

**Ministère des Enseignements Secondaire
Supérieur et de la Recherche Scientifique
Mali**

Université de Bamako

Foi

**Faculté de Médecine, de Pharmacie
Et d'odonto-stomatologie (F.M.P.O.S)**

République du

Un Peuple-Un But-Une

Thèse N°

Année universitaire 2007-2008

Titre

**ETUDE DE L'EFFICACITE ET LA
TOLERANCE DE LA TRIOMUNE® : BILAN DE
DOUZE MOIS DE SUIVI DANS LE SERVICE
DES MALADIES INFECTIEUSES ET
TROPICALES DU CHU DU POINT G**

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

Par Mr **Souleymane Dramane COULIBALY**

Pour obtenir le grade de docteur en Médecine (Diplôme d'Etat)

Jury :

Président: Pr Saharé FONGORO

Membres : Dr Seydou DOUMBIA

Dr Souleymane Ag Aboubacrine

Directeur : Pr Soukalo DAO

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN :	Acide désoxyribonucléique
AC:	Anticorps
AG:	Antigène
ARN:	Acide Ribonucléique
ARV:	Antirétroviraux.
CDC:	Center of diseases control
CD:	Cluster of differentiation
CHU :	Centre hospitalier universitaire
CMH :	Complexe majeur d'histocompatibilité
DCI:	Dénomination commune internationale
ELISA:	Enzyme linked Immuno-sorbet assay.
ENV :	Enveloppe
FMPOS :	Faculté de médecine de pharmacie et d'odontostomatologie
GOG :	Groupe antigen
GP :	Glycoprotéine.
HHV :	Herpes Virus Humain
HPV :	Papilloma Virus Humain
HSV :	Virus Herpes Simplex
IMAARV :	Initiatives Maliennes d'Accès aux Antirétroviraux.
INNTR :	Inhibiteurs Non Nucléosidiques de la Transcriptase Reverse
INTR :	Inhibiteurs Nucléosidiques de la Transcriptase Reverse
LMNH :	Lymphome Malin Non Hodgkinie
IST :	Infections Sexuellement Transmissible
P :	Protéine
POL :	Polymérase
RIPA :	Radio Immuno-Précipitation.
SIDA :	Syndrome Immunodéficience Acquise
UI :	Unité Internationale
µL:	Microlitre
VIH :	Virus de l'immunodéficience Humaine.
VVZ :	Virus Varicelle Zona

DEDICACES.

A Allah

Le tout puissant et le miséricordieux de nous avoir accorde la vie, la force, le courage et la santé pour réaliser ce travail

Au Prophète Mohamed (Paix et salut d'Allah sur lui)

A mon père : Dramane COULIBALY

Père, les mots me manquent pour exprimer ma profonde gratitude. Merci de m'avoir inscrit à l'école. Que le tout puissant t'accorde longue vie.

A mes mères : Kadidiatou TRAORE et KOROTOUMOU SOUNTRA

Vous avez été des bonnes mères au vrais sens du terme. Merci pour vos conseils incessants qui n'ont permis d'arriver là où je suis. Que Dieu vous garde longtemps au près de nous.

A mes frères et sœurs : Fatoumata, Mariam, Djibril, Mamadou, Abiba, Sidi, Mory, Sekou, Aly, Massitan, Djénéba, Sinaly, Samba et Abdoulaye .

Vous n'avez jamais manqué de m'entourer de la chaleur familiale durant ces longues années d'études. Je prie Dieu pour le raffermissement du lien fraternel.

A mes tontons.

Je ne vous remercierai jamais assez. Recevez ici toutes mes reconnaissances

A mes tantes.

Trouvez ici l'expression de ma considération

A mes cousins et cousines.

Merci pour vos soutiens qui ne m'ont jamais fait défaut.

Aux enseignants de : l'école coranique Fofana de Koutiala, l'école fondamentale C de Koutiala, la mission catholique de Koutiala, le lycée Danzié Koné de Koutiala, la FMPOS.

Chers maîtres trouvez ici l'expression de ma profonde gratitude. Merci pour tout.

A mes camarades, collègues de service, étudiants.

Trouvez ici le couronnement de votre franche et sincère collaboration et de partage.

Mes remerciements vont à l'endroit de tous ce qui de près ou de loin n'ont ménagé aucun effort dans mon accompagnent tout au long de mon cursus scolaire et universitaire. Qu'ils en soient vivement remerciés.

A notre maître et président du jury, Pr Saharé FONGORO

- Maître de conférences en néphrologie**
- Chevalier de l'ordre du mérite de la santé.**

Cher maître :

Vous nous faites un grand honneur de présider ce jury. Nous avons été séduits par la qualité de votre enseignement durant notre étude. Votre simplicité, votre disponibilité et votre amour du travail bien font de vous une personnalité exemplaire.

Que le tout puissant vous garde longtemps auprès de nous.

A notre maitre et juge Dr Seydou DOUMBIA

- **Maitre assistant en épidémiologie.**
- **Spécialiste en santé publique.**

Cher maitre

Ce travail est le votre. Votre disponibilité, votre rigueur scientifique ont permis d'améliorer la qualité de ce travail. Cher maitre soyez rassuré de notre profonde admiration.

A notre maitre et directeur de thèse Pr Soukalo DAO

-Maitre de conférences en maladies infectieuses et tropicales

-Investigateur clinique au programme NIAID/NIH/FMPOS sur le SIDA et la tuberculose.

Cher maitre

Nous ne vous remercierons jamais assez d'avoir dirigé ce travail. Nous avons été fascinés par la qualité de vos enseignements. Vos qualités humaines, votre souci du travail bien fait, votre simplicité font de vous une référence. Recevez ici cher maitre notre infinie gratitude et notre profonde admiration.

A notre maitre et juge, Dr Souleymane Ag Aboubacrine

- **Médecin généraliste**
- **Chargé de programme de prise en charge à la cellule sectorielle coordination de lutte contre le VIH et le SIDA.**

Cher maître

Nous sommes très honorés de vous avoir dans ce jury. Votre simplicité et votre disponibilité nous ont beaucoup marqués.

Recevez ici cher maitre l'expression de notre profonde gratitude.

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	3
I. GENERALITES.....	5
1. Epidémiologie.....	5
2. Virus de l'immunodéficience humaine (VIH).....	5
2.1. Historique.....	5
2.2. Classification.....	6
3. Structure du VIH.....	6
4. Cycle du VIH.....	8
5. Physiopathologie du VIH et du SIDA.....	9
6. Transmission du VIH.....	10
7. Manifestations cliniques et biologiques du VIH et du SIDA.....	11
8. Méthodes de diagnostic du VIH.....	15
9. Les Antirétroviraux.....	20
9.1. Définition.....	20
9.2. Historique.....	20
9.3. Objectifs du traitement.....	20
9.4. Moyens thérapeutiques.....	21
9.5. Traitements disponibles.....	21
9.6. Sites d'action des ARV.....	22
9.7. Classification pharmacologique	22
II.METHODOLOGIE.....	30
1. Cadre et lieu d'étude.....	31
2. Type et période d'étude.....	31
3. Population d'étude.....	32
4. Variables mesurées.....	32
5. Techniques de mesure des variables.....	33

6. Gestion des données.....	
34	
7. Aspects éthiques.....	34

III. RESULTATS.....	35
IV. DISCUSSION.....	46
1. Limites et difficultés.....	46
2. Données sociodémographiques.....	46
3. Efficacité clinique.....	46
4. Efficacité Virologique.....	47
5. Efficacité immunologique.....	47
6. Tolérance clinique.....	47
7. Tolérance biologiques.....	47
V. CONCLUSION.....	49
VI. RECOMMANDATIONS.....	50
VII. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	51
VIII. ANNEXES	

Introduction

En 1981 les premiers cas de SIDA ont été décrits aux Etats-Unis d'Amérique. Vingt ans après le SIDA demeure une préoccupation mondiale et figure parmi les principales causes de mortalité dans le monde. **[1]**

Dans le rapport annuel sur le point de l'épidémie du SIDA en décembre 2007, l'ONU SIDA et l'OMS indiquaient que 33,2 millions de personnes étaient porteuses du VIH dont 2,1 millions de décès. **[2]**

En Afrique subsaharienne, 22,5 millions de personnes étaient porteuses du VIH dont 1,6 millions de décès. **[2]**

Au Mali, la prévalence du VIH est de 1,3% dans la population de 15 à 49 ans selon le rapport de la quatrième enquête démographique et de santé. **[3]**

Le vaccin contre le VIH n'étant pas disponible pour le moment, la thérapie antirétrovirale reste l'arme de choix. Elle permet de réduire considérablement la morbidité et la mortalité liée au SIDA en ralentissant la réplication du VIH à tel point que la charge virale dans le sang soit indétectable. **[4]**

Au Mali, l'utilisation des ARV à large spectre a vu le jour en novembre 2001 à travers une politique nationale dénommée "Initiative Malienne d'accès aux antirétroviraux" (IMAARV). **[5]**

Le traitement antirétroviral a été gratuit à partir du 14 juillet 2004 à travers un décret présidentiel.

La "Triomune®" est une combinaison générique des antirétroviraux à dose fixe. Elle comporte deux molécules de la classe des inhibiteurs nucléosidiques (INRT), la stavudine et la lamivudine et une autre molécule de la classe des inhibiteurs non nucléosidiques (INNRT), la névirapine. Elle

se présente sous la forme d'un comprimé unique. **[6]**. La "Triomune®" est utilisée depuis plusieurs années par des dizaines de milliers de malades en Inde et en Afrique. Après une évaluation conjointe menée par les agences du médicament du monde entier, l'organisation mondiale de la santé a recommandé aux autorités sanitaires des pays en développement de délivrer une autorisation de mise sur le marché de la Triomune®. **[6]**

Au cours de son utilisation en pratique courante, la "Triomune®" a fait l'objet de nombreuses études tant sur l'efficacité que sur la tolérance :

- ✓ Au Nigeria une étude a montré une augmentation du taux de lymphocytes T CD4 de 186 cellules/mm³ en moyenne après 48 semaines de traitement. Dans cette étude, 36% des patients ont présenté des effets secondaires mineurs. **[7]**
- ✓ Au Cameroun, une étude a révélé que la charge virale était indétectable chez 80% des patients après 24 semaines de traitement. Les effets secondaires ont été observés chez 17,8% des patients. **[8]**
- ✓ En Thaïlande dans une étude menée, 80,2% des patients avaient une charge virale indétectable après 24 semaines de traitement ; 12% des patients ont développé des éruptions cutanées ; l'hépatotoxicité a été observée chez 7% des patients. **[9]**

Au Mali, une étude a été faite sur la tolérance clinique et biologique de la névirapine chez les patients atteints du SIDA. Cette étude a révélé que la nausée et le prurit ont été observés respectivement chez 54,9% et 16,7% des patients. L'augmentation de la créatinine était observée chez 90% des patients. **[10]**

La présente étude a pour but d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la "Triomune®" à 48 semaines de traitement.

Pour atteindre ce but, les objectifs suivants ont été fixés :

- ✓ objectif général
 - Evaluer l'efficacité et la tolérance de la "Triomune®" à 48 semaines de traitement.
- ✓ objectifs spécifiques
 - Décrire l'efficacité virologique de la Triomune®.

- Décrire l'efficacité immunologique de la Triomune®.
- Décrire l'évolution clinique sous Triomune®.
- Déterminer la tolérance clinique du traitement.
- Déterminer la tolérance biologique du traitement.

I. GENERALITES

1. Epidémiologie du VIH

Depuis quelques années des progrès prometteurs sont faits à l'échelle mondiale pour combattre l'épidémie du SIDA, notamment un accès accru à des programmes efficaces de traitement et de prévention. Malgré ces progrès, le nombre de décès et de personnes vivant avec le VIH continue d'augmenter. En fin 2007, on estimait 33,2 millions de personnes vivant avec le VIH et du SIDA dans le monde dont 2,5 millions de nouvelles infections et 2,1 millions de décès. **[2]**

L'Afrique subsaharienne demeure la région la plus touchée avec 22,5 millions de personnes vivant avec le VIH et du SIDA dont 1,7 millions de nouvelles infections et 1,6 millions de décès. **[2]**

Au Mali, le taux de séroprévalence est estimé à 1,3% dans la population de 15-49 ans selon les résultats de la quatrième enquête démographique et de santé. Cependant des variations existent par région. Ainsi le district de Bamako est la région la plus touchée avec 2%, suivi des régions de Mopti et de Ségou avec respectivement 1,6% et 1,5%. Les régions de Koulikoro et de Gao représentent chacune 1,4%. Les régions de Kayes de Sikasso et de Tombouctou ont une séroprévalence estimée à 0,7% chacune. La région la moins touchée est celle de Kidal avec 0,6%. **[3]**

2. Le virus de l'immunodéficience humaine. (VIH)

2-1. Historique. [11]

Les premiers cas d'infection par le VIH, diagnostiqués rétrospectivement remonte au début des années 1960. L'épidémie actuelle s'est probablement développée à bas bruit durant les années 1970. Le premier

isola du virus responsable a été cultivé à partir d'un prélèvement datant de 1976. Des anticorps dirigés contre le VIH ont été retrouvés dans les sérums conservés depuis 1959 au Zaïre (actuelle République démocratique de Congo) et au Royaume- Uni, mais l'histoire du SIDA débute en juin 1981.

2.2. Classification [12]

Tableau I : Classification du VIH

Règne	Virus
Groupe	VI
Famille	<i>Retroviridae</i>
Sous famille	<i>Orthoretroviridae</i>
Genre	Lentivirus
Espèce	Virus de l'immunodéficience humaine (type1 : VIH1 et type2 : VIH2)

3. Structure du VIH [13]

La structure du VIH comporte :

- une enveloppe virale constituée d'une bicouche lipidique et de deux sortes de glycoprotéines : gp 120 et gp 41. La molécule gp 41 traverse la bicouche lipidique tandis que la molécule gp 120 occupe une position plus périphérique. Cette dernière joue le rôle de récepteur viral de la molécule membranaire CD4 des cellules hôtes. L'enveloppe virale dérivée de la cellule hôte, il en résulte qu'elle contient quelques protéines membranaires de cette dernière, y compris des molécules du CMH ;
- une core virale ou nucléocapside qui inclut une couche de protéines p17 et une couche plus profonde de protéines p24 ;

- un génome constitué de deux copies d'ARN simple brin associé à deux molécules de transcriptase inverse (p64) et d'autres protéines enzymatiques (protéase p10 et intégrase p32).

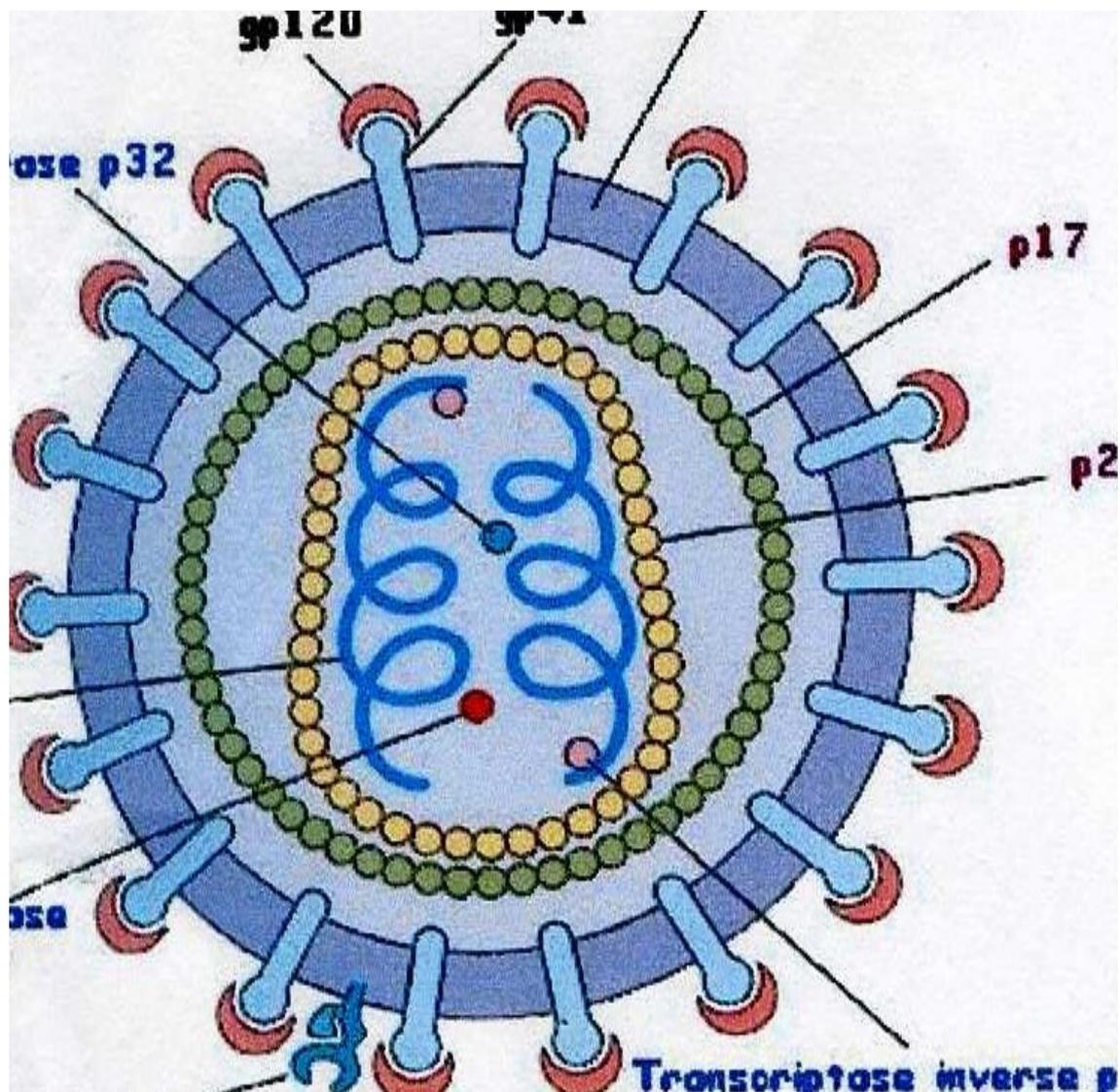


Schéma 1 : Structure du VIH [13]

4. Cycle du VIH [15]

Dans le sang, le virus du SIDA est capable de se fixer à des cellules particulières du système immunitaire appelées les lymphocytes T4. Ces lymphocytes sont ainsi nommés, car porteurs de la protéine transmembranaire CD4. La fixation du virus à ces cellules fait intervenir les lymphocytes T CD4 (reconnus par la protéine gp120 du virus), ainsi que d'autres protéines membranaires (les co-récepteurs). A partir de cette fixation, le matériel génétique du VIH peut pénétrer dans le lymphocyte. Une fois dans le cytoplasme, l'ARN du virus est rétro transcrit en ADN double brin. Cet ADN pénètre dans le noyau, et s'intègre au génome de la cellule hôte.

L'expression des gènes du virus permet alors la fabrication des protéines virales. Assemblées, elles permettent la formation des nouveaux virions, qui bourgeonnent dans la cellule, en s'entourant au passage d'une membrane (héritée de la cellule infectée). Ceci permet la libération de nouveaux virus dans le sang de l'organisme infecté.

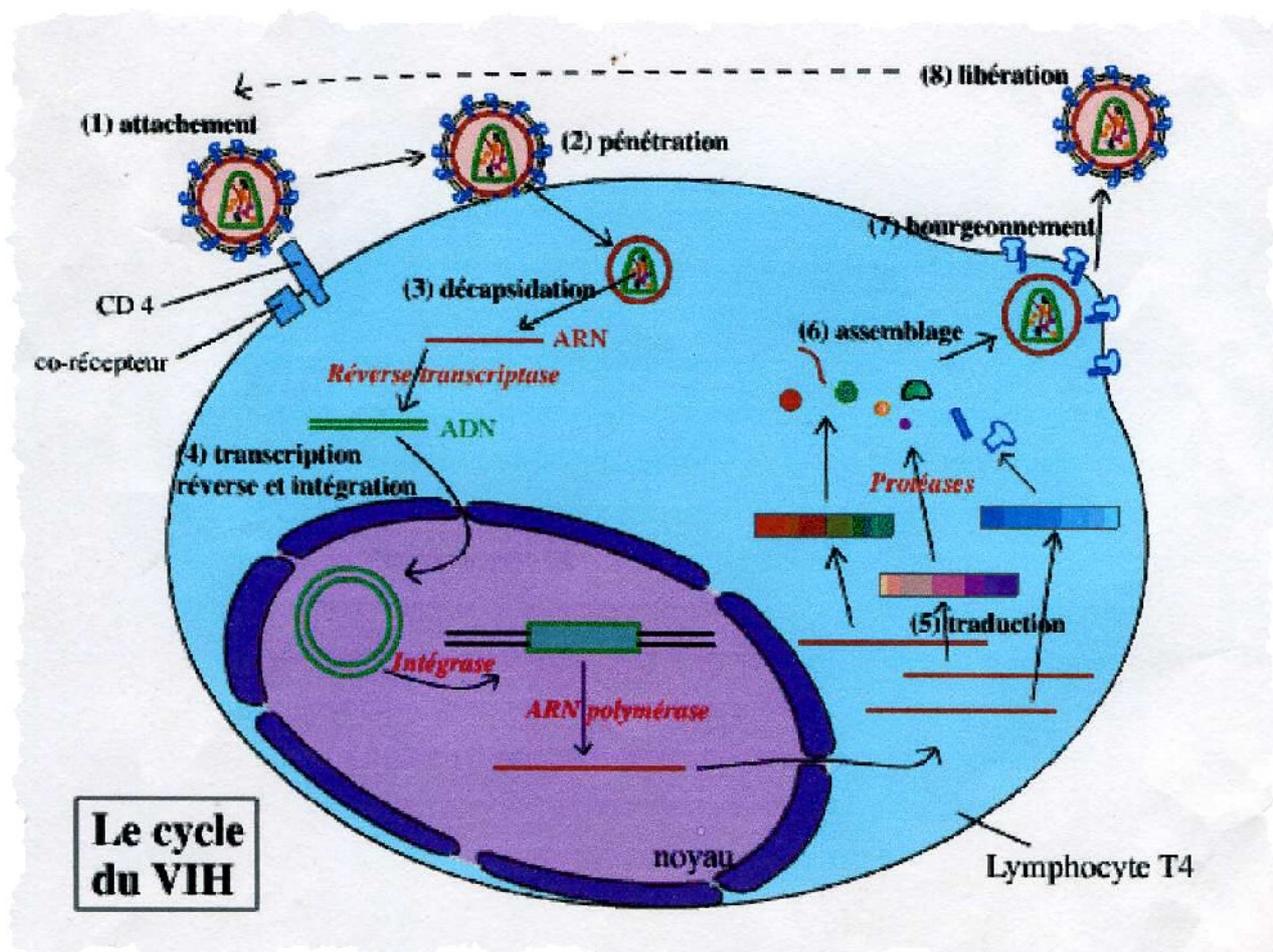


Schéma 2 : cycle du VIH [15]

5. Physiopathologie du VIH et du SIDA [16]

L'infection par le VIH évolue en plusieurs phases pouvant se succéder dans le temps : la primo-infection, une phase latente, une phase de symptômes mineurs et une phase de SIDA.

Dès la primo-infection, le virus se réplique activement dans l'organisme avec une production d'environ dix milliards de virions quotidiennement. Ce qui entraîne la destruction d'environ cinq milliards de lymphocytes T CD4. Cette réplication se stabilise après quelques semaines à un niveau plus ou moins important selon les sujets. Le système immunitaire hyper activé compense partiellement la destruction massive des lymphocytes T CD4 en augmentant leur production. Mais l'infection à VIH persiste malgré tout. Ceci a pour conséquence

l'émergence et la sélection de virus mutants qui échappent à la réponse immune de l'hôte.

Pendant plusieurs années, les lymphocytes T CD4 semblent se renouveler rapidement malgré leur destruction par le virus. La destruction des lymphocytes T CD4 est bien souvent due à l'hyper activation de ces cellules par interaction avec certaines structures du virus et non à une destruction directe par le VIH. Après dix à quinze ans d'évolution spontanée sans traitement, le sujet est immunodéprimé (stade SIDA). Des pathologies infectieuses ou tumorales rares dites opportunistes, surviennent et pouvant conduire au décès.

6. Modes de transmission du VIH [17]

Les modes de transmission du VIH sont : la voie sexuelle, la voie sanguine, la voie verticale.

6.1 Transmission sexuelle

C'est le mode de contamination le plus fréquent. Environ 80% des infections ont été acquises lors de rapports sexuels non protégés. Le risque de contamination est augmenté par certains facteurs notamment :

- partenaire avec charge virale élevée et/ou un SIDA déclaré ;
- partenaire en phase de primo-infection ;
- présence de lésions génitales ou des infections sexuellement transmissibles (IST) ;
- nombre élevé de partenaire.

6.2 Transmission sanguine

Elle concerne 4 groupes de populations : les toxicomanes intraveineux, les hémophiles, les transfusés, les professions médicales et paramédicales. La contamination par échange de seringue chez les toxicomanes est le principal mode de transmission après celle par la voie sexuelle. La transmission par transfusion sanguine et de dérivés sanguins est actuellement limitée par les mesures de sécurité transfusionnelle. Ce risque est lié aux donneurs en phase de séroconversion, encore séronégatifs.

La transmission accidentelle par inoculation chez le personnel soignant en cas d'accident d'exposition au sang est estimée à 0,3%.

6.3 Transmission Verticale : elle peut survenir :

- in utero : surtout en fin de grossesse
- au moment de l'accouchement ou au cours de l'allaitement.

Le taux de transmission en l'absence de traitement est de 20%. Il est de 5% avec le traitement par la zidovudine en cours de grossesse. Le risque de transmission par l'allaitement maternel est estimé à 10%. Le risque de transmission verticale augmente si la mère est à un stade avancé de l'infection, si le taux de lymphocytes T CD4 est faible (CD4 inférieur 200 cellules/mm³), une charge virale élevée (supérieure 10 000 copies/μl), des symptômes cliniques, une infection sexuellement transmissible ou une rupture prolongée des membranes.

7. Manifestations cliniques et biologiques du VIH et du SIDA.

7.1 Primo-infection par le VIH [18,19]

Elle correspond à la phase d'invasion du virus dans l'organisation. Elle s'accompagne dans 50 à 80% des cas de symptômes survenant entre une et huit semaines après la contamination. Ces symptômes disparaissent en quelques semaines.

7.1.1 Sur le plan clinique [18]

La symptomatologie se résume à : de la fièvre, des adénopathies, des myalgies, des arthralgies, des rashes cutanés, des manifestations digestives (diarrhées, douleurs abdominales), des ulcérations buccales ou génitales, des manifestations neurologiques aiguës (méningites, encéphalite, paralysie faciale, neuropathie périphérique).

7.1.2 Sur le plan biologique [19]

La primo-infection par le VIH active l'ensemble du système immunitaire. Le pic de la virémie s'accompagne souvent d'une lymphopénie transitoire avec baisse des lymphocytes T CD4 et T CD8 cytotoxiques. Il s'en suit une augmentation rapide des lymphocytes T CD8 mémoires (en 4 à 6 semaines) et une remontée lente sur 6 à 8 mois des lymphocytes T CD4 naïfs inversant le rapport CD4/CD8. On observe une

leucopénie puis un syndrome mononucléosique et une augmentation modérée des transaminases (dans 50% des cas).

7.2 Phase Asymptomatique [20]

Il s'agit de la phase d'infection chronique. Elle est cliniquement latente (à part des adénopathies) et biologiquement active.

Sa durée est très variable (de 1 à 10 ans). Elle dépend de l'état général et des résistances immunitaires du patient.

7.2.1 Sur le plan clinique : on retrouve dans la moitié des cas un syndrome nommé « lymphadénopathie généralisée persistante », avec des adénopathies en général symétriques, situées le plus souvent dans les régions cervicales, axillaires, sous maxillaires, occipitales.

7.2.2 Sur le plan biologique : des anticorps anti-VIH sont détectés dans le sang, deux semaines à quelques mois après la contamination. La présence d'anticorps anti-VIH définit le caractère séropositif du sujet. Ces anticorps sont spécifiques de certaines protéines virales.

Les défenses immunitaires peuvent rester actives pendant plusieurs années, mais le virus continue à se multiplier. La population de lymphocytes diminue progressivement, au rythme moyen de 30 à 100 lymphocytes T CD4/mm³ par an.

7.3 Phase Symptomatique Mineure [20]

7.3.1 Sur le plan clinique : l'infection se traduit généralement par la survenue de symptômes d'allure banale comme des maladies de la peau et des muqueuses, accompagnés de symptômes généraux.

7.3.2 Sur le plan biologique : on observe une augmentation de la charge virale jusqu'à 40 000 copies/μl de sang et une chute du taux de lymphocytes T CD4.

7.4 Le stade SIDA

Le sida ou syndrome d'immunodéficience acquise est le stade d'évolution de l'infection par le VIH défini par une déplétion profonde de l'immunité cellulaire (lymphocytes T CD4 inférieurs à 200/mm³) dont la conséquence est la survenue des maladies opportunistes. **[21]**

7.4.1 Les principales infections opportunistes rencontrées en Afrique subsaharienne.

7.4.1.1 Les infections bactériennes [18, 22]

7.4.1.1.1 La tuberculose

La tuberculose due à *Mycobacterium tuberculosis*, est de loin l'infection bactérienne la plus fréquente au cours du SIDA.

Les différentes localisations rencontrées sont :

- la localisation pulmonaire réalisant des images d'infiltrats, des foyers alvéolaires, une miliaire voire une caverne sur les radiographies pulmonaires ;
- des localisations extra pulmonaires avec lymphadénite, atteinte du système nerveux central, lésions cutanées et bactériémie.

Le diagnostic est établi par la mise en évidence de *Mycobacterium tuberculosis* à examen direct ou en culture.

7.4.1.1.2 Les pneumopathies bactériennes

Les pneumopathies bactériennes récidivantes constituent un critère de SIDA depuis 1993. Le pneumocoque (*Streptococcus pneumoniae*) est le premier agent infectieux en cause.

Les autres germes les plus fréquemment rencontrés sont : *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* et *Klebsiella pneumoniae*.

Chez ces patients, les pneumopathies sont souvent sévères, pouvant se compliquer d'une détresse respiratoire aiguë, des bactériémies, voire de méningites.

7.4.1.2 Les infections parasitaires

7.4.1.2.1 La toxoplasmose [23]

Elle est due à *Toxoplasma gondii*. Le tableau clinique se résume à des céphalées, des convulsions et des anomalies neurologiques focales.

Le diagnostic repose sur la tomодensitométrie cérébrale qui révèle habituellement de multiples lésions avec rehaussement périphérique touchant les noyaux gris centraux.

7.4.1.2.2 Cryptosporidiose [24]

L'agent responsable est *Cryptosporidium parvum*. Cliniquement on note des diarrhées sécrétoires cholériformes aqueuses.

Le diagnostic repose sur la coproculture tout en précisant au laboratoire la recherche de cryptosporidium.

7.4.1.2.3 Microsporidiose [25]

Les germes *Enterocytozoon bieneusi* et *Encephalitozoon intestinalis* sont les plus courants. Ils sont responsables de diarrhées d'importance variable avec nausées, vomissements et amaigrissement.

Le diagnostic repose sur la mise en évidence des spores à l'examen microscopique des frottis fécaux, du liquide biliaire ou duodéal.

7.4.1.2.4 Isosporose [26]

L'*Isospora belli* est l'espèce en cause. Il entraîne de diarrhées non sanglantes avec céphalées, fièvre, douleurs abdominales, déshydratation, perte de poids, une hyper éosinophilie sanguine.

Le diagnostic est basé sur la mise en évidence d'oocytes dans les selles après concentration et/ou sur examen du liquide d'aspiration duodénale.

7.4.1.2.5 Pneumocystose [26]

Elle est due à *Pneumocystis jirovecii*, caractérisée cliniquement par une toux sèche, une dyspnée et une altération de l'état général. L'image radiologique associe un syndrome interstitiel à un syndrome alvéolaire.

Le diagnostic repose sur la mise en évidence de pneumocystis dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire ou d'expectoration bronchique.

7.4.1.3 Les infections fongiques

7.4.1.3.1 Candidose oesophagienne [27]

La symptomatologie peut être variée. Elle n'est pas spécifique de l'oesophagite à candida : dysphagie, douleurs rétro sternale, épigastralgies, régurgitations.

Le diagnostic est endoscopique.

7.4.1.3.2 Cryptococcose [28,29]

L'agent responsable est *Cryptococcus néoformans*. Les céphalées et une fièvre modérée sont retrouvées dans plus de 70% des cas. Les vertiges, les convulsions, l'obnubilation voire le coma peuvent apparaître dans 20 à 50% de cas.

Dans 20% des cas on note une pneumopathie. Des lésions cutanées, conséquence d'une dissémination dans le sang peuvent apparaître sous forme de papules indolores. Ces papules peuvent s'ulcérer.

Le diagnostic repose sur la mise en évidence de *Cryptococcus néoformans* à l'examen direct après coloration à l'encre de chine ou par culture. L'antigène cryptococcique est retrouvé dans le LCR ou dans le sang.

7.4.1.4 Les infections virales [18]

7.4.1.4.1 Les infections à virus varicelle zona (vzv)

Elles se manifestent par l'apparition d'une éruption vésiculaire évoluant par poussées et associée à des douleurs très intenses le long des nerfs infectés.

Le diagnostic repose sur la recherche des anticorps anti virus zona varicelle.

7.4.1.4.2 Les infections à virus herpès *simplex* (HSV)

Les virus herpès *simplex* (HSV1 et HSV2) déterminent des lésions cutanées et muqueuses sévères et récidivantes (ulcérations orales, génitales, rectales) ou des encéphalites.

7.4.2 Les cancers : ils sont dominés par la maladie de Kaposi, les lymphomes malins non hodgkiniens et la maladie de hodgkin.

8. Méthodes de diagnostic du VIH [32]

Le diagnostic du SIDA se fait par la clinique et par la biologie.

8.1 Diagnostic clinique

8.1.1 Définition clinique du SIDA en Afrique

Le SIDA a été défini lors de la réunion « atelier de Bangui » du 22 au 25 octobre 1985. Cette définition a été scindée en deux : chez l'adulte et chez l'enfant.

Tableau II : définition clinique du SIDA chez l'enfant et chez l'adulte

	Adultes	Enfants
Signes majeurs	Perte de poids > 10% en un mois	Fièvre récidivante > un mois
	Diarrhée chronique > un mois	Candidose buccale récidivante
	Fièvre prolongée > un mois	Infection pulmonaire récidivante
Signes mineurs	Toux chronique > un mois	Diarrhée chronique > un mois
	Lymphadénopathie généralisée	Perte de poids, retard de croissance
	Infection herpétique	Lymphadénopathie généralisée
	Fatigue permanente	Toux chronique > un mois
	Sueurs nocturnes	Tuberculose extra pulmonaire
	Candidose buccale ou vaginale	Pneumocystose pulmonaire
	Herpès génital récurrent	Infection maternelle à VIH confirmé
	Cancer du col agressif HPV	
	Présence d'au moins deux signes majeurs associés à au moins un signe mineur	Présence d'au moins deux signes majeurs associés à deux signes mineurs

8.1.2 Classification en stades cliniques de l'OMS

- Stade I :

Patient asymptomatique

Adénopathies persistantes généralisées

- Stade II :

Perte de poids inférieure à 10 %

Manifestations cutanéomuqueuses mineurs (dermite séborrhéique, ulcérations buccales récurrentes)

Zona au cours des 5 dernières années

Infections récidivantes des voies respiratoires supérieures

- Stade III :

Perte de poids supérieure à 10%

Diarrhée chronique inexpliquée pendant plus d'un mois

Fièvre prolongée inexpliquée pendant plus d'un mois

Candidose buccale (muguet)

Leucoplasie chevelue buccale

Tuberculose pulmonaire dans l'année précédente

Infections bactériennes sévères

- Stade VI :

Syndrome cachectique du VIH

Pneumocystose

Toxoplasmose cérébrale

Maladie de Kaposi

Lymphome

Mycobactériose atypique généralisée

Cryptococcose

8.1.3 Tableau III : Classification selon CDC 1993

Nombre de lymphocytes T CD4	Catégories cliniques		
	A	B	C
	Patient asymptomatique ou primo-infection ou lymphadénopathie persistantes généralisées	Patient symptomatique sans critères de A ou C	Sida
Supérieur ou égal à 500/mm ³	A1	B1	C1

Compris entre 200 et 499/mm ³	A2	B2	C2
Inférieur à 200/mm ³	A3	B3	C3

Tableau IV : Critères de la catégorie B et C

Critères de la catégorie B	Critères de la catégorie C
angiomatose bacillaire	candidose bronchique, trachéale ou pulmonaire
candidose oro-pharyngée	candidose oesophagienne
candidose vaginale, persistante ou qui répond mal au traitement	cancer invasif du col utérin
dysplasie du col, carcinome in situ	coccidiomycose extra pulmonaire
syndrome confusionnel : fièvre > 38,5°C ou diarrhée > 1mois	criptosporidiose intestinale > 1mois
leucoplasie chevelue de la langue	infection CMV avec perte de vision
zona récurrent ou envahissant plus d'un dermatome	encéphalopathie due au VIH
purpura thrombopénique idiopathique	infection herpétique : ulcération chronique > 1 mois ou bronchique ou pulmonaire ou oesophagienne
salpingite	histoplasmosse disséminée
neuropathie périphérique	isosporose intestinale chronique > 1 mois
	maladie de Kaposi
	lymphome de Burkitt
	lymphome cérébral primitif
	infection à <i>Mycobacterium tuberculosis</i> quelque soit le site
	pneumopathie à <i>Pneumocystis jirovecii</i>
	pneumopathie bactérienne récurrente
	septicémie à salmonelle non typhi récurrente
	toxoplasmose cérébrale

8.2 Diagnostic biologique [33]

8.2.1 Recherche des anticorps

La séropositivité ou la présence des anticorps anti VIH dans sérum témoigne d'une infection évolutive.

Cette séropositivité doit être confirmée par deux méthodes différentes.

8.2.1.1 Les méthodes immuno-enzymatiques ou « ELIZA »

Leur principe consiste à piéger les anticorps spécifiques du sérum par les antigènes du VIH fixés au fond des cupules. Puis on utilise un système enzymatique révélateur de cette réaction antigène- anticorps.

Il existe actuellement de nombreuses techniques de sensibilité égale :

- la technique ELAVIH1 (destinée au dépistage des anticorps anti VIH1)
- la technique ELAVIH2 (destinée au dépistage des anticorps anti VIH2)
- la technique ELAVIH MIXT (destinée à recherche en un seul temps les deux types d'anticorps).

8.2.1.2 Les méthodes « immuno-Blotting »

Ce sont des méthodes de confirmation. Elles constituent les méthodes de référence.

Elles ont diverses appellations :

- *Western- Blot* (Du pont de Nemours)
- LAV- Blot (1 et 2) (Institut pasteur production)
- Page- blot (Genetic systems), etc.

Leur principe consiste à partir du virus VIH purifié et inactivé à fractionner ses protéines spécifiques et à les faire migrer par électrophorèse. Puis un transfert par incubation électro phorétique du gel à la bandelette de nitrocellulose est réalisé.

Ces bandelettes sont ensuite incubées individuellement avec des échantillons de sérum ou de plasma. Les anticorps spécifiques sont visualisés par coloration.

On voit ainsi apparaître sur la bandelette, les bandes transversales correspondant à une ou plusieurs protéines (P) ou à des glycoprotéines (gp) du VIH.

8.2.1.3 Autres techniques de confirmation

8.2.1.3.1 La radio- immuno- précipitation (RIPA)

C'est une technique lourde nécessitant la manipulation de radio éléments.

8.2.1.3.2 Les techniques de seconde génération

Il s'agit de test de dépistage rapide comme par exemple l'HIV- CHEK, réalisable en 5 minutes.

Ces tests doivent être confirmés par les techniques classiques (ELISA, Western Blot).

8.2.2 Test de confirmation par immunofluorescence

Cette technique utilise une culture cellulaire inactivée. Elle nécessite un microscope à fluorescence.

9. Les antirétroviraux

9.1 Définition [34]

Les antirétroviraux constituent un ensemble de médicaments anti infectieux actifs sur les virus du syndrome l'immunodéficience acquise.

Il s'agit de médicaments virostatiques qui agissent par inhibition enzymatique.

9.2 Historique [35]

La zidovudine a été le premier antirétroviral mis sur le marché en 1964 étudiée pour ses propriétés anticancéreuses.

En 1975 son activité antirétrovirale a été démontrée au National Cancer Institutes (U.S.A).

Les années suivantes, d'autres nouveaux médicaments de la même famille ont été introduits : Didanosine, Stavudine, Abacavir, Lamivudine.

L'apparition des antiprotéases en 1996 a fait naître un nouvel espoir par l'adoption de la trithérapie chez les patients infectés par le VIH.

9.3 Objectifs du traitement [35]

Les objectifs du traitement antirétroviral sont :

- au plan clinique : prolongation et meilleure qualité de la vie,
- au plan virologique : réduction de la charge virale jusqu'à ce qu'elle soit indétectable,
- au plan immunologique : reconstitution du système immunitaire,

9.4 Les moyens thérapeutiques [36]

Il existe actuellement des molécules antirétrovirales disponibles pour le traitement de l'infection par le VIH. Elles ont pour cible deux des enzymes nécessaires à la réplication du virus :

- la transcriptase inverse, sur laquelle agissent deux familles thérapeutiques : les inhibiteurs nucléosidiques (IN) (analogues nucléosidiques) et les inhibiteurs non nucléosidiques (INN) de cette transcriptase,
- la protéase sur laquelle agissent les inhibiteurs de la protéase (IP).

Des molécules ciblant d'autres étapes de la fusion ou multiplication virale sont en cours de développement.

En théorie, de nombreuses combinaisons thérapeutiques sont possibles. Celles-ci doivent tenir compte des interactions pharmacologiques, des effets secondaires, des données de résistances croisées entre les molécules, de la complémentarité d'activité et de la puissance des molécules utilisées.

Par référence aux huit étapes de la réplication du virus, les traitements peuvent aujourd'hui agir sur cinq stades de la vie :

- Inhibiteurs de fusion (stade1)
- Inhibiteurs de la transcriptase inverse (stade3) par les inhibiteurs nucléosidiques et les inhibiteurs non nucléosidiques,
- Inhibiteurs de l'intégrase (stade5) par thérapie génique,
- Inhibiteurs de l'assemblage (stade7) par les inhibiteurs de la protéase.

9.5 Les traitements disponibles [37]

Les ARV utilisés actuellement appartiennent à quatre grandes familles :

- les inhibiteurs nucléosidiques qui sont utilisés par la transcriptase inverse pour fabriquer une malfaçon d'ADN,
- les inhibiteurs non nucléosidiques qui agissent comme les nucléosidiques au même niveau,
- les inhibiteurs de fusion peu nombreux bloquent l'attachement et la pénétration du virus dans la cellule,
- les inhibiteurs de protéase agissent en empêchant les protéines virales fabriquées de s'assembler pour former d'autres virus.

9.6 Mécanisme d'action des ARV [38]

Les inhibiteurs de fusion se lient à la gp41 et bloquent la fusion virus/cellule par inhibition compétitive.

Les inhibiteurs nucléosidiques de la reverse transcriptase, entre en compétition avec les nucléosidiques naturels. Ce qui conduit 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 nouveaux virus. Ils n'ont aucune action sur les virus déjà intégrés.

Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase reverse, à la différence des analogues nucléosidiques, inhibent la reverse transcriptase de façon non compétitive, en se fixant directement sur le site catalytique de l'enzyme. Cette classe thérapeutique est inactive sur le VIH2.

Les inhibiteurs de protéase agissent au niveau de processus d'assemblage des protéines virales nouvellement synthétisées. Ils utilisent l'action de l'enzyme qui est la protéase. Ils conduisent à la production des virions immatures non infectieux et donc à l'interruption du cycle viral. Ils sont actifs sur les virus qui infectent chroniquement les lymphocytes T et les macrophages.

9.7 Classification pharmacologique [39]

9.7.1 Les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI)

On distingue :

- Zidovudine (AZT)
- Stavudine (D4T)
- Zalcitabine (DDC)
- Lamivudine (3TC)
- Didanosine (DDI)
- Abacavir (ABC)
- Ténéfovir (TDF)
- Entricitabine (FTC)

9.7.2 Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase reverse (INNTI)

On distingue :

- Névirapine (NVP)
- Delavirdine (DLV)
- Efavirenz (EFV)

Association fixes à deux médicaments.

- Stavudine (30 mg) + Lamivudine (150 mg)
- Stavudine (40 mg) + Lamivudine (150 mg)
- Zidovudine (300 mg) + Lamivudine (150 mg)
- Ténoriser + Entricitabine

Association fixes à trois médicaments.

- AZT (300 mg) + 3TC (150 mg) + NVP (200 mg)
- AZT (300 mg) + 3TC (150 mg) + ABV (300 mg)
- D4T (30 mg) + 3TC (150 mg) + NVP (200 mg) = Triomune® 30
- D4T (40 mg) + 3TC (150 mg) + NVP (200 mg) = Triomune® 40

Selon le protocole de prise en charge national du Mali, le régime préférentiel en première intention, devant couvrir les besoins en traitement de 80% des malades nouvellement inclus est la « Triomune®. »

Les régimes alternatifs suivants sont possibles :

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

Ils seront utilisés en cas de contre-indications 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 de la Névirapine, cette molécule est remplacée par l'Efavirenz.

En cas de neuropathie périphérique due à la Stavudine, cette molécule est remplacée par la Zidovudine.

✓ **Triomune® [38]**

Description :

La triomune® est une combinaison de trois molécules. Elle est utilisée dans le traitement de l'infection à VIH. La stavudine et la lamivudine appartiennent à la classe des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI).

Les deux molécules agissent sur la croissance de la chaîne d'ADN. Elles inhibent la transcriptase inverse du virus. La névirapine est un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI). Elle agit directement en inhibant la transcriptase inverse du virus.

Chaque comprimé de Triomune® contient la moitié des doses quotidiennes généralement prescrites de stavudine, lamivudine, et névirapine permettant ainsi une combinaison à dose fixe d'être formulée.

○ **Composition.**

Triomune® 30 chaque comprimé contient :

Magnésium de stavudine 30 mg

Magnésium de lamivudine 150 mg

Magnésium de névirapine 200 mg

Triomune® 40 chaque comprimé contient :

Magnésium de Stavudine 40 mg

Magnésium de lamivudine 150 mg

Magnésium de névirapine 200 mg

○ **Présentation :**

- Triomune® 30 : boîte de 30 comprimés
- Triomune® 40 : boîte de 30 comprimés

○ **Indication :**

La triomune® est indiquée dans le traitement de l'infection par le VIH de l'adulte et l'enfant.

○ **Dosage et administration :**

- Triomune® 30 : 1 comprimé deux fois par jour pour les patients ayant un poids < 60 kg.
- Triomune® 40 : 1 comprimé deux fois par jour pour les patients ayant un poids > 60 kg.

Une dose d'entrée de 200 mg de névirapine une fois par jour est recommandée. Après cette dose d'entrée, la pleine dose avec la névirapine deux fois par jour peut être effectuée en l'absence de réaction d'hypersensibilité (par exemple une éruption cutanée, les anomalies des paramètres fonctionnels hépatiques).

L'administration de triomune® devrait être interrompue chez les patients éprouvant des anomalies modérées ou graves des paramètres fonctionnels hépatiques jusqu'à ce que ces derniers soient revenus aux valeurs de départ.

L'augmentation de la dose de névirapine à 200 mg à deux administrations par jour doit être faite avec prudence après une observation prolongée. La névirapine doit être arrêtée définitivement si les anomalies des paramètres fonctionnels hépatiques se reproduisent.

○ **Contre-indications :**

La triomune® est contre indiquée chez les patients ayant présenté une hypersensibilité à l'un des constituants du produit.

- **Effets secondaires :** (voir les effets secondaires de chacun des composants du produit.).

○ **Surdosage :**

- la lamivudine : aucun antidote n'est connu en cas de surdosage.
- la stavudine : l'hémodialyse est indiquée en cas de surdosage.
- la névirapine : aucun antidote n'est connu en cas de surdosage.

9.7.3 Monographie [40]

✓ **La stavudine.**

- **DCI** : stavudine, D4T
- **Spécialité** : Stavir® ou Zérit®
- **Formes génériques** :

Gélules à 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg ;

Poudre pour suspension orale à 1 mg/ml, flacon de 200 ml

- **Indications** : infection par le VIH de l'adulte et l'enfant de plus de 3 mois.
- **Posologie** :

Adulte de 60 kg ou plus : 80 mg/jour en 2 prises toutes les 12 heures.

Adulte de moins de 60 kg : 60 mg/jour en 2 prises toutes les 12 heures.

Chez l'enfant > 3 mois :

- poids < 30kg : 2 mg/kg/jour en 2 prises,

- poids > 30 kg : posologie adulte de moins de 60 kg.

- **Effets secondaires** :

- **Cliniques** :

- Neuropathies périphériques dose- dépendante (15 à 20%)
- Pancréatite (2 à 3%)
- Mitochondropathies observées après un traitement prolongé: asthénie, perte de poids, troubles digestifs hépatites, pancréatite, neuropathie, dyspnée d'effort ou autres. Elles peuvent s'accompagner d'hyperlactatémie artérielle. A l'extrême, une acidose lactique avec défaillance multi viscérale peut survenir, pouvant entraîner le décès du patient. Ces manifestations sont plus fréquentes en cas hépatite virale chronique ou alcoolisme associé.

- **Biologiques** :

- Augmentation des transaminases (10%)

- Neutropénie et thrombopénie (3 à 5%),
- Hyperamylasémie (25%)

○ **Contre- indications :**

- Allergie à la stavudine ou à l'un de ses constituants,
- Association avec la zidovudine : cette dernière pourrait inhiber la phosphorylation intra cellulaire de la stavudine,
- Association avec la doxorubicine : la doxorubicine inhibe l'action intra cellulaire de la stavudine.

○ **Associations déconseillées :**

- Avec la zalcitabine : augmentation des risques de neuropathies périphériques

○ **Interactions alimentaires :**

L'absorption 86% est diminuée par les aliments. Pour une absorption optimale, la prise sera à jeun (au moins 1 heure avant un repas si impossible au cours d'un repas léger).

○ **Résistances croisées :**

Des résistances croisées peuvent apparaître avec les autres analogues nucléosidiques de la transcriptase inverse.

✓ **La lamivudine.**

- **DCI :** lamivudine, 3TC
- **Spécialité :** Epivir® ou Lamivir®.
- **Formes génériques :**

Comprimé pédiculé à 150 mg

Solution buvable à 10 mg/ml, flacon de 100 ml et de 200 ml.

- **Indications :** Infection à VIH de l'adulte et l'enfant.
- **Posologie recommandée :**

Adulte : 300 mg/jour en 2 prises de 150 mg, toutes les 12 heures,

Enfant : 8 mg/kg en 2 prises soit 4 mg/kg, toutes les 12 heures.

- **Effets secondaires :**

- La lamivudine est en générale bien tolérée,
- **Cliniques :**
 - Mitochondropathies observées parfois après un traitement prolongé dont la symptomatologie est très variée : hépatite, pancréatite, neuropathies ou autres.
- **Biologiques :**
 - Anémie et neutropénie (surtout si association à AZT)
- **Contre - indications :**
 - Allergie connue à l'un des constituants.
- **Associations déconseillées :**
 - Avec la zalcitabine : augmentation des risques de neuropathies périphériques.
- **Interactions alimentaires :**
 - Peut être prise pendant ou en dehors des repas.
- **Résistances croisées :**
 - Des résistances croisées peuvent apparaître avec les autres analogues nucléosidiques de la transcriptase inverse, notamment après l'utilisation d'Epivir® (3TC) et de Retrovir® (AZT) (si des mutations aux deux antirétroviraux sont associées).
- ✓ **La névirapine**
- **DCI :** névirapine.
- **Spécialité :** Vuramine®.
- **Formes génériques :**

Comprimé à 200 mg,

Suspension buvable à 50/5 mg.

- **Indications :**

Infection par le VHI de l'adulte et de l'adolescent de plus de 16ans et de l'enfant de plus de 2mois, et du nourrisson dès la naissance.

- **Posologie recommandée :**

Adulte : 200 mg/jour en une prise pendant 14 jours (phase initiale) puis 400mg/jour en 2 prises toutes les 12 heures, dose définitive,

Enfant : < 8ans : 4 mg/kg pendant 14 jours, puis 7 mg/kg en 2 prises toutes les 12heures,

Enfant > 8ans : 4 mg/kg pendant 14 jours, puis 14 mg/kg en 2 prises toutes les 12 heures.

- **Effets secondaires :**
- **Cliniques :**
 - Eruptions cutanées de type érythémateuses, maculopapuleuses ou urticariennes, localisées habituellement au tronc, à la face et aux membres inférieurs ou généralisées. Possible syndrome de Steven Johnson ou de Lyell. Association possible à de la fièvre, des phlyctènes des lésions buccales, une conjonctivite, un œdème de Quincke.
 - Des hépatites le plus souvent types cytolytiques, et parfois graves.
 - Des hépatites fulminantes ont été décrites.
 - Troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales.
 - Troubles généraux : fièvre, céphalées et somnolence.
- **Biologiques :**
 - Anomalies des paramètres fonctionnels hépatiques dans les 6 premiers mois.
- **Contre- indications :**
 - Allergie connue à l'un des constituants,
 - Insuffisance rénale ou hépatique,
 - Association avec le kétoconazole et la rifampicine.

II. Méthodologie

1. Définitions opératoires des termes [37], [45]

La tolérance clinique : est la propriété que possède l'organisme de ne pas manifester les effets secondaires cliniques liés à la prise d'un médicament.

La tolérance biologique : est la propriété que possède l'organisme de ne pas manifester les effets secondaires biologiques liés à la prise d'un médicament.

L'efficacité clinique : est la disparition des signes cliniques de la maladie au cours du traitement.

L'efficacité virologique : est l'obtention d'une valeur indétectable de la charge virale plasmatique au cours du traitement.

L'efficacité immunologique : est l'ascension du taux des lymphocytes T CD4 au cours du traitement.

Une charge virale plasmatique indétectable : lorsqu'elle est inférieure à 25 UI/ μ l selon le laboratoire ALGI de Bamako (1UI= 50 copies).

Une anémie : lorsque le taux de l'hémoglobine est inférieur à 12g/dl chez la femme et 13 g/dl chez l'homme.

Une leucopénie : lorsque le taux de leucocytes est inférieur à 4 000/ mm^3 .

Une hyperleucocytose : lorsque le taux de leucocytes est supérieur à 10 000/ mm^3 .

Une lymphopénie : lorsque le taux de lymphocyte est inférieur à 1500/ mm^3 .

Une thrombopénie : lorsque le taux de plaquettes est inférieur à 150000/ mm^3 .

Une thrombocytose : lorsque le taux de plaquettes est supérieur à 450 000/ mm^3 .

Une hyper créatinémie : lorsque la créatinine sanguine est supérieure à 120 μ mol/l.

Une hyperglycémie : lorsque la glycémie centrale est supérieure à 6,5mmol/l.

Une hypoglycémie : lorsque la glycémie centrale est inférieure à 4,1mmol/l.

Les paramètres biochimiques sont définis selon les normes du laboratoire « ALGI de Bamako ».

2. cadre et lieu de l'étude :

L'étude s'est déroulée dans le service des Maladies Infectieuses et tropicales du centre hospitalier universitaire du Point G.

➤ Centre Hospitalier Universitaire du Point G :

Il a été construit depuis 1906 à l'époque coloniale, c'est l'un des plus grands hôpitaux du Mali. Il est situé sur la colline du Point G à 7 km environ du centre de Bamako sur la rive gauche du fleuve Niger.

Il comporte :

- les services de médecine (médecine interne, cardiologie, néphrologie, pneumo-phtisiologie, neurologie, maladies infectieuses et tropicales, psychiatrie, rhumatologie, hématologie oncologie) ;
- les services de chirurgie (chirurgie A, chirurgie B, urologie, anesthésie-réanimation, gynéco- obstétrique)
- un service d'imagerie médicale et de médecine nucléaire.
- un service des urgences.
- une pharmacie hospitalière.
- un laboratoire de biologie médicale.
- un service social.
- un service de Kinésithérapie
- l'administration.
- la cantine.
- la morgue
- une buanderie
- un service de maintenance.

➤ Le service des maladies infectieuses et tropicales :

il représente l'un des plus vieux bâtiments du centre hospitalier universitaire du Point G. Le service comporte 6 salles et 18 lits, dont 3 salles au rez- de chaussée et les 3 autres au premier étage.

2. Type et période d'étude :

L'étude a été prospective et descriptive prenant en compte les malades infectés par le VIH1 et suivis au CHU du Point G dans le service des maladies infectieuses et tropicales.

Elle s'est déroulée du 1^{er} octobre 2006 au 30 septembre 2007 soit une durée totale de 48 semaines.

4. Population d'étude :

l'étude a concerné les patients séropositifs au VIH1 suivis dans le service des maladies infectieuses et tropicales sans distinction de sexe, d'ethnie, de race, de nation, de religion, de résidence durant la période d'étude.

4.1. Critère d'inclusion :

étaient inclus dans l'étude les patients:

- infectés par le VIH1 sous régime triomune®,
- âgés de 16ans et plus,
- suivis dans le service des maladies infectieuses et tropicales du CHU du Pont G,
- ayant donné leur consentement éclairé de participer à l'étude.

4.2. Critère de non inclusion :

n'étaient pas inclus dans l'étude les patients:

- infectés par le VIH2,
- infectés par le VIH1 n'étant pas sous triomune®,
- infectés par le VIH1 âgés de moins de 16ans,
- infectés par le VIH1 non suivis dans le service des maladies infectieuses et tropicales du CHU du Point G,
- infectés par le VIH1 non consentant.

4.3. Echantillonnage :

tous les patients infectés par le VIH1, naïfs à tout traitement ARV étaient systématiquement retenus pendant la période de recrutement.

L'échantillon (51 patients) a été dégagé en faisant référence aux critères d'inclusion de l'étude.

Le suivi a concerné une cohorte de 51 patients.

5. Variables mesurées

5.1. Variables qualitatives

Sexe, profession, résidence, niveau d'instruction, ethnie, situation matrimoniale, tolérance clinique et biologique.

Classification des effets secondaires :

- **Grade 1** : effet secondaire mineur, aucune mesure correctrice ou d'hospitalisation.
- **Grade 2** : effet secondaire modéré ; mesures correctrices, pas d'hospitalisation, ni arrêt du traitement.
- **Grade 3** : effet secondaire sévère ; traitement en milieu hospitalier, arrêt des molécules utilisées ou leur changement.
- **Grade 4** : effet secondaire gravissime; engage le pronostic vital, traitement en soins intensifs, arrêt des molécules utilisées ou leur changement.
- **Grade 5** : effet secondaire mortel ; évènement responsable directement ou indirectement du décès. **[36]**

5.2. Variables quantitatives

Age, poids, paramètres biologiques.

6. Techniques de mesure des variables

Ces variables ont été mesurées en fonction des données sociodémographiques, cliniques et para cliniques recueillies sur une fiche d'enquête.

6.1. Interrogatoire. Il a permis :

- de recueillir les données sociodémographiques du malade : âge, sexe, profession, ethnie, situation matrimoniale, lieu de résidence,
- de savoir le motif de consultation : altération de l'état général, diarrhée chronique, fièvre au long cours, toux chronique, prurigo, vomissement, adénopathies, candidose etc.

6.2. Examen physique. Il a permis :

- d'examiner le malade système par système,
- d'évaluer l'état général des patients selon l'indice de Karnofski,

- de classer les patients selon la classification de l'OMS, et de CDC 1993.

6.3. Examen para clinique

a) "Sérologie VIH" : elle n'est demandée qu'après avoir fait le counseling chez le malade. Les critères de confirmation de la sérologie étaient la positivité de deux tests avec l'utilisation de deux techniques différentes conformément à celui de l'algorithme en vigueur au Mali. Dans le cadre de notre travail les techniques sérologiques utilisées étaient l'immunocoumb II et le génie II.

b) Bilan pré thérapeutique :

Il précédait la prescription antirétrovirale et concerne les paramètres suivants :

- le taux de lymphocytes T CD4 et la charge virale qui entrent dans le cadre de la décision thérapeutique. Ils permettent aussi d'évaluer l'efficacité virologique et immunologique au cours du traitement ARV.
- la glycémie, la créatinémie et les transaminases respectivement à la recherche d'un diabète, d'une insuffisance rénale, d'une cytolyse hépatique.
- La numération formule sanguine : pour la recherche d'anomalies de l'hémogramme.

7. Gestion des données

Les données (sociodémographiques, cliniques et biologiques) ont été recueillies sur une fiche d'enquête. Elles ont été saisies sur le logiciel Excel et analysées sur le logiciel SPSS12. L'évolution du traitement a été mesurée en comparant les paramètres cliniques et biologiques à l'inclusion au 1^{er}, 3^{ème}, 6^{ème} et 12^{ème} mois.

Le test khi2 de Mac Nemar a été utilisé pour comparer les proportions. Pour effectuer ce test, un regroupement de certains tableaux a été procédé (voir annexe).

8. Aspects éthiques

- La confidentialité, l'anonymat des patients et des données

sociodémographiques, cliniques et biologiques ont été observés en attribuant à chaque patient un numéro qu'il devait conserver jusqu'à la fin de l'étude.

- Il a été expliqué à tous les patients qu'ils pouvaient se retirer de l'étude à tout moment sans conséquence néfaste sur le suivi. Les patients dont le traitement devenait inapproprié (tuberculose, effets secondaires grade 3, 4, et 5) étaient retirés de l'étude.

- L'étude a permis de faire un suivi de l'évolution clinique et biologique des patients.

- Aucune compensation financière ou d'autres natures n'a été faite aux patients car cette étude rentrait dans le cadre d'une thèse de doctorat en médecine.

II. Résultats : l'étude a été prospective et descriptive conduite du 1^{er} octobre 2006 au 30 septembre 2007. Les patients infectés par le VIH1, naïfs à tout traitement ARV étaient retenus pendant la période de recrutement. L'échantillon (51 patients) a été retenu en faisant référence aux critères d'inclusion de l'étude. Le suivi a été fait sur une période de 12 mois. Les dossiers médicaux, l'adresse et le numéro de téléphone des patients ont permis de faire le suivi. Du 4^{ème} au 48^{ème} de suivi l'effectif de 51 patients a diminué progressivement à cause soit des effets secondaires (cliniques ou biologiques ou les deux), soit des changements de centre de suivi, soit des décès.

A la 4^{ème} et 12^{ème} semaine les 51 patients ont été suivis.

A la 24^{ème} semaine seulement 17 patients ont été suivis sur un effectif de 39 patients.

Ils ont été seulement 15 à être suivis à la 48^{ème} semaine sur un effectif de 34 patients.

Seulement 12 patients ont fait l'objet d'un suivi régulier à la fin des 48 semaines d'étude.

Les tableaux et les figures ci-dessous correspondent aux résultats descriptifs.

A. Données sociodémographiques.

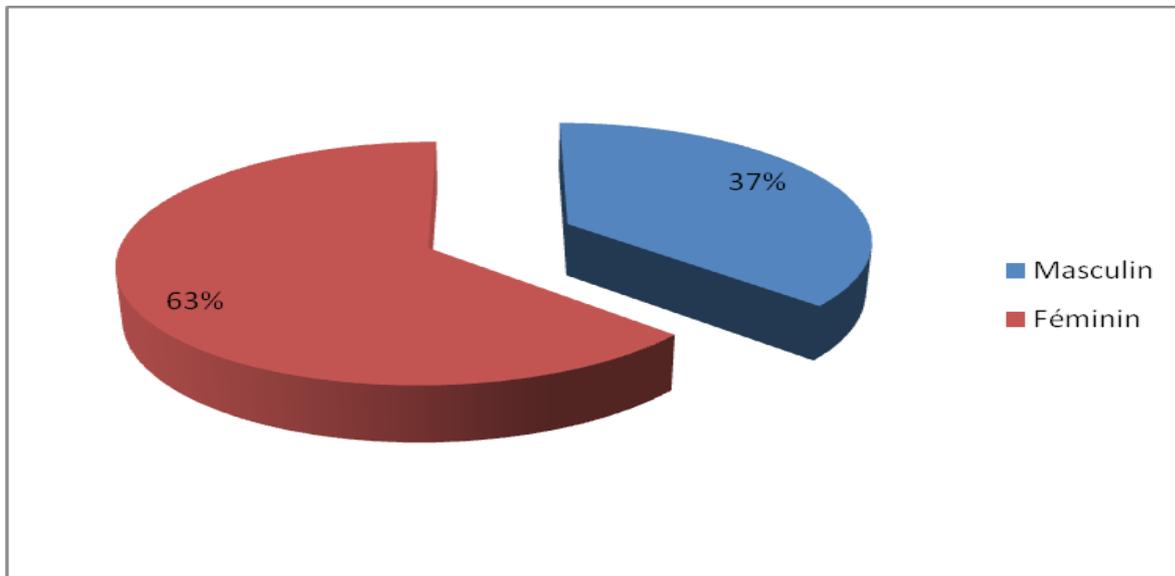


Figure 1 : répartition des patients selon le sexe
Les femmes représentaient 63% de la série.

Tableau V: répartition des patients en fonction de la Profession.

Profession	Effectifs	Pourcentage
Ménagère	23	45,2
Cultivateur	7	13,7
Fonctionnaire	7	13,7
Commerçant	4	7,8
Ouvrier	4	7,8

Artisan	3	5,9
Etudiant	3	5,9
Total	51	100

Les ménagères représentaient 45,2% des cas.

Tableau VI: répartition des patients en fonction de l'âge.

Age	Effectifs	Pourcentage
17-26	12	23,5
27-36	24	47,1
37-46	10	19,6
47-56	4	7,8
57-66	1	2,0
Total	51	100

La tranche d'âge la plus représentée a été 27-36 ans, soit 47,1%.

Les extrêmes étaient de 17 et 66 ans.

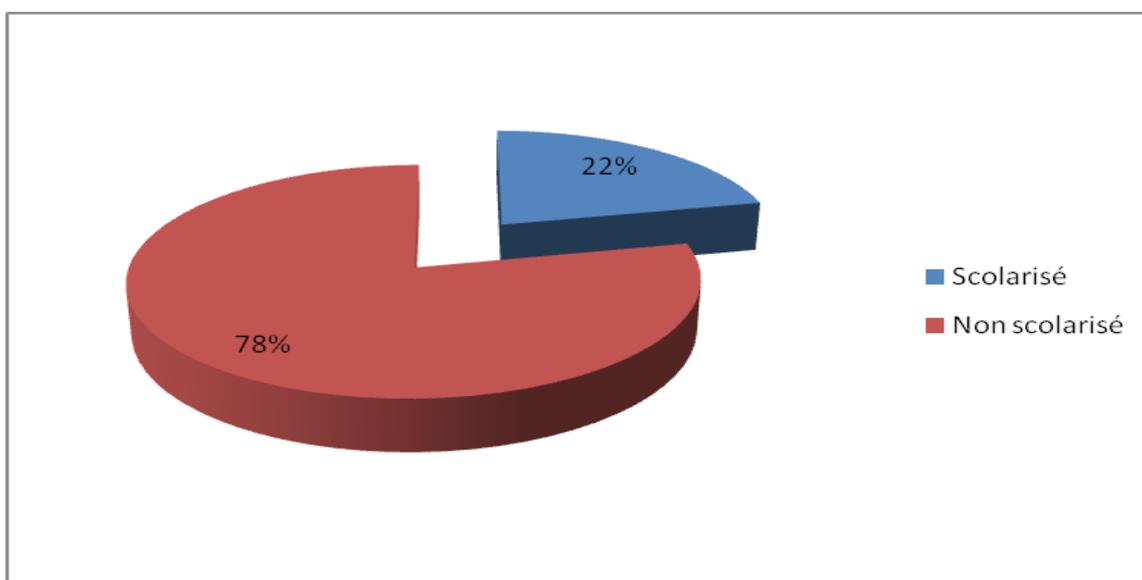


Figure 2 : répartition des patients selon le niveau d'instruction

Les patients non scolarisé représentaient 78% de la série.

Tableau VII : répartition des patients en fonction de l'ethnie.

Ethnie	Effectifs	Pourcentage
Bambara	19	37,3
Peulh	13	25,4
Soninké	6	11,8
Malinké	6	11,8
Sonrhai	3	5,9
Bobo	2	3,9
Dogon	2	3,9
Total	51	100

Les bambaras représentaient 37,3% des patients.

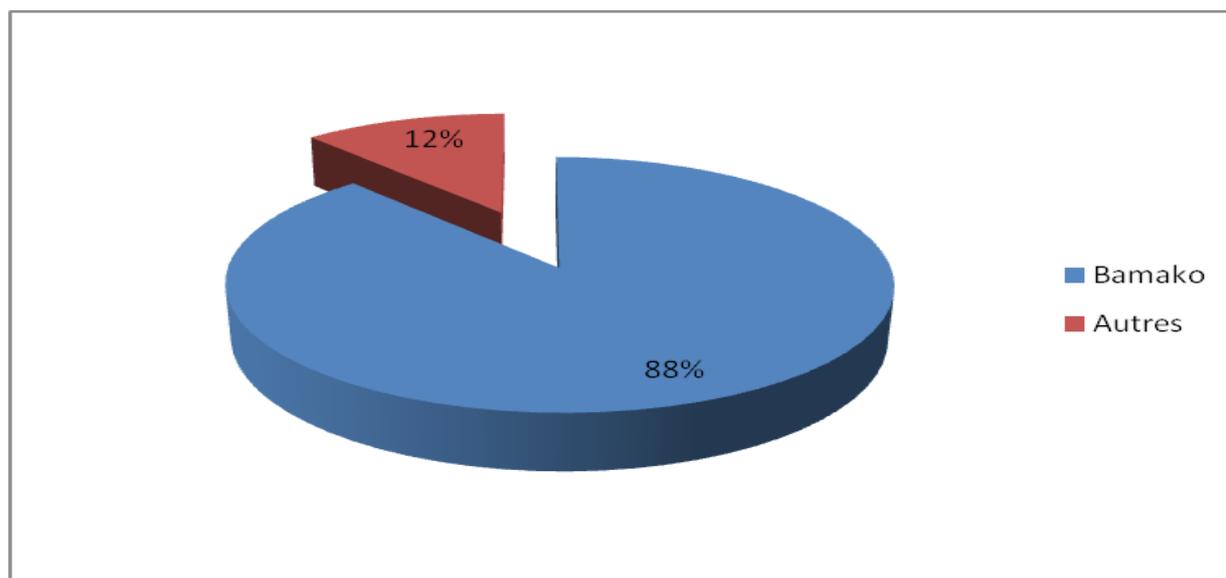


Figure 3 : répartition des patients en fonction de la résidence.

La majorité des patients vivait à Bamako, soit 88%.

Tableau IX : répartition des patients en fonction du statut matrimoniale.

Statut	Effectifs	Pourcentage
Marié	38	74,5
Célibataire	8	15,7
Veuf et Veuve	4	7,8
Divorcé	1	2
Total	51	100

Les mariés dominaient l'étude avec 74,5% des cas.

Tableau X : répartition des patients selon l'évolution des signes cliniques

Signes cliniques	Inclusion		Mois1		Mois3	
	N	%	n	%	n	%
Candidose buccale	26	51,0	1	2	1	2,3
Toux chronique	19	37,3	3	5,9	1	2,3
Diarrhée chronique	13	25,5	3	5,9	1	2,3
Vomissement	7	13,7	0	0	1	2,3
Prurigo	8	15,7	2	3,9	2	4,7
Adénopathies	1	2,0	4	7,8	0	0
Fièvre	17	33,3	1	2	0	0

A l'inclusion, les patients présentaient les signes suivants : la candidose buccale : (51%), la toux :(37,3%), la fièvre (33,3%), la diarrhée (25,5%), le prurigo (15,7%).

Ces signes cliniques étaient significativement réduits au 1^{er} et 3^{ème} mois, absents au 6^{ème} et 12^{ème} mois de suivi.

*voire annexe

Tableau XI : répartition des patients selon l'évolution de la classe CDC.

Classe CDC	Inclusion	Mois1	Mois3	Mois6	Mois12
-------------------	------------------	--------------	--------------	--------------	---------------

	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
A1	0	0	0	0	0	0	3	18	3	20
A2	0	0	7	13,7	13	30,2	9	29	11	73
A3	1	2,0	29	56,9	25	58,1	5	53	1	7
B1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
B2	2	3,9	0	0	0	0	0	0	0	0
B3	8	15,7	7	13,7	0	0	0	0	0	0
C1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
C2	4	7,8	1	2,0	3	7,0	0	0	0	0
C3	36	70,6	7	13,7	2	4,7	0	0	0	0
Total	51	100	51	100	43	100	17	100	15	100

A l'inclusion seulement 2% des patients étaient dans la classe A3. Cette proportion est passée de 2% à 56,9% au 1^{er} mois, 58,1% au 3^{ème} mois et 53% au 6^{ème} mois.

* khi2 de Mac Nemar = 30 et P < 0,001 pour le 1^{er} mois (voir tableau XXIII en annexe qui explique comment le test a été effectué).

* voire annexe

Tableau XII : répartition des patients selon l'indice de Karnofski.

Indice de Karnofski	Inclusio		Mois1		Mois3		Mois6		Mois12	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
40%	2	3,9	0	0	0	0	0	0	0	0
50%	5	9,8	0	0	0	0	0	0	0	0
60%	12	23,5	1	2	0	0	0	0	0	0

70%	22	43,2	2	3,9	1	2,3	0	0	0	0
80%	4	7,8	16	31,4	8	18,7	0	0	0	0
90%	5	9,8	18	35,2	17	39,5	0	0	0	0
100%	1	2,0	14	27,5	17	39,5	17	100	15	100
Total	51	100	51	100	43	100	17	100	15	100

A l'inclusion, plus de 80% des patients avaient un indice de Karnofski entre 40 et 70%. Dès le 3^{ème} mois les patients régulièrement suivis étaient passés à un indice supérieur ou égal à 80%.

*Khi2 de Mac Nemar = 38,03 et P < 0,001 au 3^{ème} mois (voir tableau XXIV en annexe qui explique comment le test a été effectué).

* voire annexe

Tableau XIII : répartition des patients selon l'évolution de la classification de l'OMS.

Classification	Inclusion		Mois1		Mois3		Mois6		Mois12	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
OMS										
Stade I	1	2,0	36	70,6	38	88,4	17	100	15	100
Stade II	1	2,0	8	15,7	1	2,3	0	0	0	0
Stade III	49	96,	7	13,7	4	9,3	0	0	0	0
Total	51	100	51	100	43	100	17	100	15	100

On notait une évolution favorable sous traitement avec une proportion des patients au stade I passant de 2% à l'inclusion, à 70,6% au 1^{er} mois, 88,4% au 3^{ème} mois et 100% au 6^{ème} et 12^{ème} mois de suivi.

*khi2 de Mac Nemar = 40 et P < 0,001 pour le 1^{er} mois.

*khi2 de Mac Nemar = 47 et P < 0,001 pour le 3^{ème} mois.

(Voir tableaux XXI et XXII en annexe qui expliquent comment les deux tests pour la classification de l'OMS ont été effectués).

* voire annexe

Tableau XIV : Répartition des patients selon l'évolution des signes biologiques

Signes biologiques	Inclusio		Mois1		Mois3		Mois6		Mois12	
	N	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Anémie	44	86,3	4	82,	1	44,	1	25,	0	0
			2	4	9	2	0	5		
Lymphopénie	29	56,9	1	37,3	1	32,	1	28,	1	2,
			9		4	6	1	2		9
Leucopénie	20	39,2	1	25,5	2	48,	5	12,8	3	8,8

			3		1	8				
Thrombopénie	13	25,5	6	11,8	1	25,	0	0	0	0
					1	6				
Hypertransaminasémie	12	23,5	8	15,7	1	2,3	0	0	0	0
Hyper créatinémie	3	5,9	2	3,9	0	0	0	0	0	0
Hyperleucocytose	1	2,0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hyperplaquetose	0	0	0	0	0	0	1	2,6	1	2,9
Hyperglycémie	0	0	1	3,9	0	0	0	0	0	0
Hypoglycémie	0	0	9	17,6	1	2,3	1	2,6	0	0

L'anémie : (86,3%), la lymphopénie : (56,9%), la leucopénie : (39,2%), la thrombopénie : (25,5%) et l'hypertransaminasémie : (23,5%) ont été les principaux signes biologiques à l'inclusion. La fréquence de ces signes a significativement diminué au 3^{ème} et 6^{ème} mois. Ils ont presque disparu au 12^{ème} mois du traitement chez les patients suivis.

Pour l'anémie : *khi2 de Mac Nemar = 0,50 et P = 0,47 pour le 1^{er} mois.

*khi2 de Mac Nemar = 23,04 et P < 0,001 pour le 3^{ème} mois.

(Voir tableaux XXVI et XXVII en annexe qui expliquent comment les deux tests pour l'anémie ont été effectués).

Pour la lymphopénie : *khi2 de Mac Nemar = 8,10 et P = 0,0044 pour le 1^{er} mois.

*khi2 de Mac Nemar = 13,7 et P < 0,001 pour le 3^{ème} mois.

(Voir tableaux XXVIII et XXIX en annexe qui expliquent comment les deux tests pour la lymphopénie ont été effectués)

Tableau XV : répartition des patients en fonction de l'évolution du taux de lymphocyte T CD4.

Classe de lymphocyte T CD4 (cellules/mm ³)	Inclusio n		Mois1		Mois3		Mois6		Mois12	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
50-200	38	74	33	65	25	58	1	6	0	0
201-350	12	24	16	31	16	37	5	29	3	20
Supérieur à 350	1	2	2	4	2	5	11	65	12	80

Total	51	100	51	100	43	100	17	10 0	15	10 0
-------	----	-----	----	-----	----	-----	----	---------	----	---------

A l'inclusion seulement 2% des patients avaient un taux de lymphocyte supérieur à 350 cellules/mm³.

Au 6^{ème} et 12^{ème} mois il a été noté une augmentation significative du nombre des patients ayant un taux de lymphocyte T CD4 supérieur à 350 cellules/mm³, soit 65% et 80% des patients régulièrement suivis.

Tableau XVI : répartition des patients en fonction de la moyenne du taux de lymphocyte T CD4, de la charge virale et du poids.

Paramètre en moyenne	Inclusio n n=51	Mois1 n=51	Mois3 N=43	Mois6 n=17	Mois12 n=15
Taux de CD4 (cell /mm ³)	127,5	147,5	180,2	387	451,5
Charge virale (UI/μl)	860372	16006 8	41838,2	Indétectable	Indétectable
Poids (kg)	55,04	58,8	60,7	64,81	66,3

Le taux moyen de lymphocyte T CD4 était de 127,5 cellules/mm³ à l'inclusion contre respectivement 147,5 ; 180,2 ; 387 et 451,5 cellules/mm³ au 1^{er}, 3^{ème}, 6^{ème} et 12^{ème} mois de suivi.

La charge virale plasmatique moyenne était de 860372 UI/μl à l'inclusion. Elle était indétectable au 6^{ème} et 12^{ème} mois de traitement chez les patients régulièrement suivis.

Le poids moyen a été de 55,04 kg à l'inclusion contre successivement 58,75 ; 60,67 ; 64,81 et 66,31 kg au 1^{er}, 3^{ème}, 6^{ème} et 12^{ème} mois de traitement.

Tableau XVII : répartition des patients en fonction des effets secondaires cliniques.

Effets secondaires	Mois1		Mois3		Mois6		Mois12	
	n	%	n	%	n	%	n	%

Eruption cutanée	2	3,9	1	2,3	1	2,6	0	0
Neuropathie périphérique	3	5,9	4	9,4	1	2,6	2	3,9
Prurit	1	2	0	0	1	2,6	0	0
Céphalées	2	3,9	0	0	0	0	0	0
Ictère	0	0	1	2,3	0	0	0	0

La neuropathie périphérique dominait les effets secondaires avec une prévalence de 5,9% ; 9,4% ; 2,6%, et 3,9%, respectivement au 1^{er}, 3^{ème}, 6^{ème} et 12^{ème} mois de suivi.

L'éruption cutanée a été observée au 1^{er}, 3^{ème} et 6^{ème} de suivi avec respectivement 3,9%, 2,3% et 2,6% des cas.

L'ictère a été observé dans 2,3% des cas au 3^{ème} mois de suivi.

IV. Discussion

1. Limites et difficultés

Ce sont essentiellement :

- la limitation du plateau technique d'exploration ;
- la rupture fréquente des réactifs pour déterminer la sérologie rétrovirale ;
- le manque de suivi des patients pour la réalisation des examens de contrôle.

2. Les données sociodémographiques.

L'étude comportait 65% de femmes et 35% d'hommes. **Koné M. [14]** a rapporté 64,3% de femmes. La tranche d'âge de 27 à 36ans était la plus représentée avec une prévalence de 47,1% des cas. Les extrêmes étaient 17 et 66 ans.

La prédominance du SIDA au niveau de cette tranche d'âge montre que l'infection a été installée à des âges plus jeunes. Ceci s'explique probablement par l'activité sexuelle active de cette tranche d'âge.

Les ménagères dominaient l'étude avec 45,1% des cas. Cela confirme le résultat de **Koné M. [14]**

Dans 86,3% des cas, les patients vivaient à Bamako. Ceci s'explique par le fait que l'étude a été menée à Bamako.

L'étude comportait 74,5% de mariés contre 15,7% de célibataires. Ces données sont superposables à celui de **Koné Y. [35]**

Les analphabètes représentaient 78% de la série. L'alphabétisation est un facteur très important pour la sensibilisation.

Les bambaras représentaient dans 86,3% des cas. Ceci s'explique par le fait que les bambaras sont l'ethnie majoritaire dans la population générale du Mali. **[46]**

3. Efficacité clinique : une altération de l'état général a été constatée dans plus 80% des cas à l'initiation de traitement. Dès le 3^{ème} mois de traitement la presque totalité des patients étaient à 100% de leur capacité physique. Une régression progressive des signes cliniques a été observée du 1^{er} au 6^{ème} mois de suivi. Au bout de 12 mois de traitement, les patients régulièrement suivis ne manifestaient plus de symptôme clinique.

Le poids moyen des patients a passé de 55 kg à 60,7 kg au 3^{ème} mois et 66,3 kg au 12^{ème} mois de suivi. En moyenne les patients ont gagné 11,3 kg de poids après 12 mois de traitement.

4. Efficacité virologique : au cours de cette étude il a été constaté que la charge virale plasmatique des patients est passée en moyenne de 860 372 UI/ μ l à l'inclusion à 160069 UI/ μ l, au 1^{ème} mois et 41838 UI/ μ l au 3^{ème}. A partir du 6^{ème} mois de traitement, la charge virale plasmatique était indétectable (<25 UI/ μ l) chez tous les patients réguliers au suivi. Ce résultat confirme celui de **Laurent et col** qui ont trouvé une charge virale indétectable chez 80% des patients après 6 mois de traitement. **[8]**

5. Efficacité immunologique : La moyenne de lymphocyte T CD4 est passée de 127,5 cellules/mm³ à l'inclusion, à 180,2 cellules/mm³ au 3^{ème}

mois, 387cellules/mm³ au 6^{ème} mois et 451,5 cellules/mm³ au 12^{ème} mois de suivi.

Les patients ont gagné en moyenne 324 cellules/mm³ après 12 mois de traitement. **Idigbe et col** ont trouvé une augmentation moyenne du taux de lymphocyte T CD4 à 186 cellules/mm³ après 12 mois de traitement. **[7]**

6. Tolérance clinique : au total 41,4% des patients ont présenté des effets secondaires cliniques à type de neuropathie périphérique (10 cas), rash cutané (4 cas), prurit (2 cas), céphalées (2 cas), ictère (1 cas).

La neuropathie périphérique (21,5 %) a prédominé les effets secondaires cliniques totaux après 12 mois de suivi, avec une plus grande fréquence au 1^{er} et 3^{ème} mois, soit 5,9% et 9,4% des cas.

Les effets secondaires cutanés étaient faits de rash cutané généralisé parfois prurigineux. Ils ont été observés chez 8,8 % des patients après 12 mois de suivi. Sa plus grande fréquence, 3,9% a été observée au 1^{er} mois de suivi. **Anekthananon et col** ont trouvé 12% des éruptions cutanées après 6 mois de traitement. **[9]**

L'ictère conjonctival a été retrouvé dans 2,3% des cas durant la période d'étude. **Anekthananon et col** ont trouvé 7% d'hépatotoxicité après 6 mois de traitement. **[9]**

Le délai minimum d'apparition de ces effets secondaires cliniques a été de 2 à 3 semaines après le début du traitement.

7. Tolérance biologique : au cours de l'étude l'anémie est passée de 86,4 % à l'inclusion à 44,2% au 3^{ème} mois et 25,5% au 12^{ème} mois. Au bout de 12 mois le taux d'hémoglobine est revenu à la norme chez tous les patients suivis.

De même une régression progressive de la lymphopénie a été constatée au cours de l'évolution, soit 56,9 % des patients au 1^{er} mois, 37,3% au 3^{ème} mois 28,2% au 6^{ème} mois et 2,9% au 12^{ème} mois de suivi.

Sur le plan biochimique, il a été constaté à l'inclusion une augmentation modérée des transaminases dans 23,5% des cas. Cette proportion a diminué au 1^{er} et 3^{ème} mois avec 15,7% et 2,3% des cas.

Une hypoglycémie modérée était observée au 1^{er}, 3^{ème} et 6^{ème} mois avec une fréquence respective de 17,6% ; 2,3% et 2,6% des cas.

Une hyper créatinémie a été observée à l'inclusion et au 1^{er} mois de suivi avec des proportions de 5,9% et 3,9% des cas.

Au terme des 12 mois de suivi, il a été constaté 4 cas de décès dont 2 cas au 1^{er} mois et 2 cas au 12^{ème} mois. Il s'agissait des patients qui avaient soit une altération profonde de l'état général avec un taux de lymphocyte T CD4 effondré soit une inobservance du traitement.

Toutefois 4 patients ont du changé de régime en raison des effets secondaires dermatologiques dus à la névirapine. Cette dernière molécule a été substituée par l'efavirenz. La neuropathie périphérique a été constatée chez 9 autres patients, liées à la stavudine. Ces patients ont bénéficié de la zidovudine à la place de la stavudine.

Un ictère clinique associé à une franche augmentation des transaminases a été constaté chez 1 patient lié à la névirapine. La substitution a été faite par l'efavirenz.

La plus part de suivis irréguliers étaient dus soit à : l'absence de symptômes, un changement de localité ou un manque de motivation du patient.

V. Conclusion

Au regard de ces différents résultats nous dirons que :

- l'efficacité virologique de la triomune® a été constatée : la charge virale était indétectable à 24 semaines de traitement ;
- une augmentation du taux de lymphocyte T CD4 a été observée témoignant ainsi l'efficacité immunologique de la molécule ;
- l'évolution clinique des patients était très favorable car à partir de la 12^{ème} semaine les patients ne présentaient plus de signe clinique ;

- dans la majorité des cas le médicament était bien toléré sur plan clinique ainsi que biologique.

La triomune® reste toujours une arme de choix pour le traitement de l'infection par le VIH et le SIDA.

VI. Recommandations

1. Aux autorités

- Soutenir des programmes de formation pour la prise en charge des personnes vivant avec le VIH.
- Pérenniser la gratuité du traitement antirétroviral et des examens complémentaires chez les personnes vivant avec le VIH et le SIDA.
- Subventionner la prise en charge des effets secondaires liés aux ARV.

- Renforcer les activités de sensibilisation et d'information sur le VIH et le SIDA.
- Renforcer les capacités du laboratoire et de la radiologie en ressources humaines et matérielles afin que les résultats des examens soient obtenus rapidement.

2. Au personnel médical :

- Encourager le dépistage volontaire afin d'assurer la prise en charge précoce des cas confirmés de l'infection par le VIH.
- Informatiser des dossiers médicaux pour permettre un bon archivage.
- Expliquer aux patients l'avantage de suivis du traitement et la réalisation des examens complémentaires.
- Expliquer et caractériser aux patients les effets secondaires pouvant survenir lors du traitement antirétroviral.

3. Aux patients.

- Respecter la posologie et l'heure de la prise des médicaments.
- Rapporter au médecin tout effet secondaire constaté au cours du traitement ARV afin de bénéficier d'une prise en charge précoce et adéquate.
- Respecter les dates de suivi pour la réalisation des examens cliniques et biologiques.

4. A la société :

- Faire le dépistage volontaire et massif.
- Encourager et soutenir les associations des personnes vivant avec le VIH et le SIDA.
- Aider les personnes vivant avec le VIH et le SIDA pour leur intégration sociale et familiale.

VI. Références bibliographiques

1. OMS Le point sur la pandémie mondiale du VIH et le SIDA FIN 2002 REH, 2002 ; 77 :417-434.

2 .ONUSIDA/OMS le point sur l'épidémie de SIDA, Rapport annuel sur le VIH et le SIDA, Genève, Suisse, décembre 2007.

3. Cellule de planification et de statistique, Ministère de santé, Direction nationale de la statistique et de l'informatique Enquête Démographique et de Santé, Bamako, Mali juin 2006.

4. Helen Jackson : SIDA Afrique, continent en crise, Avril 2004 ; 5 :26

5. Minta D, Maiga M Y et Traoré H A Initiative Malienne d'accès aux antirétroviraux. Mali médical 2002, 17 (3-4) :63-4.

6. Jérôme Martin et Chloé Foretti Essais dans les pays du sud ; Actup-Paris, été 2004. Consulté le 14 Octobre 2007 à l'adresse : www.rane-bf.org/documents/protosud2.

7. Idigbe EO, Adewole TA, Eisen G, Kanki P, Odunukwe NN, Onwujekwe DI et Al. Management of HIV-1 infection with a combinaison of nevirapine, stavudine and lamivudine: a preliminary report on the Nigerian antiretroviral program. J Acquir Immune Defic Syndr. 2005 Sep 1; 40(1):65-9

8. Laurent C, Kouanfack C, Koulla-Shiro S, Nkoue N, Bourgeois A, Calmy A et Al. Effectiveness and safety of a generic fixed-dose combination of nevirapine, stavudine, and lamivudine in HIV-1-infected adults in Cameroon: open-label multicentre trial Lancet. 2004 Jul 3-9; 364(9428):29-34.

9. Anekthananon T, Ratanasuwan W, Techasathit W, Sonjai A, Suwanagool S. Safety and efficacy of a simplified fixed-dose combination of stavudine, lamivudine and nevirapine (GPO-VIR) for the treatment of

advanced HIV-infected patients: a 24-week study. J Med Assoc Thai. 2004 Jul; 87(7):760-7.

10. Coulibaly S. Tolérance clinique et biologique de la névirapine chez les malades du SIDA sous traitement à l'hôpital national du Point G. Thèse pharm, Bamako, 2006.

12. Coffin JM. Structure and classification of retroviruses in Levy JA ed .The Retroviridae, New York Plenum, 1992, 1:19-50.

13. Levy JA. HIV and the pathogenesis of AIDS 2nd Ed American society of microbiology ASM Press Washington DC, 1998; 1: 24-5

14 .KONE Mahamadou C. Etude des facteurs influençant l'évolution des lymphocytes T CD4+ au cours du traitement antirétroviral à l'hôpital Nianankoro Fomba de Segou. Thèse Méd, Bamako, 2005.

15. Rothe M, Israel N et Barre Senoussi F. Mécanisme de la réplication virale des VIH, Méd Thérap 1996 ; 2 : 12-8.

16. VIH : consulte le 10 décembre 2007 à l'adresse [fr.wikipedia.org/wiki/virus de l'immunodéficiences humaine](http://fr.wikipedia.org/wiki/virus_de_l'immunodéficiences_humaine).

17. Garrait V et Molina JM. Infection par le VIH 2005 ; 3:1004

18. (2006). "Prise en charge médicale des patients infectés par le VIH.

"Consulté le 25 décembre 2007 à l'adresse

http://www.sante.gouv.fr/htm/actu/yeni_sida/rapport_experts_2006.pdf

19. revue de la littérature et suivi à 5 ans de 15 patients sous bithérapie.

"Consulté le 25 décembre 2007 à l'adresse

<http://www.unige.ch/cyberdocuments/theses2002/VoraS/these.html>

20. Symposium SIDA

Perspectives épidémiologiques, préventives, thérapeutiques et vaccinales
Fribourg, 16 et 17 novembre 2001 (2001). "Les facteurs associés à la non progression vers le SIDA des patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine. Consulté le 2 février 2008 à l'adresse "http://www.aidsinfo.ch/f_te/symffr.htm#AnchorLes-3800

21. Mocroft A, Katlama C, Johnson AM, Pradier C, Antunes F, Mulcahy F, Chiesi A et Al (2000). "AIDS across Europe, 1994-98: the EuroSIDA study." Lancet 356(9226): 291-6.

22. Salami AK, Olatunji PO, Oluboyo PO, Akanbi AA, 2nd and Fawibe EA (2006). "Bacterial pneumonia in the AIDS patients." West Afr J Med 25(1): 1-5.

23. Porter SB et Sande MA. "Toxoplasmosis of the central nervous system in the acquired immunodeficiency syndrome." N Engl J Med 1992; 327(23): 1643-8.

24. Dupont C, Bougnoux ME, Turner L, Rouveix E and Dorra M. "Microbiological findings about pulmonary cryptosporidiosis in two AIDS patients." J Clin Microbiol 1996; 34(1): 227-9.

25. DEROUIN F, MOLINA JM et ELIASEWICZ M (2001). "Enterocytozoon bienesi." Consulté le 3 janvier 2008 à l'adresse <http://www.afssa.fr/ftp/afssa/fiches/mic/Enterocytozoon%20bienesi/Fiche%20enterocytozoon%202001.htm>

26. (2005). "Isosporose à Isospora belli." Consulté le 4 janvier 2008 à l'adresse : <http://medecinetropicale.free.fr/casisosporose.html>328. Smith C, Lilly S, Mann KP, Livingston E, Myers S, Lyerly HK and Miralles GD (1998). "AIDS-related malignancies." Ann Med 30(4): 323-44.

27. Service de gastro-entérologie et hépatologie CHUV Lausanne (2003).

"Oesophagites infectieuses." Consulté le 4 janvier 2003 à l'adresse

http://www.gastrohepato.ch/glg_home/glg_attitudes_cliniques/glg_cch_oesophagite_inf.htm

28. Lortholary O, Nunez H, Brauner MW and Dromer F. "Pulmonary cryptococcosis." Semin Respir Crit Care Med 2004; 25(2): 145-57.

29. Mehrabi M, Bagheri S, Leonard MK, Jr, Perciaccante VJ.

"Mucocutaneous manifestation of cryptococcal infection: report of a case and review of the literature." J Oral Maxillofac Surg 2005; 63(10): 1543-9.

30. Smith C, Lilly S, Mann KP, Livingston E, Myers S, Lyerly HK et Al. "AIDS-related malignancies." Ann Med 1998; 30(4): 323-44.

31. (2005). "Classification OMS des hémopathies lymphoïdes." Consulté le 21 décembre 2007 à l'adresse

http://www.med.univangers.fr/discipline/lab_hema/LLC/SLPOMS.html

32. Eric Pichard. Manuel de maladie infectieuses pour l'Afrique ; éd 2002 : 461-62.

33. Médecine d'Afrique noire : consulté le 16 janvier 2008 à l'adresse [http://www.santetropicale.com/resume/catalogue.asp?](http://www.santetropicale.com/resume/catalogue.asp?Search=S&action=abrev)

[Search=S&action=abrev](http://www.santetropicale.com/resume/catalogue.asp?Search=S&action=abrev)

34. Launay O; Joly V et Yeni P. Place des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse dans la stratégie thérapeutique antirétrovirale ; Lettre infectiol 1998 ; 8 :6-8.

35. Koné Yansian. Evaluation des manifestations neurologiques au cours du traitement antirétroviral à l'hôpital national du Point-G. Thèse, Méd, Bamako, 2008.

36. Chirac P : Médecins sans frontières. Les enjeux économiques et réglementaires de l'accès aux antirétroviraux Transcriptase, hiver 2001, 6 : 34-5

37. OMS/ONUSIDA Module d'information module numero1 : Présentation des antirétroviraux Genève, Suisse, 1998 ; 458 :12

38. Hirsch M S, Conway B, D'Aguila R T, Jonhson V A, Brun-Vesinet F, Clotet B et Al. Antirétroviral drug resistance testing in HIV infection of adults: implication of clinical management JAMA 1998; 279:1984-91.

39. Guedj R. Mode d'action des inhibiteurs nucléosidiques de la Transcriptase inverse du VIH. Virologie, mars 1999 ; 3 :17-27.

40. Raffi F. Enfuvirtide, premier inhibiteur de fusion dans le traitement de l'infection par le VIH. Médecine et maladie infectieuse 2004 ; 34 :3-7.

41. Bartlett J et Moore A. L'amélioration des traitements contre le VIH. Pour la science 1998 ; 251 :30-39.

42. Serge Paul Eholié et Pierre Marie Girard. Mémento thérapeutique du VIH et le SIDA en Afrique, 2005 ; 3 :170.

43. Landman R et al. Tolérance des antirétroviraux ; gestion des effets secondaires, cours IMEA/Fournier, 14 novembre 2006. Consulté le 16 mai 2007 à l'adresse www.imea.fr/imea-fournier-2006/1114-01-ARV%20Effets%20indésirables%20des%20ARV.ppt.

44. Girard. P-M, Katlama.C et Pialoux.G. VIH, 6^{ème} éd, Paris, 2004; p344.

45. François Lefrère .Hématologie et transfusion, éd 2002-2003, Paris, p9.

46. Direction Nationale de la Statistique et de l'Informatique. Récemment général de la population du 1^{er} au 14 avril 1998. Résultat définitif. Tome 1 : série démographique, 724p, déc 2001.

vii. Annexe

Fiche signalétique

Nom : COULIBALY

Prénom : Souleymane Dramane

Tel : 6825349

E-mail : souak78@yahoo.fr

Titre de la thèse : Etude de l'efficacité et la tolérance de la Triomune® : bilan de suivi de douze mois dans le service des maladies infectieuses et tropicales du CHU du Point G.

Année universitaire : 2007-2008

Ville de soutenance : Bamako

Pays d'origine : Mali

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

Secteurs d'intérêt : Maladies infectieuses, Pharmacologie.

Résumé :

L'étude, prospective et descriptive, a été réalisée du 1^{er} octobre 2006 au 30 septembre 2007. Elle a été portée sur 51 patients.

L'objectif était d'étudier l'efficacité et tolérance de la Triomune®.

Les données sociodémographiques, cliniques et biologiques ont été analysées.

La tranche d'âge de 27-36 ans à été la plus représentée, 47,1% avec un sexe ratio de 1,68 en faveur des femmes. Le régime marié dominait légèrement la série, 74,5% et 78% des patients étaient analphabète.

La candidose, fièvre au long cours, toux ou diarrhées chroniques ont été les principaux motifs de consultation. Une disparition de ces symptômes a été constatée au bout de 12 mois de traitement.

Le moyen des patients a été de 55kg à l'inclusion contre 66,3kg après 12 mois de traitement.

A l'inclusion la charge virale a été de 860372 UI/ μ L en moyenne. Elle était indétectable à 12 mois de traitement.

Les patients avaient un taux de lymphocytes T CD4 à 127,5 cellules/ mm^3 à l'inclusion contre 324 cellules/ mm^3 après 12 mois de traitement.

Dans 34,6% des cas les patients ont présenté des effets secondaires qui étaient faits de : neuropathie périphérique, rash cutané, prurit, ictère et des céphalées.

Dans la série le taux d'hémoglobine était normal à 12 mois de traitement, or l'anémie avait été dans 86,4% des cas au début du traitement. L'augmentation des transaminases et de la créatinémie a été observée à l'initiation du traitement respectivement dans 23,5% et 5,9% des cas. Ces paramètres se sont normalisés après 12 mois de thérapie.

Le changement de régime a été constaté dans 11,9% des cas en raison des effets secondaires. La mortalité a été de 11% durant l'étude.

Mots clés : Triomune®, Efficacité, Tolérance, Bamako, Mali.

Abstract

Name : COULIBALY

First name: Souleymane Dramane

Tel : 6825349

E-mail : souak78@yahoo.fr

Title : Etude de l'efficacité et la tolérance de la Triomune® : bilan de suivi de douze mois dans le service des maladies infectieuses et tropicales du CHU du Point G.

Accademic year: 2007-2008

Town of defense : Bamako

Conntry of origin: Mali

Place of deposit: Library of F.M.P.O.S.

Secteurs d'intérêt : Infectious diseases, Pharmacology.

Summary:

The prospective and descriptive study has been conducted from October 2006 to September 2007. 51 patients had been enrolled.

The aim of the study was to study the Triomune efficiency and the tolerance of human to its molecule.

Socio-demographics, Clinical and biological parameters have been measured and analyzed.

The 27-36 years age range was the most represented with 47.1% of the patients. The patient were mostly female, the sex ratio was 1.86. 74.5% of them was married and 78% of them had an informal job.

Candidosis, long term fever, cough and chronic diarrhea were the means motives of surgery. We observed that these symptoms disappear after 12 months of treatment. The average of the weigh was 55 Kg at the inclusion against 66.3Kg after 12 months of treatment.

The average of the virus charge was 860372UI/ μ l at moment of inclusion, while it was undetectable after 12 months of treatment.

Patients had 127.5cells/ mm^3 as lymphocyte TCD4 rate against 324cells/ mm^3 after 12 months of treatment.

I 34.6% of the cases, patients have presented some adverse events which were: Peripheral neuropathy, skin rash, itching, jaundice and headache.

The Hemoglobin level was normal for all the patient after 12 months of treatment while anemia was observed in 86.4% of them at inclusion. High value of transaminemia and creatinemia were observed respectively in 23.5% and 5.9% of the patients at the beginning of the study. These parameters were found normal at the end of the study. 11.9% of the patients have changed treatment design because of the adverse events. 11% of the patients died during the study.

Key words: Triomune, Efficiency, Tolerance, Bamako, Mali.

Ces différents tableaux ont permis de faire les tests statistiques (khi2 de Mac Nemar et la probabilité).

Tableau XVIII: calcul de khi2 de Mac Nemar et probabilité de la classification OMS au 1^{er} mois.

Classification de l'OMS	Stade I-II	Stade III	Total
Stade I-II	25	25	50
Stade III	0	1	1
Total	25	26	51

Tableau XIX: calcul de khi2 de Mac Nemar et probabilité de la classification OMS au 3^{ème} moi.

Classification l'OMS	Stade I-II	Stade III	Total
Stade I-II	2	49	51
Stade III	0	0	0
Total	2	49	51

Tableau XX: calcul de khi2 de Mac Nemar et probabilité de la classification CDC au 1^{er} moi.

Classe CDC	A1-B3	C1-C3	Total
A1-B3	11	32	43
C1-C3	0	8	8
Total	0	8	51

Tableau XXI: calcul de khi2 de Mac Nemar et probabilité de l'indice de Karnofski au 1^{er} moi.

Indice de Karnofski	80-100%	40-70%	Total
80-100%	2	42	44
40-70%	0	7	7
Total	2	49	51

Tableau XXII: calcul de khi2 de Mac Nemar et probabilité de l'indice de Karnofski au 3^{ème} moi.

Indice de Karnofski	80-100%	40-70%	Total
80-100%	2	42	44
40-70%	0	7	7
Total	2	49	51

80-100%	10	40	50
40-70%	0	1	1
Total	10	41	51

Tableau XXIII: calcul de khi2 de Mac Nemar et probabilité pour l'anémie au 1^{er} moi.

Anémie	Non	Oui	Total
Non	7	2	9
Oui	0	42	42
Total	7	44	51

Tableau XXIV: calcul de khi2 de Mac Nemar et probabilité pour l'anémie au 3^{ème} moi.

Anémie	Non	Oui	Total
Non	7	25	32
Oui	0	19	19
Total	7	44	51

Tableau XXV: calcul de khi2 de Mac Nemar et probabilité pour la lymphopénie au 1^{er} moi.

Lymphopénie	Non	Oui	Total
Non	22	10	32
Oui	0	19	19
Total	22	29	51

Tableau XXVI: calcul de khi2 de Mac Nemar et probabilité pour la lymphopénie au 1^{er} moi.

Lymphopénie	Non	Oui	Total
Non	22	15	37
Oui	0	14	14
Total	22	29	51

Fiche d'enquête

I -Données sociodémographiques

Q1- : numéros de la fiche d'enquête / ____/

Q2- sexe (1=M, 2=F)

Q3- âge (Ans)

Q4-Profession /____/

1. Ménagère 2.Commerçant 3.Fonctionnaire 4.Cultivateur

5. Ouvrier 6.Chauffeur 7.Elève ou Etudiant 8.Pêcheur ou Eleveur

9. sans Emploi 10.Autres (préciser)

Q5-Niveau d'instruction..... /____/

1. primaire 2.Secondaire 3.Supérieur 4.Non scolarisé

Q6-Ethnie /____/

1. Bambara 2.Malinké 3.Sonrhail 4.Sarakolé 5.Peulh

6. Dogon 7.Mianka 8.Senoufo 9.Bozo 10.Autres (préciser)

Q7-Lieu de Résidence /____/

1. Kayes 2.Koulikoro 3.Sikasso 4.Ségou 5.Mopti 6.Gao

7. Tombouctou 8.Kidal 9.Bamako 10.Autres (préciser)

Q8-Statut matrimonial /____/

1. marié (e) 2.celibataire 3. Veuf (veuve) 4.divorcé (e)

II signe clinique à l'inclusion

Q9.altération de l'état général

Q10. Diarrhée chronique

Q11. Fièvre au long cours

Q12. Toux chronique

Q13. Prurigo

Q14vomissement

Q15 adénopathies

Q16 candidose buccale

Q17 Indice de Karnofski

Q18 Classification CDC 1993

Q19 Classification OMS

Q20 Température

Q21 poids

Q22 Taille

Q23 autre (préciser)

III- Signes biologiques a l'inclusion

- Q24=GB.....(mm³)
Q25=GR.....(mm³)
Q26=HB.....(g/dl)
Q27=VGM.....(fl)
Q28=PLQ.....(mm³)
Q29=PNN.....(%)
Q30=LYM.....(%)
Q31=Creat(μmol/l)
Q32=Gly.....(mmol/l)
Q33=ALAT.....(UI/l)
Q34=AZAT.....(UI/l)
Q35.Taux de CD4.....cellules/μl
Q36. Charge virale.....UI/μl

IV Traitement

- Q37=Schéma thérapeutique
Q38. Date de début du traitement.....
Q39=autre traitement en cours :

M1

V Evaluation

Q40 Observance

Q40a Prenez-vous régulièrement vos médicaments ? /...../

1. Oui 2.Non

Q40b Si non motifs : (1. Ignorance 2.Effets secondaires 3.Oubli 4.Autres à préciser)

Q40c Régularité de prise des médicaments : Heure de prise /...../

1. Heure fixe 2.Heure variée

Signes cliniques

Q41-altération de l'état général

Q42 diarrhée chronique

Q43fièvre au long cours

Q44 toux chronique

Q45 prurigo

Q46vomissement

Q47 adénopathies

Q48candidose buccale

Q49Indice de Karnofski

Q50Classification CDC 1993

Q51Classification OMS

Q52Température

Q53poids

Q54 Taille

Q55autre (préciser)

Signes biologiques

Q56=GB.....(mm³)

Q57=GR.....(mm³)

Q58.HB.....(g/dl)

Q59.VGM.....(fl.)

Q60.PLQ.....(mm³)

Q61.PNN.....(%)

Q62.LYM.....(%)

Q63.Creat(μmol/l)

Q64Gly.....(mmol/l)

Q65. ALAT.....(UI/l)

Q66. ASAT.....(UI/l)

Q67.Effets secondaires (1=oui, 2=non) /...../

Q67a- neuropathie périphérique (1=oui ; 2=non) /...../

Q67b- éruption cutanée (1=oui ; 2=non) /...../

Q67c- nausée vomissement (1=oui ; 2=non) /...../

Q67d- ictère (1=oui ; 2=non) /...../

Q67e -céphalée (1=oui ; 2=non) /...../

Q67f -prurit (1=oui ; 2=non) /...../

Q67g -douleur abdominale (1=oui ; 2=non) /...../

- Q67h- autres à préciser.....
- Q68.arrêt transitoire du traitement ARV (1=oui, 2=non) /...../
- Q68a- si oui durée.....
- Q68b- raison /...../(1=effets secondaire, 2=rupture du produits, 3=autre a préciser)
- Q69.schéma actuel
- Q70délai modification premier schéma
- Q71 Evolution clinique (1= favorable 2= abandon 3= décès)
- Q71a si abandon : durée du traitement
- Q71b Motif /...../ (1=effet secondaire 2= échec thérapeutique 3= autre à préciser)
- Q71c si décès : durée du traitement :
- Q71d Circonstances du décès:/..... / (1= effets secondaires 2= autre à précise)
- / (1= effets secondaires 2= autre à précise).

SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

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

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

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

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

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

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

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