les antihistaminiques, le cisapride, le midazolam, le triazolam, l'astémizole, la terfénadine.

Précautions d'emploi :

L'Indinavir doit être pris à distance des pansements intestinaux pour éviter le risque de malabsorption.

RITONAVIR (RTV)

Structure chimique : $C_{37}H_{48}N_6O_5S_2$



Ritonavir

(±)-1-(benzo[δ] [1,3] dioxol-5-yl)-N-methylpropan-2-amine [28].

Présentation : elle se présente sous formes de :

- Gélule dosée à 100mg boîte de 84 gélules
- Solution buvable dosée à 600mg/7.5ml soit 80 mg /ml.

Ces deux formes peuvent être conservés 30 jours à une température inférieure à 25°C après ouverture des boîtes ou flacons. Eviter l'exposition à la chaleur excessive.

Indication : il est indiqué dans le traitement de l'infection à VIH chez l'adulte et chez l'enfant plus de 2 ans.

Posologie recommandée : la posologie chez l'adulte est :

Tableau 1 : évolution de la posologie selon les formes.

Gélules	Solutions
Adulte : J1 et J2, 300mg x 2/jour	J1 à j2 3.75ml x 2/jour
J3 à j6, 400mg x 2/jour	J3 à j6 5ml x 2/jour
J7 à j14, 500mg x 2/jour	J7 à j14 6.25ml x 2/jour
Puis, 600mg x 2/jour	puis ; 7.5ml x 2/jour

Elle est dose croissante pendant les 14 premiers jours du traitement

Enfant : 250 mg/m² 2 fois/jour et augmenter de 50mg tous les 2 à 3jours jusqu'à 700 mg/m²/jour en 2 prises toutes les 12 heures.

Le Ritonavir peut être associé à un autre inhibiteur de protéase, ce qui permet avoir une action aussi efficace et une diminution du nombre de prises et de comprimés.

Exemple avec l'Indinavir : 800mg/jour en 2 prises d'Indinavir et Ritonavir 200mg/jour en 2 prises.

Modalités de prise : une administration par voie orale de préférence en cours de repas.

Pharmacocinétique :

- Le Ritonavir est lié aux protéines plasmatiques pour 98 % à 99% ;
- Sa demi-vie plasmatique est évaluée entre 3 et 5 heures ;
- Son catabolisme est hépatique ;
- Son élimination est rénale

Effets secondaires : Ils sont :

- **Cliniques** : troubles Gastro-intestinaux parfois intenses : Nausées (45 %), diarrhées (45 %), vomissements (20 %), douleurs abdominales (10 %), anorexie, dyspepsie, troubles neurologiques à type de paresthésies péribuccales, neuropathie périphérique.
- **Biologiques** : augmentation des amino transférases, gammas GT, transaminases, CPK, bilirubines, acides uriques, amylases, triglycérides et du cholestérol.

Précaution d'emploi : risque de saignement chez les patients hémophiles.

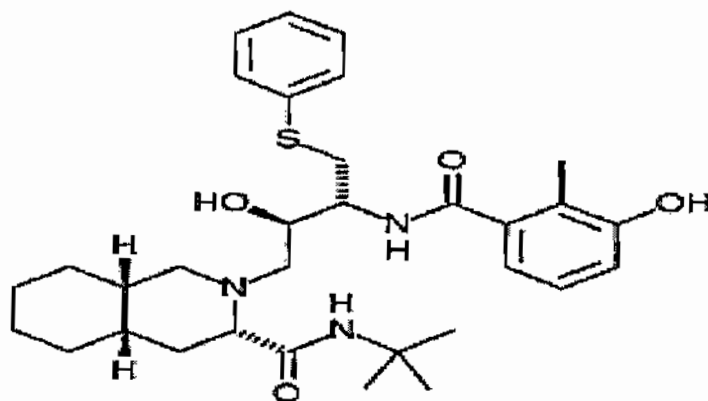
Interactions médicamenteuses : la Rifampicine et la diminuent les concentrations plasmatiques du Ritonavir. Les associations avec les antiarythmiques, les ergots de seigles, certains analgésiques et hypnotiques sont contre-indiquées

Contre indication : Le Ritonavir est contre indiqué dans le cas suivant :

- Allergie connue à l'un des constituants ;
- Insuffisance hépatique sévère.
- Association avec certains médicaments éliminés par le CYP450 hépatique.

NELFINAVIR (NFV)

Structure chimique : $C_{32}H_{45}N_3O_4S_1$



2-[2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2-methyl-benzoyl) amino-4-phenylsulfanyl-butyl]-N-tert-butyl-1, 2, 3, 4,4a, 5, 6, 7, 8,8a- decahydroisoquinoline-3-carboxamide [28].

Présentation : On distingue :

- des comprimés à 250mg, boîte de 270.
- des poudres à 50mg/g/mesure, flacon de 144g.

Indication : infection à VIH de l'adulte et de l'enfant de plus de 2ans.

Posologie : Chez l'adulte 750mg x 3 fois/jour ;

Chez l'enfant de 2 à 13 ans : 25 à 30 mg/kg x 3 fois/jour.

Administration : elle se fait par voie orale en cours ou en dehors des repas.

Pharmacocinétique :

- la biodisponibilité de Nelfinavir est comprise entre 20 et 80 % ;
- Sa demi-vie plasmatique est évaluée entre 3,5 et 5 heures ;
- Sa liaison aux protéines plasmatiques est importante (>98 %) ;
- Son métabolisme est hépatique et utilise la voie du cytochrome P450 ;
- Son élimination est rénale.

Effets Secondaires : Les principaux effets secondaires sont :

- **Cliniques :** Des diarrhées, les nausées, et les vomissements ;

- **Biologiques** : L'élévation des CPK, parfois une hyperglycémie, une hyperlipidémie.

Précaution d'emploi : Il peut provoquer

- Une insuffisance hépatique ;
- Une insuffisance rénale.

Interactions médicamenteuses : Les inducteurs enzymatiques tels : la rifampicine le phénobarbital, la phénytoïne, la carbamazépine, le triazolam, lemidazolam, l'ergot de seigle, les quinidiniques et amiodarones, la Névirapine et les médicaments générateurs de torsades de pointes tel le cisapride, peuvent influencer fortement les concentrations plasmatiques de Nelfinavir. Ces associations sont donc contre-indiquées.

Les produits contenant du Millepertuis (*Hypericum perforatum*) entraînent une perte d'efficacité et le développement de résistances.

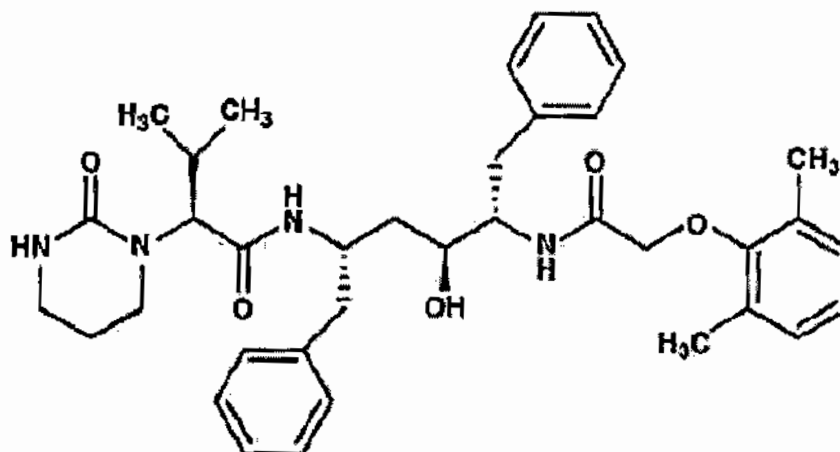
Contre-indication : elle est contre indiquée en cas :

- d'hypersensibilité à l'un des constituants ;
- de prise concomitante de terféndine (antihistaminique) peut donner une arythmie cardiaque mortelle ;
- d'insuffisance rénale et/ou hépatique ;
- de phénylcétonurie ;
- de grossesse, allaitement.

ASSOCIATION : LOPINAVIR + RITONAVIR.

Structure chimique :

LOPINAVIR : $C_{37}H_{48}N_4O_5$



[1S-[1R*, (R*), 3R*, 4R*]]-N-[4-[[[(2,6- dimethylphenoxy) acetyl] amino]-3-hydroxy-5-phenyl-1-(phenylmethyl) pentyl] tetrahydro- alpha-(1-methylethyl)-2-oxo-1(2H)-pyrimidine acétamide.

Présentation : C'est une association de Lopinavir et de Ritonavir en proportion de 4 pour 1. Ainsi on a :

- Des comprimés dosés à 200 mg de LPV + 50 mg de RTV ;
- Des comprimés dosés à 133,3 mg de LPV + 33,3 de RTV ;
- Des solutés buvables dosés à 80 mg/ml de LPV + 20 mg/ml de RTV.

Posologie : Adulte : 400 mg de Lopinavir + 100 mg de Ritonavir deux fois par jour ;

Chez l'enfant, les posologies sont fonction de la surface corporelle :

- ° Surface corporelle $\leq 1,3 \text{ m}^2$: 230 mg/m² de LPV + 57,5 mg/m² de RTV 2 fois/jour.
- ° Surface corporelle $> 1,3 \text{ m}^2$: 5 ml de solution buvable LPV/RTV 2 fois/jour.

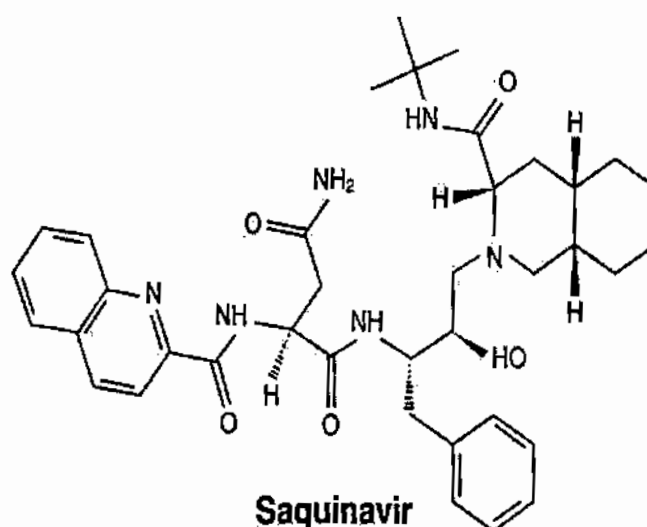
Particularité : L'association d'une faible dose de Ritonavir permet de ralentir le catabolisme du Lopinavir par les cytochromes P 450 du groupe A3. Cette propriété inhibitrice du Ritonavir est mise à profit pour espacer les prises mais aussi pour retarder l'extrusion cellulaire du médicament.

Effets secondaires : Les principaux effets secondaires sont :

- **Cliniques** : des troubles digestifs tels des nausées, diarrhées, intolérances gastro-intestinales, des céphalées et des asthénies.
- **Biologiques** : augmentation du cholestérol et/ou des triglycérides, élévation des transaminases, des anomalies du glucose.

SAQUINAVIR

Structure chimique : $C_{38}H_{50}N_6O_5$



Cis-N-tert-butyl-decahydro-2-[2(R)-hydroxy-4-phenyl-3(S)-[[N-2-quinolylcarbonyl-L-asparaginy]l-amino] butyl]-(4aS, 8aS)-isoquinoline-3(S)-carboxamide méthane sulfonate [28].

Présentation : Il se présente sous forme de gélules de 200 mg (Invirase) et de capsules molles de 200 mg (Fortovase).

Posologie : Pour un adulte : 1200 mg d'Invirase trois fois par jour ;
800 mg de Fortovase trois fois par jour.

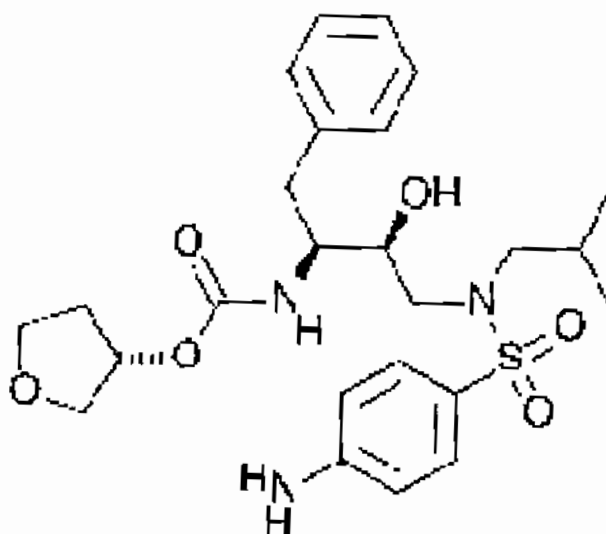
Particularité : La mauvaise biodisponibilité du Saquinavir nécessite sa prise durant les repas ou dans les deux heures suivantes.

Effets secondaires : On a des troubles digestifs fréquents (nausées, vomissements, diarrhées), des hématomes spontanés (des hémarthroses chez l'hémophile).

Interactions médicamenteuses : L'association avec des inducteurs enzymatiques et les médicaments qui peuvent induire des torsades de pointes (cisapride, certains antihistaminiques H) est contre-indiquée.

AMPRENAVIR.

Structure chimique : $C_{25}H_{35}N_3O_6S_1$



(3S)-tetrahydro-3-furyl N-[(1S,2R)-3-(4-amino-N-isobutylbenzenesulfonamido)-1-benzyl-2-hydroxypropyl]carbamate [28].

Présentation : Il se présente sous plusieurs formes :

- Capsules molles de 50 mg ;
- Capsules molles de 150 mg ;
- Solution buvable à 15 mg/ml.

Posologie : Chez l'adulte : 1200 mg deux fois par jour ;

Chez l'enfant de 4 ans et plus : 20 mg/kg deux fois par jour.

Particularité : L'Amprénavir s'étant révélé moins efficace que l'indinavir chez des patients n'ayant jamais reçus d'IP, il n'est donc pas indiqué en première intention de traitement. En revanche, il a un intérêt en cas de résistance virale puisqu'il possède un profil de résistance différent des autres inhibiteurs de protéases.

Métabolisé par le CYP3A4, l'Amprénavir peut être associé à une faible dose de Ritonavir afin de potentialiser son action ; on doit ainsi baisser de 50 % la posologie.

Effets secondaires : On note surtout comme effets particuliers : des troubles digestifs, paresthésies péri-buccales et des éruptions cutanées généralement bénignes.

3.2.3.5. Les inhibiteurs d'entrée [32-33].

L'entrée du VIH dans la cellule hôte comporte schématiquement deux étapes presque simultanées : fixation puis fusion ponctuelle de leurs membranes par l'intermédiaire de leurs protéines de surface, notamment :

Les protéines virales associées l'une à l'autre. Gp 120 intervenant dans la fixation et gp 41 dans la fusion.

La molécule CD4 encore appelée récepteur-CD4 ; les co-récepteurs CXCR4 et CCR5 qui en réalité ne sont rien d'autre que des récepteurs aux chémokines du lymphocyte T CD4 et de certains autres types de cellules (macrophages, monocytes, cellules dendritiques etc....).

Selon leurs mécanismes d'action les inhibiteurs d'entrée du VIH se répartissent en :

Inhibiteurs de fixation agissant ainsi sur la protéine gp 120 et la molécule CD4 ;

Les antagonistes des co-récepteurs CXCR4 et CCR5.

L'inhibiteur de fusion le plus connu et actuellement disponible est l'**enfuvirtide**. Initialement appelé T20 il se fixe sur la gp 41 empêchant ce dernier de remplir son rôle, inhibant ainsi la fusion des membranes et donc l'entrée du virus dans les cellules hôtes. C'est un polypeptide de synthèse formé de 36 acides aminés s'administrant par voie sous-cutanée matin et soir (deux fois par jour). Afin d'éviter l'apparition rapide de résistance, il faut toujours l'utiliser en association avec d'autres antirétroviraux.

Les inhibiteurs de fusion ont pour avantages de diminuer la virémie et d'augmenter le taux de lymphocytes T CD4. D'autres anti-fusions sont en cour d'étude.

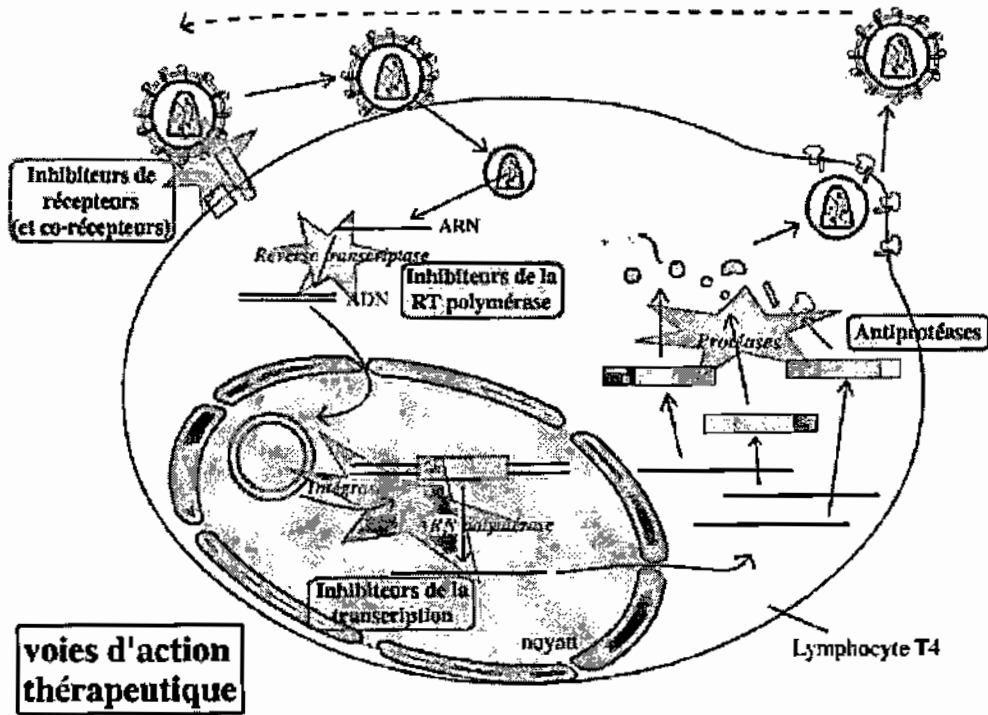


Figure 5 : quelques lieux d'actions de traitements contre le VIH [29].

3.3. Le traitement.

3.3.1. Le but.

Les ARV sont des molécules chimiques susceptibles d'entraver et de ralentir la réplication du VIH/SIDA dans l'organisme [32].

L'objectif du traitement antirétroviral est de rendre la charge virale indécélable et au mieux de restaurer l'immunité, permettant d'augmenter la durée et la qualité de vie des patients [27]. L'objectif est de stabiliser l'infection sans réplication ni évolution clinique.

Le risque de transmission de la mère à l'enfant du VIH justifie aussi d'envisager un traitement antirétroviral chez les femmes enceintes dans la mesure où ce traitement permet de réduire ce risque de transmission à moins de 1 % lorsque ce traitement est administré dans des conditions optimales [34].

D'un autre côté, le traitement antirétroviral permet de diminuer le risque de contamination par le VIH en cas de contact accidentel potentiellement infectant avec des objets ou des substances souillées par le VIH [35].

3.3.2. Conditions d'instauration du traitement.

Avant d'initier le traitement antirétroviral, il convient de faire un bilan pré thérapeutique qui permet d'apprécier le retentissement de l'infection à VIH sur l'état général (poids, score de Karnofsky), sur le système immunitaire par la mesure du taux des lymphocytes CD4/mm³, de quantifier l'ARN VIH plasmatique (charge virale, exprimée en nombre de copies/ml ou en log 10) et de disposer d'éléments biologiques de référence tels que le taux d'hémoglobine, la NFS, la glycémie, les transaminases, la bilirubinémie, l'urémie et l'uricémie, paramètres pouvant être modifiés par le traitement antirétroviral [36].

Il convient également l'établissement entre le patient, éventuellement son entourage et son médecin traitant d'une relation de confiance absolue qui facilitera le suivi ultérieur, la compréhension et l'adhésion au traitement par le patient.

La mise en route du traitement est recommandée chez tous les patients symptomatiques ou au stade SIDA [37]. On se fonde principalement sur deux critères biologiques : le taux de CD4 et la charge virale. Plus la charge virale plasmatique est élevée, plus le taux de lymphocytes CD4/mm³ est bas et plus important sont le risque d'évolution de la maladie vers le stade SIDA et la mort [38].

L'instauration du traitement est recommandée chez les patients symptomatiques (CD4<200) ou dont le taux de CD4 est supérieur à 500/ mm³ mais la charge virale supérieure à 30000-50000 copies/ml [35].

Pour les patients asymptomatiques ou peu symptomatiques ayant un taux de lymphocytes CD4 entre 200 et 350/ mm³, le traitement sera discuté en fonction de :

- l'évolutivité clinique
- la rapidité de la baisse des lymphocytes CD4 (comptage CD4 trimestriel)
- la charge virale quand elle est disponible
- la motivation du patient.

Pour les patients asymptomatiques avec des CD4>350/ mm³, le traitement n'est pas recommandé et l'on surveillera les lymphocytes CD4 tous les 6 mois.

Les patients asymptomatiques (stade I OMS) ne doivent pas être traités en l'absence de numération des lymphocytes CD4 [27].

3.3.3. Stratégie d'utilisation des ARV [27].

3.3.3.1. Schémas de première ligne pour le VIH 1.

Il associe deux inhibiteurs Nucléosidiques de la transcriptase Inverse (INTI) et un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI).

Le régime préférentiel en première intention et devant couvrir les besoins en traitement de 80 % des malades est le suivant :

Stavudine (D4T) + Lamivudine (3TC) + Névirapine (NVP)

Les régimes alternatifs suivants sont possibles :

- Zidovudine (ZDV) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV)
- Zidovudine (ZDV) + Lamivudine (3TC) + Névirapine (NVP)

- Stavudine (D4T) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV)

Ils seront utilisés en cas de contre-indication ou de toxicité à une ou plusieurs molécules du schéma préférentiel de première ligne. La molécule incriminée sera ainsi remplacée selon les modalités suivantes, en tenant compte de la sévérité de l'effet secondaire :

- En cas de toxicité hépatique ou dermatologique imputable à la Névirapine, cette molécule est remplacée par l'Éfavirenz.
- En cas de neuropathie imputable à la Stavudine, cette molécule est remplacée par la zidovudine.
- En cas de troubles neurologiques imputables à l'Éfavirenz cette molécule est remplacée par la Névirapine.
- En cas d'anémie imputable à la zidovudine, cette molécule est remplacée par la Stavudine.

La Névirapine doit être administrée à demi-dose (200 mg/jour) pendant les 14 premiers jours de traitement puis à pleine dose (200 mg x 2/jour) par la suite. Si un traitement contenant un INNTI (longue demi-vie) doit être arrêté, les deux INTI doivent être poursuivis pendant 15 jours.

Il faut éviter de prescrire dans une même association :

La Stavudine (d4T) et la zidovudine (AZT) en raison de leur effet antagoniste

La Stavudine (d4T) et la didanosine (DDI) en raison de leur toxicité neurologique et pancréatique.

L'utilisation de 3 INTI comme AZT/3TC/ABC est possible, mais n'est pas recommandée en première ligne, sauf :

- en cas d'intolérance aux schémas de première ligne,
- chez les patients VIH2,
- chez les patients co-infectés VIH/Tuberculose nécessitant un traitement par la rifampicine.

3.3.3.2. Traitement antituberculeux et antirétroviraux

Il existe des interactions médicamenteuses entre les INNTI ou les IP et la rifampicine. La Névirapine (NVP) n'est pas recommandée en raison de son hépatotoxicité additive à celle des antituberculeux. Si le traitement antirétroviral doit être débuté en même temps que la rifampicine, on privilégiera donc l'éfavirenz (EFV à 800 mg pour les patients de plus de 60 kg).

Stavudine (d4T) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV)

L'initiation du traitement antirétroviral se fera selon les modalités suivantes :

- taux de CD4 $< 200/\text{mm}^3$: débiter le traitement anti-tuberculeux ; dès que ce traitement est bien toléré (au bout de 10 à 15 jours), commencer les ARV
- taux de CD4 compris entre 200 et $350/\text{mm}^3$: terminer la phase intensive du traitement antituberculeux avant de débiter le traitement par les ARV,
- taux de CD4 $> 350/\text{mm}^3$: traiter la tuberculose ; commencer les ARV à la fin du traitement antituberculeux.

En cas de tuberculose chez un patient VIH2 ou une femme enceinte :

- retarder le début des ARV à la fin de l'utilisation de la rifampicine, si l'état du patient le permet en proscrivant l'utilisation de l'éfavirenz chez la femme enceinte
- utiliser une ligne temporaire composée de 3 INTI : AZT+3TC+ABC, si l'état du patient exige l'initiation rapide du traitement antirétroviral.

3.3.3.3. Prise en charge des patients infectés par le VIH 2 ou co-infection VIH 1 - VIH 2 (ou patients infectés par le VIH1 du groupe O).

Le choix thérapeutique doit exclure les inhibiteurs non Nucléosidiques de la transcriptase inverse (Efavirenz, Névirapine) qui ne sont pas efficaces sur le virus VIH 2 ou sur le VIH1 de groupe O. On utilisera alors les schémas thérapeutiques associant des inhibiteurs Nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) à un inhibiteur de protéase (IP).

Le traitement de première ligne préférentiel est le suivant :

Stavudine (d4T) + Lamivudine (3TC) + Indinavir/Ritonavir (IDV/r)

Les alternatives thérapeutiques en cas de toxicité, d'intolérance ou d'interaction médicamenteuse sont les suivantes :

- Zidovudine (AZT) + Lamivudine (3TC) + Indinavir/Ritonavir (IDV/r) ;
- Stavudine (d4T) + Lamivudine (3TC) + Saquinavir/Ritonavir (SQV/r) ;
- Zidovudine (AZT) + Lamivudine (3TC) + Abacavir (ABC).

3.3.3.4. Cas des patients ayant déjà reçu un traitement antirétroviral (non naïfs)

Certains patients qui ont déjà reçu un traitement ARV dans le passé mais l'ont interrompu (patient non naïf si > 1 mois de traitement ARV au cours des 2 années précédentes) peuvent se présenter dans les structures de santé.

Un bilan approfondi (histoire thérapeutique, clinique, CD4 et si possible charge virale) sera effectué afin de leur proposer le meilleur traitement en fonction des molécules disponibles. S'il n'y a pas de suspicion de résistance aux ARV, le traitement initialement reçu sera utilisé. Les patients observant et traités efficacement par un schéma thérapeutique différent des schémas préférentiels actuels seront maintenus sous cette ligne thérapeutique.

3.3.3.5. Traitement de deuxième ligne.

Chez un patient en échec thérapeutique du fait d'une inobservance caractérisée, il faudra reprendre l'éducation thérapeutique du patient et renforcer l'observance avant d'envisager tout changement de ligne thérapeutique.

Protocoles : En cas d'échec thérapeutique confirmé de la 1^{ère} ligne, le schéma préférentiel de deuxième ligne suivant est recommandé:

Abacavir (ABC) + Didanosine GR (DDI) + Indinavir/Ritonavir (IDV/r)

Les alternatives suivantes sont possibles en cas de contre-indication ou de toxicité de l'une des molécules du schéma préférentiel :

- Abacavir (ABC) + Ténofovir (TDF) + Indinavir/Ritonavir (IDV/r)
- Abacavir (ABC) + Ténofovir (TDF) + materno-fœtale/Ritonavir

L'association DDI + Ténofovir n'est pas recommandée en raison d'une toxicité cumulée (pancréatique, lymphopénie CD4).

Le traitement de deuxième ligne recommandé en cas d'échec thérapeutique chez un patient infecté par le VIH2 est le suivant :

Abacavir + (Didanosine GR ou Ténofovir) + Lopinavir/Ritonavir.

3.3.3.6. Définition de l'échec thérapeutique [27].

La documentation d'un échec thérapeutique est basée sur des critères cliniques, immunologiques et, au mieux virologiques.

Echec clinique :

- Détérioration clinique avec apparition de nouvelles maladies opportunistes ou récurrence de maladies opportunistes autres que la tuberculose.
- Survenue ou récurrence d'une affection du stade OMS III ou IV

Chez les patients sévèrement immunodéprimés, l'apparition de nouveaux signes au cours des 3 premiers mois de traitement ARV ne signifie pas obligatoirement un échec thérapeutique. Il peut en effet s'agir d'un syndrome de restauration

immunitaire, qui doit être traité pour lui-même sans modification des ARV. La décision de changer de traitement devra donc également tenir compte de l'évolution immunologique (CD4) et, si possible virologique (CV).

Echec immunologique.

- Absence d'ascension des CD4 malgré un traitement ARV efficace depuis plus de 6 mois.
- Retour du nombre de CD4 au niveau ou sous le niveau pré thérapeutique, en l'absence de la survenue d'une infection concomitante pouvant expliquer cette baisse.
- Baisse de plus de 50 % du nombre de CD4 par rapport au pic atteint sous traitement en l'absence de survenue d'une infection concomitante pouvant expliquer cette baisse.

Si le patient est asymptomatique et si l'échec n'est évoqué que sur des critères immunologiques, une confirmation par un deuxième dosage des CD4 est recommandée.

Echec virologique.

- Impossibilité de réduire la charge virale à des niveaux indétectables après 6 mois de traitement (sauf si la charge virale initiale était $> 5.000.000$ copies virales / mL, qu'elle a atteint un niveau $< 10\ 000$ copies / mL et que la numération lymphocytaire CD4 a augmenté d'au moins 60 cellules /mm³).

En pratique l'échec virologique peut être classé en :

- échec minime : CV $> 5\ 000$ copies/ml
- échec modéré : $5\ 000 < CV < 30\ 000$ copies/ml
- échec majeur : CV $> 30\ 000$ copies/ml.

Un échec thérapeutique sera au mieux documenté par une mesure de la charge virale, mais la constatation d'un échec clinique et immunologique permettra d'affirmer l'échec de la première ligne de traitement.

3.3.3.7. Traitements associés aux ARV

Prophylaxie des infections opportunistes.

Le cotrimoxazole doit être prescrit (faible 400/80 mg, 2 comprimés par jour ou fort 960/80 mg, un comprimé /jour) chez :

- tout adulte symptomatique ;
- tout patient ayant un taux de CD4 < 500/mm³

En cas de réaction à la cotrimoxazole, on procédera, sous étroite surveillance, à un test de réintroduction progressive à raison de ¼ de comprimé à augmenter progressivement de ¼ de comprimé tous les deux jours jusqu'à la dose de 1 comprimé. On y associera un traitement symptomatique antihistaminique.

Traitement curatif des infections opportunistes.

Les infections opportunistes doivent être diagnostiquées, traitées et stabilisées avant de débiter un traitement antirétroviral. En pratique, il est préférable de ne pas débiter au même moment les traitements des infections opportunistes (prophylaxie ou traitement d'attaque) et les antirétroviraux. On évitera ainsi de débiter conjointement le cotrimoxazole et la Névirapine (risque majoré de rash cutané). Toutefois, il n'est pas nécessaire d'attendre plus d'un mois pour prescrire la Névirapine après le début d'un traitement par cotrimoxazole.

3.3.3.8. Suivi des patients adultes et adolescents. [27]

Information et préparation du patient.

Compte tenu de la chronicité du traitement ARV et de l'importance de l'observance pour l'efficacité, chaque patient recevra une éducation thérapeutique avant le début de son traitement. Au cours des consultations qui suivront, une évaluation et un soutien à l'observance seront régulièrement effectués.

Bilan initial et de suivi du patient.

Aucun examen biologique n'est obligatoire en cas de critères cliniques de mise sous traitement, ni indispensable en préalable à la mise en place d'un traitement antirétroviral. Cependant, si cela ne constitue pas une barrière à l'accès au traitement certains examens biologiques sont préconisés.

Le bilan clinico-biologique recommandé est le suivant :

- **Bilan pré-thérapeutique:** examen clinique incluant le poids, recherche d'une grossesse chez les femmes en âge de procréer, éducation thérapeutique du patient, NFS ou hémocrite si utilisation AZT, transaminases, créatinémie et glycémie en fonction des ATCD personnels et familiaux et de l'utilisation d'inhibiteurs de protéase, radiographie pulmonaire en cas de symptômes pulmonaires, et numération des CD4 si disponible
- **Jour 15 :** examen clinique incluant le poids, évaluation de l'observance et de la tolérance, transaminases en cas de signes d'appel sous Névirapine ;
- **Mois 1 :** examen clinique incluant le poids, évaluation de l'observance, NFS ou hémocrite si utilisation d'AZT, transaminases si utilisation INNTI/DDI ou de signes d'appel. Après le 1^{er} mois de traitement, le suivi clinique sera maintenu à un rythme mensuel jusqu'au bilan du douzième mois.
- **Mois 3 :** examen clinique incluant le poids, évaluation de l'observance, examen biologique en cas de signes cliniques.
- **Mois 6, Mois 12, Mois 18, Mois 24 :** examen clinique incluant le poids, l'évaluation de l'observance, la tolérance, l'efficacité clinique et immuno virologique, la glycémie et le bilan lipidique si utilisation d'IP.

Après le douzième mois de traitement, le suivi clinique sera maintenu à un rythme au minimum trimestriel. L'évaluation de la réponse immunitaire (numération des CD4) au traitement ARV sera effectuée tous les six mois. Selon l'amplitude de la réponse immunitaire, le suivi des CD4 pourra être espacé à un rythme annuel. L'évaluation de la charge virale, si disponible, sera effectuée au sixième mois de traitement puis tous les ans.

3.3.4. Prise en charge des femmes enceintes infectées par le VIH [27].

La prophylaxie médicamenteuse a pour objectif de :

- Diminuer le risque de transmission du VIH de la mère infectée à son enfant pendant la grossesse, l'accouchement et en post partum.
- Assurer un traitement thérapeutique optimal pour la mère : S'il existe une indication pour elle-même, pour maintenir ou restaurer un système immunitaire compétent.
- Préserver les options thérapeutiques futures : En évitant que le traitement préventif n'induit des résistances, pour la mère comme pour l'enfant s'il est infecté.
- Assure un véritable traitement post-exposition à l'enfant : En poursuivant le traitement chez l'enfant après la naissance.
- Limiter au maximum les risques de toxicités médicamenteuses : Pour le fœtus et pour la mère.

3.3.4.1. Protocole Chez la mère

La conduite à tenir devra tenir compte de plusieurs facteurs :

- L'état clinique et immunologique de la mère
- Le moment auquel elle se présente à la structure de santé par rapport à la date prévue pour l'accouchement.
- Les capacités de la structure en matière de traitement antirétroviral (accréditation, accessibilité de la structure de référence).

3.3.4.1.1. Femme ayant débuté sa grossesse sous traitement ARV

Si le traitement antirétroviral est efficace (critère clinique, immunologique et si possible virologique) et bien toléré, il sera poursuivi. Dans le cas où le traitement antirétroviral comprendrait de l'éfavirenz (tératogène) et si la grossesse est dépistée précocement durant le premier trimestre, cette molécule sera remplacée par la Névirapine ou un inhibiteur de la protéase. L'accouchement par voie basse sera possible si les conditions obstétricales sont favorables [39].

3.3.4.1.2. Femme débutant sa grossesse en l'absence de traitement ARV

- Si l'évolution de l'infection à VIH chez la mère nécessite la mise en place d'un traitement antirétroviral pour elle-même (stade III ou IV de l'OMS, $CD4 < 350/mm^3$), la prise en charge sera celle du traitement de l'adulte ou de l'adolescent. Ce traitement sera débuté rapidement, avec une surveillance particulière de la grossesse.

- Si la femme est asymptomatique (stade I) ou peu symptomatique (stade II), avec des $CD4 > 350/mm^3$, on proposera au mieux une trithérapie à visée prophylactique qui sera débutée au début du troisième trimestre de la grossesse, donnée pendant l'accouchement et poursuivie jusqu'à la fin de l'allaitement si allaitement maternel exclusif.

Dans le cas, où la trithérapie n'est pas réalisable (structure non accréditée pour la prise en charge antirétrovirale, centre de traitement ARV éloigné, femme n'acceptant pas la référence), on proposera une bithérapie prophylactique selon les modalités suivantes :

- AZT en commençant au mieux **dès la 28^{ème} semaine** de grossesse ou à défaut dès que femme se présente.
- AZT **pendant l'accouchement** (dose de charge 600 mg puis 300 mg toutes les 3 heures jusqu'au clampage du cordon) associée à la Névirapine à dose unique en début de travail.
- AZT + 3TC **pendant 7 jours après l'accouchement**, si disponible, pour minimiser les risques de résistance à la Névirapine.

3.3.4.1.3. Femme non suivie ni traitée et dont le diagnostic de l'infection a été retardé

Deux situations se présentent ici :

- Après le 8^{ème} mois et avant le début de travail, on proposera une trithérapie ou bithérapie prophylactique selon les modalités ci dessus.
- Si la femme se présente très tardivement (début de travail), on proposera :
 - AZT + NVP {AZT (cp 300 mg) : dose de charge 600 mg puis 300 mg toutes les 3 heures jusqu'au clampage du cordon) associée à 1 comprimé de 200 mg de Névirapine en début de travail}.

- AZT + 3TC pendant le travail et poursuivi pendant 7 jours après l'accouchement.

3.3.4.1.4. Cas particulier du VIH 2

La transmission du VIH2 de la mère à l'enfant est rare et la Névirapine n'est pas efficace contre le VIH2. On pourra proposer les options suivantes selon les circonstances :

- **Trithérapie** avec inhibiteur de protéase chez la femme qui présente une indication de traitement pour elle-même ;
- **Monothérapie par AZT débutée dès la 28^{ème} semaine** chez la femme qui n'a pas d'indication de traitement antirétroviral et qui se présente suffisamment tôt ;
- **Bithérapie AZT + 3TC** (1 comprimé deux fois / jour) pendant 7 jours, chez la femme se présentant au moment de l'accouchement.

3.3.4.2. Protocole chez le nouveau-né

3.3.4.2.1. Mère ayant reçu un traitement prophylactique correct pendant la grossesse

- **AZT** : 2mg/kg, à débiter 6 à 12h après la naissance et à poursuivre toutes les 8h pendant 14 jours (jusqu'à 4 semaines si la mère a reçu moins d'un mois d'AZT prophylactique) ;
- **NVP sirop** : 1 dose orale: 2mg/kg au cours des 72 premières heures.

3.3.4.2.2. Mère traitée moins d'une semaine ou n'ayant pas reçu de prophylaxie

- **AZT + NVP** {AZT sirop, 2mg/kgX2/j pendant quatre semaines associé à Névirapine dose unique} ;
- **AZT + 3TC** pendant 14 jours.

3.3.4.2.3. Cas particuliers du nouveau-né de mère infectée par le VIH2

- **AZT + 3TC** pendant 14 jours.

La vaccination par le BCG doit être réalisée chez tous les nouveau-nés de mère séropositive, à l'exception des nouveau-nés précocement symptomatiques avec un taux de CD4 < 15%. L'accès à l'allaitement artificiel doit être favorisé, basé sur le « choix éclairé » de la maman

3.3.5. Prise en charge des accidents d'exposition au sang [27].

Le traitement antirétroviral est proposé de préférence dans les 4 premières heures (au plus tard dans les 48h) pour une durée totale de un mois. Il repose au mieux sur une trithérapie {(D4T ou AZT) + 3TC + (IP ou EFV)} ou éventuellement une bithérapie (AZT+3TC) en cas d'intolérance (fréquemment rapportée chez les personnels soignants dans le cadre de la prophylaxie). Les INNTI sont déconseillés lorsque la source n'est pas connue ou en cas d'infection à VIH2 ou au VIH1 du groupe O. La Névirapine n'est pas recommandée du fait de risques de toxicité plus élevés chez les personnes ayant un taux de CD4 > 250. La surveillance du traitement sera :

- Clinique avec évaluation de l'observance et des effets secondaires ;
- Biologique avec sérologies VIH (initiale puis 1 mois, 3 mois et 6 mois après l'arrêt de traitement) et hépatites virales.

METHODOLOGIE

4. METHODOLOGIE

4.1. Type et période d'étude :

Il s'agissait d'une étude rétrospective d'octobre 2007 à décembre 2007 et prospective de janvier 2008 à décembre 2008.

4.2. Cadre et lieu d'étude :

Notre étude a été menée dans le service d'Hépatogastro-entérologie où la prescription a été faite et à la pharmacie du CHU Gabriel Touré qui assurait la dispensation des ARV.

4.3. Population d'étude :

Il s'agissait des patients atteints par le VIH1, âgés de plus de 15 ans soumis à l'association D4T+3TC+NVP, suivis dans le service d'Hépatogastro-entérologie du CHU Gabriel Touré.

4.4. Critères d'inclusion et de non inclusion :

4.4.1. Critères d'inclusion :

On a inclus dans notre étude les patients âgés de plus de 15 ans soumis à l'association D4T+3TC+NVP, suivis dans le service d'Hépatogastro-entérologie du CHU Gabriel Touré et ayant réalisé un bilan biologique à M0, M6 et M12.

4.4.2. Critères de non inclusion :

N'ont pas été inclus dans notre étude :

- Toutes PVVIH sous l'association D4T+3TC+NVP en dehors de notre période d'étude.
- Toutes PVVIH sous traitement ARV autres que l'association D4T+3TC+NVP.
- Toutes PVVIH sous l'association D4T+3TC+NVP suivis en dehors du service de gastro-entérologie.

4.5. Taille de l'échantillon :

Pour estimer la taille d'échantillon, nous avons choisi un niveau de confiance t à 95% (valeur type de 1,96) et donc la marge d'erreur m à 5% (valeur type de 0,05). La prévalence p du VIH étant estimée à 1,3 %, le résultat du calcul de la taille d'échantillon avec la formule $n = t^2 \times p(1-p)/m^2$ donne 20 patients.

Pour la sélection de ces patients nous avons fait un tirage aléatoire sur le logiciel Epi info 6.04 fr.

4.6. Les variables d'étude :

- Données socio-démographiques : âges, sexe, poids, activités menées et résidence.
- Données immunologiques et virologiques: charge virale, taux de CD4+.
- Données biochimiques: taux de glycémie, créatinémie, transaminases, cholestérols, amylase, triglycérides.

4.7. Méthodes de collecte des Données :

Les données ont été recueillies à l'aide du logiciel Esope (logiciel de suivi des PVVIH) dans le service de gastro-entérologie, et du fichier Excel (fichier d'enregistrement et de suivi des PVVIH sous ARV) à la pharmacie et d'un questionnaire préétabli.

4.8. Méthodes d'analyses et de traitement des données :

Les données ont été enregistrées et traitées grâce aux logiciels Epi Info version 6.04 et Excel 2003.

4.9. Aspect éthique :

Le consentement éclairé de chaque malade a été demandé et obtenu avant leurs inclusions dans notre étude.

RESULTATS

5. RESULTATS

5.1. Résultats globaux :

Au total 101 patients ont initié leur traitement ARV pendant la période de recrutement de notre étude (Octobre 2007 à Décembre 2007). Parmi ces 101 patients, seuls 20 patients ont été retenus pour notre étude. Les résultats suivants illustrent l'analyse des données sur ces 20 patients.

5.2. Données socio-démographiques.

Tableau I : Répartition des patients selon le sexe.

<i>Sexe</i>	<i>Effectifs</i>	<i>Pourcentages</i>
Masculin	08	40
Féminin	12	60
Total	20	100

Le genre féminin était le plus représenté dans notre étude avec 60%.

Tableau II : Répartition des patients selon l'âge.

<i>Tranches d'âge</i>	<i>Effectifs</i>	<i>Pourcentages</i>
15-25 ans	6	30.0
26-35 ans	6	30.0
36-45 ans	6	30.0
46-55 ans	1	5.0
> 55 ans	1	5.0
Total	20	100

L'âge moyen : 33.45 ± 11.28 ,

Au total 90% des patients avaient un âge compris entre 15 et 45 ans.

Tableau III : Répartition des patients en fonction du poids.

<i>Poids</i>	<i>Effectifs</i>	<i>pourcentages</i>
30-59	10	50.0
≥60	10	50.0
Total	20	100

Poids moyen: 57.30 ± 9.06 Kg, Poids médian: 59 kg.

La moitié des patients avait un poids compris entre 30 et 59 kg.

Tableau IV : Répartition des patients en fonction de l'activité menée.

<i>Activité menée</i>	<i>Effectifs</i>	<i>Pourcentages</i>
Ménagère	10	50
Chauffeur	2	10
Vendeuse	2	10
Commerçant	1	5.0
Comptable	1	5.0
Mécanicien	1	5.0
Photographe	1	5.0
Soudeur	1	5.0
Teinturier	1	5.0
Total	20	100

Les ménagères ont représenté la moitié de notre échantillon.

Tableau V : Répartition des patients en fonction de la résidence

<i>Résidence</i>	<i>Effectifs</i>	<i>Pourcentages</i>
Bamako	15	75
Hors Bamako	05	25
Total	20	100

Au total, 75% des patients qui résidaient dans la ville de Bamako.

Tableau VI : Répartition des patients en fonction de l'apparition d'effets secondaires à M1

<i>Apparition d'ES</i>	<i>Effectifs</i>	<i>Pourcentages</i>
OUI	6	30
NON	14	70
Total	20	100

Les effets secondaires ont été retrouvés chez 30 % des patients à M1 et étaient de type neuropathie périphérique.

5.4. Données Biologiques et Virologiques :

Tableau VII : Répartition des patients en fonction de la charge virale à l'inclusion

<i>Charge virale</i>	<i>Effectifs</i>	<i>Pourcentages</i>
3400-9999	2	10.0
10000-99999	1	5.0
100000-1800000	17	85.0
Total	20	100

A l'inclusion 85.0% de nos patients avaient une charge virale comprise entre 100000 et 1800000 copies/ μ l de sang.

Tableau VIII : Répartition des patients en fonction de la charge virale à M6

<i>Charge virale</i>	<i>Effectifs</i>	<i>Pourcentages</i>
Indétectable	18	90.0
3400-9999	1	5.0
10000-99999	0	0
100000-1800000	1	5.0
Total	20	100

Au total 90.0% de nos patients avait une charge virale indétectable à M6 du traitement antirétroviral.

Tableau VIX : Répartition des patients en fonction de la charge virale à M12.

<i>Charge virale</i>	<i>Effectifs</i>	<i>Pourcentages</i>
Indétectable	18	90.0
3400-9999	1	5.0
10000-99999	0	0
100000-1800000	1	5.0
Total	20	100

A une année du traitement antirétroviral 90.0% des patients avaient une charge virale indétectable et 5% des patients avaient une charge virale comprise 100000 et 1800000.

Tableau X : Répartition des patients en fonction de CD4+ à l'inclusion.

<i>CD4+</i>	<i>Effectifs</i>	<i>Pourcentages</i>
< 200	11	55.0
200-350	9	45.0
Total	20	100

A l'inclusion 55.0% de nos patients avaient un CD4+ inférieur à 200 cellules/mm³ de sang.

Tableau XI : Répartition des patients en fonction de CD4+ à M6.

<i>CD4+</i>	<i>Effectifs</i>	<i>Pourcentages</i>
< 200	3	15.0
200-350	10	50.0
>350	7	35.0
Total	20	100

Un CD4+ compris entre 200 et 350 cellules/mm³ de sang a été retrouvé chez la moitié de nos patients à M6.

Tableau XII : Répartition des patients en fonction de CD4+ à M12.

<i>CD4+</i>	<i>Effectifs</i>	<i>Pourcentages</i>
< 200	1	5.0
200-350	4	20.0
>350	15	75.0
Total	20	100

Les patients avec un CD4+ supérieur à 350 cellules/mm³ étaient les plus représentés dans notre étude à M12 avec 75% des cas.

5.5. Données biochimiques :

Tableau XIII : Répartition des patients en fonction de la glycémie à l'inclusion.

<i>Glycémie</i>	<i>Effectifs</i>	<i>Pourcentages</i>
Normale	14	70.0
Basse	6	30.0
Total	20	100

Au total 70.0% des patients avaient une glycémie normale à l'inclusion.

Tableau XIV : Répartition des patients en fonction de la glycémie à M6.

<i>Glycémie</i>	<i>Effectifs</i>	<i>Pourcentages</i>
Normale	11	55.0
Basse	5	25.0
Élevée	4	20.0
Total	20	100

A M6, environ 55.0% des patients avaient une glycémie normale.

Tableau XV : Répartition des patients en fonction de la glycémie à M12

<i>Glycémie</i>	<i>Effectifs</i>	<i>Pourcentages</i>
Normale	15	75.0
Élevée	3	15.0
Basse	2	10.0
Total	20	100

A une année du traitement 75.0% des patients avaient une glycémie normale.

Tableau XVI : Répartition des patients en fonction de la créatininémie à l'inclusion.

<i>Créatinémie</i>	<i>Effectifs</i>	<i>Pourcentages</i>
Normale	14	70.0
Basse	6	30.0
Total	20	100

A l'inclusion 70% des patients avaient une créatininémie normale.

Tableau XVII : Répartition des patients en fonction de la créatininémie à M6.

<i>Créatinémie</i>	<i>Effectifs</i>	<i>Pourcentages</i>
Normale	14	70.0
Basse	4	20.0
Élevée	2	10.0
Total	20	100

A M6, 10% des patients avaient une créatininémie supérieure à la normale.

Tableau XVIII : Répartition des patients en fonction de la créatininémie à M12

<i>Créatinémie</i>	<i>Effectifs</i>	<i>Pourcentages</i>
Normale	19	95.0
Basse	1	5.0
Total	20	100

Seulement 5 % des patients, avaient une créatininémie inférieure à la normale à M12.

Tableau XIX : Répartition des patients en fonction des transaminasémies (ALAT) à l'inclusion.

<i>Transaminases</i>	<i>Effectifs</i>	<i>Pourcentages</i>
Normales	18	90.0
Élevées	2	10.0
Total	20	100

Les transaminases/ALAT étaient normales chez 90 % des patients à l'inclusion.

Tableau XX : Répartition des patients en fonction des transaminasémies (ALAT) à M6.

<i>Transaminases</i>	<i>Effectifs</i>	<i>Pourcentages</i>
Normales	18	90.0
Élevées	2	10.0
Total	20	100

A la période M6, 10% des patients avaient des transaminases/ALAT supérieures à la normale.

Tableau XXI : Répartition des patients en fonction des transaminasémies (ALAT) à M12.

<i>Transaminases</i>	<i>Effectifs</i>	<i>Pourcentages</i>
Normales	13	65.0
Élevées	7	35.0
Total	20	100

A M12, 35% des patients avaient des transaminases supérieures à la normale.

Tableau XXII : Répartition des patients en fonction des triglycérides à l'inclusion.

<i>Triglycérides</i>	<i>Effectifs</i>	<i>Pourcentages</i>
Normales	17	85.0
Élevées	3	15.0
Total	20	100

Dans 15 % des cas, les triglycérides étaient supérieurs à la normale à l'inclusion chez les patients.

Tableau XXIII : Répartition des patients en fonction des triglycérides à M6.

<i>Triglycérides</i>	<i>Effectifs</i>	<i>Pourcentages</i>
Normales	14	70.0
Élevées	6	30.0
Total	20	100

Un taux de 14/20 des patients soit 70% avaient les triglycérides normaux à M6

Tableau XXIV : Répartition des patients en fonction des triglycérides à M12.

<i>Triglycérides</i>	<i>Effectifs</i>	<i>Pourcentages</i>
Normale	16	80.0
Élevée	4	20.0
Total	20	100

Les triglycérides étaient normaux chez 80% des patients à M12.

Tableau XXV : Répartition des patients en fonction des amylasémies à l'inclusion.

<i>Amylases</i>	<i>Effectifs</i>	<i>Pourcentages</i>
Normales	10	50.0
Élevées	10	50.0
Total	20	100

A l'inclusion, 50% des patients avaient une amylasémie normale.

Tableau XXVI : Répartition des patients en fonction des amylasémies à M6

<i>Amylases</i>	<i>Effectifs</i>	<i>Pourcentages</i>
Normales	11	55.0
Élevées	9	45.0
Total	20	100

Une élévation des amylases était constatée chez 45% des patients à M6.

Tableau XXVII : Répartition des patients en fonction des amylasémies à M12.

<i>Amylases</i>	<i>Effectifs (n=20)</i>	<i>Pourcentages</i>
Normales	14	70.0
Élevées	6	30.0
Total	20	100

A M12, 70% des patients avaient des amylases normales.

Tableau XXVIII : Répartition des patients en fonction du cholestérolémie à l'inclusion.

<i>Cholestérol</i>	<i>Effectifs</i>	<i>Pourcentages</i>
Bas	15	75.0
Normal	4	20.0
Élevé	1	5.0
Total	20	100

A l'inclusion, 75 % des patients présentaient un cholestérol inférieur à la normale.

Tableau XXIX : Répartition des patients en fonction du cholestérolémie à M6.

<i>Cholestérol</i>	<i>Effectifs</i>	<i>Pourcentages</i>
Bas	13	65.0
Normal	6	30.0
Élevé	1	5.0
Total	20	100

Les patients à 65% présentaient un cholestérol inférieur à la normale à M6.

Tableau XXX : Répartition des patients en fonction du cholestérolémie à M12.

<i>Cholestérol</i>	<i>Effectifs</i>	<i>Pourcentages</i>
Normal	10	50.0
Bas	9	45.0
Élevé	1	5.0
Total	20	100

A M12, 50% des patients avaient un cholestérol à la normale.

Tableau XXXI: Répartition des patients en fonction de la charge virale (Tableau récapitulatif).

Charge virale	M0		M6		M12	
	Effectifs	%	Effectifs	%	Effectifs	%
Indélectable	0	0	18	90	18	90
3400-9999	1	5	1	5	1	5
100000-99999	2	10	0	0	0	0
100000-1800000	17	85	1	5	1	5
TOTAL	20	100	20	100	20	100

A M6, 18 patients étaient indélectables et 1 seul avait une charge virale inférieure à 100000 copies par mm³, et à M12, 5% des patients avaient une charge virale compris entre 100000 et 1800000, ce qui pourrait signifier une résistance primaire.

La charge virale n'a pas connue de variation entre M6 et M12.

Tableau XXXII: Répartition des patients en fonctions du taux de lymphocyte T CD4 + (Tableau récapitulatif).

CD4	M0		M6		M12	
	Effectifs	%	Effectifs	%	Effectifs	%
< 200	11	55	3	15	1	5
200-350	9	45	10	50	4	20
>350	0	0	7	35	15	75
TOTAL	20	100	20	100	20	100

A M6, 3 patients avaient un CD4 inférieur à 200 cellules par mm³.

COMMENTAIRES

ET

DISCUSSION

6. COMMENTAIRES ET DISCUSSION

6.1. Méthodologie :

Notre étude intitulée «Suivi biologique des personnes vivant avec le VIH/SIDA, soumises à l'association D4T+NVP+3TC dans le service d'hépatogastrologie du CHU-Gabriel TOURE » a porté sur un échantillon de 20 patients suivis d'octobre 2007 à décembre 2008.

Le choix a été porté sur le service d'hépatogastro-entérologie du fait qu'il s'occupe des PVVIH adultes au CHU-Gabriel TOURE.

6.2. Données sociodémographiques :

La prédominance du sexe féminin dans notre étude (60%) a été rapportée par DOUMBIA [40] et AMADOU [41], qui ont retrouvé respectivement 67% et 51,16%. La fréquence élevée de cette infection chez la femme est devenue classique et s'expliquerait par les infections génitales récurrentes et la grande surface de contact génitale [40].

Mais cette constatation pourrait être liée à la prédominance du sexe féminin dans la population générale du Mali.

L'âge médian (31,50 ans) des patients de notre étude est proche de celui de DOUMBIA [40] et de celui d'AMADOU [41]. Cette classe d'âge correspond à la période d'activité sexuelle maximale exposant aux risques de transmission des IST.

Il ressortait dans notre étude que la moitié des patients avaient un poids compris entre 30 et 59 Kg. Ce constat est inférieur à celui de DOUMBIA [40] et de HAIDARA [44] qui trouvèrent respectivement 68,4% et 53,06% des patients ayant un poids compris 30 et 59 kg.

La prédominance des ménagères (50%) a été constatée par d'autres études [40-44].

Les résidents de la ville de Bamako avec 75% des cas ont représenté la majorité de notre étude.

6.3. Données thérapeutiques :

L'association D4T+3TC+NVP a été le protocole thérapeutique initial auquel ont été soumis nos patients. Le même protocole a été majoritairement utilisé dans les études de NIAGALY [42] et de COULIBALY [43].

A trois mois du traitement ARV, des effets secondaires ont été retrouvés chez 30% des patients. Ces effets secondaires couramment de type neuropathie périphérique étaient dus à la D4T. Les mêmes constats ont été rapportés dans les études de DOUMBIA [40]. La D4T responsable de ces effets secondaires a été remplacée par l'AZT.

6.4. Données Biologiques et virologiques :

Tous nos patients souffraient du VIH de type 1 comme dans d'autres études menées au Mali [40-44].

A l'inclusion thérapeutique, 85% de nos patients avaient une charge virale comprise entre 100000 et 1800000 copies/mm³. Une diminution de 80% de ce taux de la charge virale a été atteinte à six mois du traitement ARV. Ce taux resta stationnaire jusqu'au douzième mois du traitement.

A l'inclusion les patients étaient modérément immunodéprimés avec un effondrement du taux de CD4+ : 55% des patients avaient un taux de CD4+ inférieur à 200 cellules/mm³ de sang. Une amélioration de l'état immunitaire des patients appréciée par un gain du taux de CD4+ :35% des patients avaient un taux de CD4+>350 cellules/mm³ de sang à M6 et 75% des patients avaient un taux de CD4+>350 cellules/mm³ de sang à M12 ; ceci a été constatée au cours du traitement ARV. HAIDARA [44] et COULIBALY [43] ont mis en évidence des résultats similaires.

Tous ces résultats confirment l'efficacité du traitement ARV.

6.5. Données biochimiques :

On constate que 70% des patients avaient une glycémie normale à l'inclusion. Une diminution de 15% (55% des patients) de ce taux a été observée à M6 ; et entre M6 et M12, on a observé une augmentation de 20% (75% des patients) de ce taux. Ce résultat est comparable à ceux de GOITA [45] et d'AMADOU [41].

La créatinémie était à la normale chez 70 % des patients à l'inclusion. Ce taux est resté stationnaire entre la période d'inclusion et M6, puis est augmenté de 25% (95% des patients) à M12.

Les résultats d'AMADOU [42] ont montré une augmentation entre la période d'inclusion et M6, et une diminution entre M6 et M12.

COULIBALY [43] a trouvé une augmentation progressive au cours des 12 mois.

Nous avons observé que 90% des patients avaient les transaminases (ALAT) normales à l'inclusion. Cette proportion est restée stable à M6 puis a régressé de 25% (65% des patients) à M12.

Ce résultat est différent de celui d'AMADOU [41] qui a montré une augmentation entre M0 et M6 et une régression entre M6 et M12.

Nous avons noté que 85% des patients avaient le taux des triglycérides normal à l'inclusion. Cette proportion est devenue 70% à M6, puis 80% à M12 ; soit une diminution de 15% entre M0 et M6, et une augmentation de 10% entre M6 et M12.

L'amylasémie était normale chez la moitié des patients à l'inclusion. Une augmentation de 5% (55% des patients) de ce taux a été atteinte à M6, et une augmentation de 20% (70% des patients) à M12.

Le cholestérol était normal chez 20% des patients à l'inclusion. Une augmentation de 10% (30% des patients) de ce taux a été obtenue à M6 ; et de 20% (50% des patients) à M12.

Tous ces résultats pourraient expliquer l'influence du traitement ARV sur les paramètres biochimiques.

Au terme de notre étude, tous les patients étaient encore vivants. Les charges virales étaient indétectables chez 90% des patients et les taux de lymphocytes T CD4+ >350 cellules/mm³.

La prescription de la D4T chez les PVVIH doit être l'objet d'un suivi rigoureux compte tenu des effets secondaires qu'elle pourra engendrer.

CONCLUSION

ET

RECOMMANDATIONS

7. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

7.1. CONCLUSION :

L'analyse du traitement ARV à travers notre étude intitulée « Suivi biologique des personnes vivant avec le VIH/SIDA soumises à l'association D4T+NVP+3TC dans le service d'hépatogastrologie du CHU-Gabriel TOURE » a permis de faire le point sur le suivi biologique des personnes vivant avec le VIH/SIDA soumises à l'association D4T + NVP + 3TC dans le service d'hépatogastro-entérologie du CHU Gabriel TOURE à Bamako

Il ressort de l'étude que les jeunes étaient les plus touchés, soit 90% des cas.

Une altération de l'état général attestée par une perte de poids considérable (poids moyen=57,30±9,06kg) et un effondrement du taux de CD4+ étaient observés à l'inclusion chez les patients.

L'introduction du traitement ARV dans la vie de ces patients a fortement amélioré leurs états immunitaires. Toutefois nous avons observé des variations des paramètres biochimiques.

Des neuropathies périphériques étaient également observées chez ces patients soumis à un traitement contenant la D4T.

La trithérapie antirétrovirale reste donc une opportunité pour assurer la survie des personnes vivant avec le VIH.

7.2. RECOMMANDATIONS :

Au terme de notre étude nous formulons les recommandations suivantes :

Au ministère de la santé :

- ❖ Le renforcement de la surveillance des effets secondaires des ARV.
- ❖ La formation continue du personnel sanitaire de prise en charge des effets secondaires des ARV.
- ❖ le renforcement des équipes de prise en charge
- ❖ La création des structures adéquates pour assurer une bonne condition de prescription et de dispensation des ARV en toute confidentialité.
- ❖ Créer des structures adéquates pour assurer une bonne condition de prescription et de dispensation des ARV en toute confidentialité.
- ❖ Renforcer les campagnes de prévention de l'infection par le VIH/SIDA afin de minimiser l'incidence de la maladie.

Aux personnels de la santé :

- ❖ Être rigoureux dans la surveillance des effets secondaires
- ❖ Réserver la prescription de la D4T au traitement alternatif.
- ❖ Traiter efficacement les d'infections opportunistes.
- ❖ Développer des stratégies thérapeutiques simplifiées et des programmes d'éducation thérapeutiques afin d'améliorer l'observance.

Aux Pharmaciens dispensateurs :

- ❖ Faire l'éducation pré thérapeutique avant de commencer le traitement antirétroviral.
- ❖ Exiger la présence des malades au moment de la dispensation des médicaments.
- ❖ Etre rigoureux sur la gestion des stocks afin d'éviter d'éventuelle rupture.

Aux Malades :

- ❖ Coopérer avec les personnels soignant.
- ❖ Respecter le rendez-vous.
- ❖ Effectuer et préserver le résultat des analyses.
- ❖ Etre observant dans le traitement.

REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

8. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUE

1. Laporte A ; Loft E. Epidémiologie : Situation actuelle et tendance. Paris : Doin, 2001 ; 49-59.
2. Furelaud G ; Pavie B. Le virus du Sida ; Le cycle du VIH. In: <http://www.jusieu.snv.fr/vih/dossier/sida/cycle.htm>; consulté le 06/03/08.
3. Anonyme : ONUSIDA. Le point sur l'épidémie du Sida. Genève. Version 10/2006.
4. Anonyme : ONUSIDA. Le point sur l'épidémie du Sida. Genève. Version 12/2007.
5. Anonyme : Les femmes et l'infection à VIH/SIDA. Dossier de synthèse documentaire et bibliographique. In : www.lecrips.net/webpaca/publications/feimmeinfectionvih/htm. consulté le 12/12/07.
6. Anonyme : ONUSIDA. Le point sur l'épidémie du Sida. Genève. Version 2002.
7. Anonyme : ONUSIDA. Le point sur l'épidémie du Sida. Genève. Version 2003.
8. Anonyme: CPS/MS, DNIS/MPAT, Démographic and health surveys (EDS IV), Macro International, Inc. Caverton, Maryland, USA. Rapport préliminaire Mali 2006. Avril 2007.
9. Anonyme : OMS. Rapport sur la santé dans le monde 2003 ; le Sida, un tueur auquel il faut faire face. Genève : OMS, 2003 ; 203p.
10. Jossay M ; Donadieu Y. le Sida : étude, prévention et traitement. Paris : Maloine, 1987 ; 229p.
11. Cassuto J P, Pesce A, Quarant J F. Sida et infection par le VIH. Paris : Masson, 1996 ; 288p.
12. Pichard E. ENMP Bamako (Mali). Cours de pathologies infectieuses 1997 (Globa AIDS coalition, haward school of public health, cambridge MAVSA), 165p.
13. Rosenheim M; Itoua A; NGAPORO A. Sida : infection à VIH, aspect en zone tropicale. Paris : Ellipse/Aupez, 1990 ; 336p.

14. Anonyme : institut National de recherche pédagogique et immunologique.
Sida : structure du VIH. In : <http://www.inrp.fr/acces/biotic/immuno/html/struvi.htm>. Consulté le 06/03/08.
15. Brun Vézinet F, Wainberg M. HIV : structure, multiplication et physiopathologie. In : Huraux JM, Nicolas JC, Agut H, Peigue-La feuille H. eds : VIH 2004. Traité de virologie médicale. Paris : Estem, 2003 ; 319-30.
16. Mamette A. Virologie fondamentale à l'usage des étudiants. Paris : Masson, 1992. 256p.
17. Barre Sinoussi F. Virologie fondamentale de l'infection à VIH. In: Girard PM, C Katlama C et Pialoux G, eds VIH. Paris : Doin, 2004 ; 3-5.
18. Coffin JM: Structure and classification of retrovirus in levy JA. The retroviridae. Plenum. New- York: 1992: 19-50p.
19. Klatzmann D; Barre Sinoussi F; Nugeyre MT et al.
Selective tropism of lymphadenopathy associated virus for helper-inducer T lymphocytes. Science. **225**:59-63.1984.
20. Anonyme : Compétences de Counselling en matière de VIH/ SIDA. Accès sur la PTME, Bamako septembre 2003.
21. Furelaud G ; Pavie B. Le virus du Sida. Chap 4 : Mécanisme d'entrée du VIH dans les cellules. <http://www.snv.jussieu.fr/vie/dossiers/SIDA/4entrée.htm>.
Consulté le 06/03/08.
22. Katlama C ; Pialou G ; Girard PM. Traitements antirétroviraux. In : VIH 2004. Paris : Doin, 2004 ; 229-330.
23. Wambugu P ; Plummer A ; Brunham RC et al. Are sexually transmitted diseases. (STD) opportunistic unfection in VIH-1 infected women? VII international conference on AIDS 1991. **Abstract MC: 3061.**
24. GORE-BI. Suivi de la dispensation des antirétroviraux au service des maladies infectieuses et tropicales du CHU de Treichville d'octobre 1998 à décembre 2000. Thèse pharm, Abidjan 2001, n°560.

25. El Beitune P; Duarte G; Montenegro RM; et al. Effet of antiretroviral agents on carbohydrate metabolism in HIV-1 infect pregnant women. Department of obstetrics and gynecology, medicine school of Ribeirao Preto university of Sao Paulo, Bresil. PMID: 16021650 [Pub Med-indexed for Medline].
26. Moulin M; Coquerel A. Médicaments antirétroviraux. In: Abrégés pharmacologie. Paris: Masson, 2002; 269-293.
27. Anonyme : Ministère de la santé Mali ; cellule sectorielle de lutte contre le VIH. Politique et protocoles de prise en charge du VIH/SIDA. Nov 2005. 62p.
28. Anonyme: <http://fr.wikipedia.org/wiki/MK0518>. Consulté le 02/06/08.
29. Furelaud G ; Pavie B. Le virus du Sida. thérapeutique. In: <http://www.snv.jussieu.fr/vie/dossiers/SIDA/thérapeutique.htm>. Consulté le 06/03/08.
30. Vaz MJ ; Barros S M ; Palacios R ; Senise J F ; Lunardi L ; Amed AM ; Castelledo A. HIV infected pregnant women have greater adherence with antiretroviral drugs than non pregnant women. Multidisciplinary group for infectious diseases on pregnancy. NUPAIG, Hospital Sao Paulo, Brasil. mojse@netpoint.com.br. PMID: 17326859 [Pub Med-indexed for Medline].
31. Kohl; Emimi E et al. Active human immunodeficiency virus protease is required for viral infectivity. Proc Natl ACAA SCI 1988; 85: 4686-91.
32. Delfraissy J F. Prise en charge des personnes infectées par le VIH. Paris : Flammarion, 2002 ; 384p.
33. Moore J P et al. Antiretroviral drugs, new class. Proc nat Acad sci USA 2003; 100: 10598-10602.
34. Godeau P; Herson S; Piette J-C. traitement spécifique de l'infection par le VIH. In : Traité de médecine, tome II ; 1915-1923.
35. Vincent I ; Gouyard C ; Taburet A M. traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine. In : pharmacie clinique et thérapeutique. Paris : Masson, 2000 ; 865-891.
36. Keita Thiam P M. Les changements de schémas thérapeutiques au cours du traitement antirétroviral de l'infection par le VIH. Thèse phar, Bamako, 2006.

37. Anonyme : infection par le VIH, éléments pour la prise en charge des patients. Rev prescrire 1999 ; 19(201). 1-882.
38. Charpente C C; Fishl M6A; Hammer S M et al. Antiretroviral therapy for HIV infection in 1996. Recommendation of an international panel. International AIDS society. USA, JAMA 1996; 276(2): 54-146.
39. Anonyme. Prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH (2000); grossesse chez la femme infectée par le VIH. In: http://www.sante.gouv.fr/html/actu/rap_delf/10_grossesse.htm#top. Consulté le 27/11/2007.
40. Doumbia L K. Prescription de l'association 3TC+D4T+NVP chez une cohorte de patients adultes infectés par le VIH dans le service de gastro-entérologie du CHU Gabriel TOURE. Thèse Pharm, Bamako, 2008.
41. Amadou I B. La trithérapie antirétrovirale au cours de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de l'adulte: Novembre 2001 à Juin 2004. Thèse Med, Bamako, 2005.
42. Niagaly S. Evaluation de l'observance des antirétroviraux chez les patients suivis à l'hôpital Somino Dolo de Mopti. Thèse Med, Bamako, 2007.
43. Coulibaly SD. Etude de l'efficacité et la tolérance de la Triomune : Bilan de douze mois de suivi dans le service des maladies infectieuses et tropicales du CHU du point G. Thèse Med, Bamako, 2008.
44. Haidara Y. Evolution de la charge virale et taux de CD4 dans une population de malades traités par l'association fixe de 3TC/D4T/NVP. Thèse Pharm, Bamako, 2008.
45. Goita Y. Toxicité biologique au traitement simultané de la tuberculose et du VIH 1 au CHU du point G. thèse Pharm, Bamako, 2007.

ANNEXES

ANNEXE 1

FICHE D'ENQUETE

Date de prise en charge thérapeutique : /...../...../...../

I. Identification du patient :

- I.1. Numéro du patient : /...../
- I.2. Age : /...../
- I.3. Sexe : 1= M /...../ 2= F /...../
- I.4. Poids : /...../
- I.5. Activité menée : /...../
- I.5. Résidence : /...../

II. Informations cliniques

Type VIH: 1 /...../

Traitement ARV: Initiale /...../ Si traitement en cours, durée /...../

III. Schéma thérapeutique :

- Molécules actuellement utilisées :
- ✓ Molécule 1 : /...../
 - ✓ Molécule 2 : /...../
 - ✓ Molécule 3 : /...../

IV. Effets secondaires observés:

- /..../.Pancréatite
- /..../.Métabolique
- /..../.Neurologique
- /..../. Anomalie de répartition des graisses.

V. Prise en charge des anomalies :

- ✓ Molécules en cause : /...../
- ✓ Motif : /...../
- ✓ Molécules substituant : /...../

VI. Immunologie et Virologie :

Périodes	Virologie (charge virale)	Immunologie (CD4)
M1		
M6		
M12		

VII. Biochimie :

Période	M1	M2	M6	M12
Glycémie (mg/dl)				
Créatinine mie (mg/dl)				
Transaminase (ALAT) UI				
Triglycérides				
Amylase mie				
Cholestérol				

ANNEXE 2

Fiche technique d'appréciation des paramètres biochimiques

1. Glycémie

Normale : 0,7-1,10 g/dl
Basse : <0,7g/dl
Élevée : >1,10g/dl

2. Transaminases/ ALAT

Normales : < 40UI/l

3. Créatinémie

Normale : 7-14 mg/l
Basse : < 7 mg/l
Élevée : >14 mg/l

4. Triglycérides

Normale : < 0,40-1,30 g/l
Élevée : > 1,30 g/l

5. Amylasémie

Normale : 20-80 UI/l
Basse : < 20 UI/l
Élevée : > 80 UI/l

6. Cholestérol

Normale : < 150-250 mg/dl
Basse : < 150 mg/dl
Élevée : >250 mg/dl

FICHE SIGNALETIQUE

Nom : BAH

Prénom : Abdoul Salam

Contact : (00223) 66 98 61 86 / 76 28 72 01

Titre de la thèse : Suivi biologique des personnes vivant avec le VIH/SIDA soumises à l'association D4T+NVP+3TC dans le service d'hépatogastro-entérologie du CHU Gabriel TOURE.

Année : 2009-2010.

Ville de soutenance : Bamako.

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

Secteur d'intérêt : Gastro-entérologie, Maladies infectieuses.

RESUME

Le but de cette étude était d'évaluer l'évolution des paramètres biologiques chez les personnes vivant avec le VIH soumise l'association D4T+NVP+3TC dans le service d'hépatogastro-entérologie du CHU Gabriel TOURE sur une période de 12 mois.

Il s'agissait d'une étude rétrospective allant d'Octobre 2007 à Décembre 2007 et prospective de Janvier 2008 à décembre 2008 dans le service de Gastro-entérologie et de la Pharmacie hospitalière du CHU Gabriel TOURE.

Dans cette étude, 20 patients dont 12 femmes et 8 hommes avec un âge moyen de $33,45 \pm 11,28$ ans ont été colligés.

La moitié des patients avaient un poids compris entre 30-59kg, avec un poids moyen de $57,30 \pm 9,06$ kg.

La moitié des patients étaient des ménagères (50%) et les 3/4 habitaient à Bamako.

La totalité des patients souffraient du VIH du type I. Il s'agissait des PVVIH âgés de plus de 15 ans sous l'association D4T+NVP+3TC

Après 3 mois de traitement ARV, des effets secondaires ont été observés chez environ 30% des patients. Une altération de l'état général des patients due à une élévation de la charge virale (85% patients avaient un taux de la charge virale compris entre 100 000 et 1800000 copies / μ l de sang) et un effondrement de taux de CD4+ (50,0%

de patients avaient un taux de CD4+ < 200 cellules/mm³ de sang) ; étaient observés à l'inclusion thérapeutique.

Ces effets secondaires étaient de type neuropathie périphérique, étaient dus à la D4T. Une substitution de la D4T à l'AZT a permis la disparition de ces effets secondaires.

La mise sous traitement ARV des patients a modifié de façon significative leur état général (à M6 : 90% des patients avaient la charge virale indétectable et 50% avaient le taux de CD4+ > 200 cellules/mm³; à M12 : 90% des patients avaient la charge virale indétectable et 75% avaient le taux de CD4+ > 350 cellules/mm³).

Au terme de notre étude les patients étaient encore vivants.

Mots clefs : traitement antirétroviral, PVVIH, Suivi biologique, D4T+NVP+3TC.

SERMENT DE GALIEN

SERMENT DE GALIEN

*Je jure, en présence de mes maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des
Pharmaciens et de mes condisciples.*

*D'honorer ceux qui m'ont instruit dans des préceptes de mon art et de leur témoigner
ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;*

*D'exercer dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de
respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur,
de la probité et du désintéressement ;*

*De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et de sa
dignité humaine.*

*En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour
corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*

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

Que je sois couvert d'opprobres et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Je le jure