

MINISTRE DE L'EDUCATION NATIONALE

REPUBLIQUE DU MALI

Un Peuple - Un But - Une foi



UNIVERSITE DE BAMAKO

Faculté de Médecine de Pharmacie

et d'Odonto-stomatologie

(F.M.P.O.S)

Année académique : 2005-2006

N°.....

TITRE:

**" LA TOLERANCE CLINIQUE ET BIOLOGIQUE DE
LA NEVIRAPINE CHEZ LES MALADES DU SIDA
SOUS TRAITEMENT A L'HOPITAL NATIONAL DU
POINT G."**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le/...../2006

à la faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-stomatologie

Par

Mr Souleymane COULIBALY

Pour obtenir le grade de Docteur en Pharmacie
(DIPLOME D'ETAT)

JURY :

Président : Pr Moussa HARAMA

Membre : Dr Souleymane AG ABOUBACRINE

Codirecteur : Dr Seydou M COULIBALY

Directeur de Thèse : Pr Elimane MARIKO

ADMINISTRATION

DOYEN: ANATOLE TOUNKARA – PROFESSEUR

1^{er} ASSESSEUR: **DRISSA DIALLO** – MAÎTRE DE CONFERENCES AGREGE

2^{ème} ASSESSEUR: **SEKOU SIDIBE** – MAÎTRE DE CONFERECEES

SECRETAIRE PRINCIPAL: **YENIMEGUE ALBERT DEMBELE** – PROFESSEUR

AGENT COMPTABLE: **MADAME COULIBALY FATOUMATA TALL**- CONTROLEUR DES FINANCES

PROFESSEURS HONORAIRES

Mr Alou BA	Ophthalmologie
Mr Bocar SALL	Orthopédie Traumatologie – Secourisme
Mr Souleymane SANGARE	Pneumo-phtisiologie
Mr Yaya FOFANA	Hématologie
Mr Mamadou L. TRAORE	Chirurgie Générale
Mr Balla COULIBALY	Pédiatrie
Mr Mamadou DEMBELE	Chirurgie Générale
Mr Mamadou KOUMARE	Pharmacognosie
Mr Mohamed TOURE	Pédiatrie
Mr Ali Nouhoum DIALLO	Médecine interne
Mr Aly GUINDO	Gastro-entérologie

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

D.E.R. CHIRURGIE ET SPECIALITES CHIRURGICALES

PROFESSEURS

Mr Abdel Karim KOUMARE	Chirurgie Générale
Mr Sambou SOUMARE	Chirurgie Générale
Mr Abdou Alassane TOURE	Orthopédie-Traumatologie Chef de D.E.R.
Mr Kalilou OUATTARA	Urologie
Mr Amadou DOLO	Gynéco Obstétrique
Mr Alhousseini Ag MOHAMED	ORL

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Abdoulaye DIALLO	
Mr Djibril SANGARE	Chirurgie Générale
Mr Abdel Kader TRAORE dit DIOP	Chirurgie Générale
Mr Abdoulaye DIALLO	Anesthésie – Réanimation
Mr Gangaly DIALLO	Chirurgie Viscérale
Mr Mamadou TRAORE	Gynéco-Obstétrique

Oph

MAITRES DE CONFERENCES

Mme SY Aïda SOW
Mr Salif DIAKITE
Mr Filifing SISSOKO
Mr Sekou SIDIBE
Mr Abdoulaye DIALLO
Mr Tieman COULIBALY
Mme TRAORE J THOMAS

Gynéco-Obstétrique
Gynéco-Obstétrique
Chirurgie Generale
Orthopedie-Traumatologie
Anesthesie-Reanimation
Orthopedie-Traumatologie
Ophtalmologie

MAÎTRES ASSISTANTS

Mme DIALLO Fatimata S. DIABATE
Mr Sadio YENA
Mr Issa DIARRA
Mr Youssouf COULIBALY
Mr Samba Karim TIMBO
Mme TOGOLA Fanta KONIPO
Mr Zimogo Zié Sanogo

Gynéco-Obstétrique
Chirurgie Générale
Gynéco-Obstétrique
Anesthesie-Reanimation
ORL
ORL
Chirurgie Generale

ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

Mr Mamadou L. DIOMBANA
Mr Nouhoum ONGOÏBA
Mr Zanafon OUATTARA
Mr Adama SANGARE
Mr Sanoussi BAMANI
Mr Doulaye SACKO
Mr Ibrahim ALWATA
Mr Lamine TRAORE
Mr Mady MAKALOU
Mr Aly TEMBELY
Mr Niani MOUNKORO
Mme Djénéba DOUMBIA
Mr Tiémoko D. COULIBALY
Mr Souleymane TOGORA
Mr Mohamed KEITA

Stomatologie
Anatomie & Chirurgie Générale
Urologie
Orthopédie- Traumatologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Orthopédie - Traumatologie
Ophtalmologie
Orthopédie/ Traumatologie
Urologie
Gynécologie/ Obstétrique
Anesthésie / Réanimation
Odontologie
Odontologie
ORL

D.E.R. DE SCIENCES FONDAMENTALES

PROFESSEURS

Mr Daouda DIALLO
Mr Siné BAYO
Mr Amadou DIALLO
Mr Moussa HARAMA
Mr Ogobara DOUMBO

Chimie Générale & Minérale
Anatomie-Pathologie-Histoembryologie
Biologie
Chimie Organique
Parasitologie-Mycologie

2. MAÎTRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Yénimégué Albert DEMBELE
Mr Anatole TOUNKARA
Mr Amadou TOURE
Mr Flabou BOUGOUDOGO
Mr Amagana DOLO

Chimie Organique
Immunologie-Chef de D.E.R.
Histoembryologie
Bactériologie – Virologie
Parasitologie

3. MAÎTRES DE CONFERENCES

Mr Bakary M. CISSE
Mr Abdrahamane S. MAÏGA
Mr Adama DIARRA
Mr Mamadou KONE
Mr Massa SANOGO
Mr Mahamadou CISSE
Mr Sékou F. M. TRAORE
Mr Abdoulaye DABO
Mr Ibrahim I. MAÏGA

Biochimie
Parasitologie
Physiologie
Physiologie
Chimie Analytique
Biologie
Entomologie médicale
Malacologie – Biologie Animale
Bactériologie – Virologie

4. MAÎTRES ASSISTANTS

Mr Abdrahamane TOUNKARA
Mr Moussa Issa DIARRA
Mr Kaourou DOUCOURE
Mr Bouréma KOURIBA
Mr Souleymane DIALLO
Mr Cheick Bougadari TRAORE
Mr Lassana DOUMBIA
Mr Mounirou Baby
Mr Mahamadou A Théra

Biochimie
Biophysique
Biologie
Immunologie
Bactériologie/ Virologie
Anatomie pathologie
Chimie Organique
Hématologie
Parasitologie

5. ASSISTANTS

Mr Mangara M. BAGAYOKO
Mr Guimogo DOLO
Mr Abdoulaye TOURE
Mr Djbril SANGARE
Mr Mouctar DIALLO
Mr Boubacar TRAORE
Mr Bocary Y Sacko

Entomologie-Moléculaire Médicale
Entomologie-Moléculaire Médicale
Entomologie-Moléculaire Médicale
Entomologie-Moléculaire Médicale
Biologie/ Parasitologie
Immunologie
Biochimie

D.E.R. DE MEDECINE ET SPECIALITES MEDICALES

1. PROFESSEURS

Mr Abdoulaye Ag RHALY	Médecine Interne
Mr Mamadou K. TOURE	Cardiologie
Mr Mahamane MAÏGA	Néphrologie
Mr Baba KOUMARE	Psychiatrie- Chef de D.E.R.
Mr Moussa TRAORE	Neurologie
Mr Issa TRAORE	Radiologie
Mr Mamadou M. KEITA	Pédiatrie
Mr Hamar A. TRAORE	Médecine Interne
Mr Dapa Aly DIALLO	Hématologie
Mr Moussa Y. MAIGA	Gastro-entérologie-Hépatologie

2. MAÎTRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Toumani SIDIBE	Pédiatrie
Mr Bah KEITA	Pneumo-Phtisiologie
Mr Boubacar DIALLO	Cardiologie
Mr Somita KEITA	Dermato-Léprologie
Mr Abdel Kader TRAORE	Médecine Interne
Mr Siaka SIDIBE	Radiologie
Mr Mamadou DEMBELE	Médecine Interne

3. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Mamady KANE	Radiologie
Mr Sahare FOUNKORO	Néphrologie
Mr Bakoroba COULIBALY	Psychiatrie

4. MAITRES ASSISTANTS

Mr Tatiana KEITA	Pédiatrie
Mme TRAORE Mariam SYLLA	Pédiatrie
Mr Adama D. KEITA	Radiologie
Mme SIDIBE Assa TRAORE	Endocrinologie
Mme Habibatou DIAWARA	Dermatologie
Mr Daouda K Minta	Maladies Infectieuses

5. ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

Mr Bou DIAKITE	Psychiatrie
Mr Bougouzié SANOGO	Gastro-entérologie
Mr Kassoum SANOGO	Cardiologie
Mr Seydou DIAKITE	Cardiologie
Mr Mahamadou B. CISSE	Pédiatrie
Mr Arouna TOGORA	Psychiatrie
Mme Diarra Assétou SOUCKO	Médecine interne
Mr Boubacar TOGO	Pédiatrie
Mr Mahamadou B. TOURE	Radiologie
Mr Idrissa A. CISSE	Dermatologie
Mr Mamadou B. DIARRA	Cardiologie
Mr Anselme KONATE	Hépto-gastro-entérologie
Mr Moussa T. DIARRA	Hépto-gastro-entérologie
Mr Souleymane DIALLO	
Mr Souleymane COULIBALY	Psychologie
Mr Soungalo DAO	Maladies infectieuses
Mr Cheick Oumar Guinto	Neurologie

D.E.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

1. PROFESSEUR

Mr Boubacar Sidiki CISSE	Toxicologie
Mr Gaoussou KANOUTE	Chimie Analytique Chef de D.E.R

2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Arouna KEITA	Matières médicales
Mr Ousmane DOUMBIA	Pharmacie Chimique

3. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Boulkassoum Haidara	Législation
Mr Eliman MARIKO	Pharmacologie

4. MAÎTRES ASSISTANTS

Mr Benoît KOUMARE	Chimie analytique
Mr Alou KEITA	Galénique
Mr Ababacar I. MAÏGA	Toxicologie
Mr Yaya KANE	Galénique
Mne Rokia SANOGO	Pharmacognosie

5. ASSISTANTS

Mr Saibou MAIGA	Législation
Mr Ousmane KOITA	Parasitologie Moléculaire

D.E.R. SANTE PUBLIQUE

1. PROFESSEUR

Mr Sidi Yaya SIMAGA Santé-Publique-**Chef de D.E.R**

2. MAÎTRE DE CONFERENCES AGREGE

Mr Moussa A. MAÏGA Santé Publique

3. MAÎTRE DE CONFERENCES

Mr Sanoussi KONATE Santé Publique

4. MAÎTRES ASSISTANTS

Mr Bocar G. TOURE Santé Publique

Mr Adama DIAWARA Santé Publique

Mr Hamadoun SANGHO Santé Publique

Mr Massambou SACKO Santé Publique

Mr Alassane A. DICKO Santé Publique

5. ASSISTANTS

Mr Samba DIOP Anthropologie Médicale

Mr Seydou DOUMBIA Epidémiologie

Mr Oumar THIERO Biostatistique

CHARGES DE COURS & ENSEIGNANTS VACATAIRES

Mr N'Golo DIARRA Botanique

Mr Bouba DIARRA Bactériologie

Mr Salikou SANOGO Physique

Mr Boubacar KANTE Galénique

Mr Souleymane GUINDO Gestion

Mme DEMBELE Sira DIARRA Mathématiques

Mr Modibo DIARRA Nutrition

Mme MAÏGA Fatoumata SOKONA Hygiène du Milieu

Mr Mahamadou TRAORE Génétique

Mr Yaya COULIBALY Législation

ENSEIGNANTS EN MISSION

Pr. Doudou BA Bromatologie

Pr. Babacar FAYE Pharmacodynamie

Pr. Eric PICHARD Pathologie Infectieuse

Pr. Mounirou CISS Hydrologie

Pr Amadou Papa Diop Biochimie

DEDICACES

Je dédie ce travail

A Allah

A mon père Mamoutou Coulibaly

Tu m'as enseigné la discipline, le respect de l'autre

Tu m'as permis de rester fidèle à mes origines et à ma culture.

Je te dédie ce travail.

A ma mère Kadiatou Konaté

Oh mère, tendresse, affection, voici ce que tu as été toujours pour moi, ce travail est le produit de tes douleurs, celle de l'enfantement, des angoisses, et des efforts que tu as consentis tout le long de ma formation. Tu as toujours cru en moi malgré les embûches sur les quelles je trébuchais.

Et voici qu'aujourd'hui nos rêves se réalisent, reçois donc ce travail en guise de reconnaissance et d'amour que te témoigne ton fils qui t'aime tant.

A la mémoire de mes tantes Fanta et Salimata Konaté

A mes oncles Gaoussou, Dramane, Ndji, Garan.

A mes sœurs Awa tata Binta Maimouna Djénébou Ramata Fatou Astan Tènè.

Soyez rassurées que je vous aime et que vous êtes pour moi une richesse inépuisable, je vous dédie ce travail.

A mes frères Issa, Ibrahim, Mohamed, Adama, cheik, Boi, Bakary et Moussa

Nous avons une mission, celle de construire une famille unie.

A la famille Traoré, Sacko, Sylla au Point G.

A tout le personnel de la pharmacie de l'Hôpital du Point G

A tout le personnel de la pharmacie de la cathédrale

A tout mes camarades de promotion

A mes amis Aboubacar Diarra, Alpha B Koureissi, Bruno, Yamoussa, Abdoul Karim, Jacob, Niakaté, Tall, Oueleguem.

A la JUA de la FMPOS

A mon âme sœur Korotoumou Dembélé

Je voudrais te chanter, oui te chanter,

Car pour moi tu es cette chanson,

Qui fait frémir mon cœur.

Celle qui éveille mon cœur à l'amour

Comment pourrais-je te remercier, pour ta contribution à ce travail et pour tous les sacrifices que tu as consentis ?

Laisse moi te dire que tu es vraiment un ange et que sans cesse je me mettrai à l'école de ton Amour. Je t'aime.

A notre maître et président du jury :
Professeur Moussa Harama

Nous ne savons comment vous témoigner notre immense gratitude. Nous avons eu la chance de figurer parmi vos élèves et de bénéficier de vos remarquables qualités d'enseignant. Votre amour du travail bien fait, votre intégrité font de vous un Maître respecté et honoré de tous. Aujourd'hui nous sommes très honorés de vous avoir comme président de ce jury et en profitons pour vous assurer de notre entière disponibilité.

A notre maître et co directeur :
Docteur Seydou Moussa Coulibaly
Pharmacien praticien à l'hôpital du point G

Chargé de cours de pharmacie à l'Institut de Formation en Science de la Santé (INFSS)

Cher maître ce travail est avant tout le votre et nous sommes très heureux de vous témoigner toute notre reconnaissance. Au sein de votre service vous nous avez considérés comme frères, amis, vous nous avez donné l'amour du travail bien fait et désintéressé. Votre sollicitude, vos conseils et votre ouverture d'esprit nous ont rendus, à tout point de vue, le chemin moins épineux. Nous désirons vous renouveler ici cher maître et grand frère le témoignage de notre grande fraternité.

A notre maître et juge
Docteur Souleymane AG Aboubacrine
Médecin praticien à l'hôpital du point G

Votre humanisme, votre disponibilité permanente, vos remarquables connaissances scientifiques et votre simplicité nous ont toujours impressionnés. Vous n'avez ménagé aucun effort à nous conseiller et orienté sur la réalisation de ce travail. Veuillez accepter notre entière considération.

**A notre maître et directeur de thèse
Professeur Elimane Mariko
Professeur de pharmacologie à la Faculté de Médecine de Pharmacie et
d'Odontostomatologie.
Chargé de Mission au Ministère de la Défense et des forces armées.**

Cher maître

Nous ne vous remercions jamais assez d'avoir voulu nous confié ce travail et surtout de nous aider à le réaliser grâce à votre humanisme, vos connaissances scientifiques et votre disponibilité permanente.

Nous avons été séduit par votre qualité d'accueil et d'encadrement.

Homme de principe, votre rigueur scientifique font de vous un maître exemplaire et reconnu de tous.

Votre souci du travail bien fait nous a amené à croire en nos propres capacités.

Nous vous prions d'accepter ici l'expression de notre profond respect et de notre profonde gratitude.

I. INTRODUCTION

Les infections dues aux virus de l'immunodéficience humaine (VIH1 et VIH2) constituent de nos jours un problème mondial de santé publique et leurs conséquences psycho sociale et économiques sont de plus en plus préoccupantes.

[1]

Le tropisme particulier de ces virus pour les lymphocytes T CD4 qu'ils détruisent résume la pathologie de cette infection et par ailleurs toutes les difficultés thérapeutiques.

Dans les pays développés, les traitements antirétroviraux (ARV) ont apporté de très bons résultats sur les quels peut se fonder un espoir en Afrique [2]

L'introduction de cette thérapie permet de réduire l'incidence des infections opportunistes couramment rencontrées chez les malades du SIDA.

En effet ces nouveaux médicaments anti VIH abaissent la charge virale jusqu'à ce qu'elle devienne indécélable (réduction moyenne du nombre de copies du génome viral) et renforce l'état immunologique des patients (la restauration immunitaire).

Les années 1996 ont été marquées par l'arrivée des anti protéases qui associés aux inhibiteurs de la transcriptase inverse ont donné naissance à une trithérapie avec au moins 3 molécules.

Devant l'émergence des cas de VIH / SIDA au Mali (1, 7 % [3]) le gouvernement en commun accord avec les partenaires de développement a décidé de mettre en place un programme d'accès aux ARV dénommé IMARV : (initiative Malienne d'accès aux anti rétroviraux). Ce programme devint une réalité à partir de Novembre 2001 marqué par l'inclusion des malades sous ARV [4].

L'accès aux antirétroviraux apparaît comme une réponse à un besoin ressenti par les PVVIH, la communauté, les personnels de santé et les partenaires.

La déclaration de politique nationale de lutte contre le VIH/SIDA recommande d'assurer la gratuité des soins et des médicaments (ARV) à tous les PVVIH ayant besoin d'un traitement sans distinction aucune, faisant du Mali le 3^{ème} pays africain à avoir pris cette décision après le Malawi et le Sénégal. Cette déclaration a été effective par un décret d'application du gouvernement, posant les bases d'accès à une prise en charge globale gratuite pour tous les patients séropositifs.

Depuis janvier 2006 la politique nationale de prise en charge des PVVIH a décidé de mettre 80% des nouvelles inclusions sous Triomune, 1^{ère} ligne thérapeutique composée de 3TC+D4T+Névirapine. L'utilisation de la Névirapine chez les personnes vivants avec le VIH bien que jouant un rôle très important dans l'amélioration de la qualité de leur vie, possède certains effets secondaires parmi les quels : la rash cutanée, les troubles hépatiques, fièvre, nausées, vomissements, céphalées.

Ainsi nous avons voulu à travers cette étude identifier la tolérance clinique et biologique des patients sous névirapine à l'hôpital national du Point G afin d'apporter notre contribution à la politique nationale de prise en charge médicale des patients du VIH/SIDA. [5]

II. OBJECTIFS

Objectif général

Etudier la tolérance clinique et biologique de la Névirapine chez les malades du SIDA sous Névirapine à l'hôpital du point G.

Objectifs spécifiques :

- 1- Déterminer les effets secondaires cliniques liés à la prise de la Névirapine.
- 2- Déterminer les effets secondaires biologiques liés à la prise de la Névirapine.
- 3- Identifier la période de survenue des effets secondaires liés à la Névirapine.
- 4- Comparer les effets secondaires cliniques et biologiques au 1^{er} mois et 6^{ième} mois.

III. GENERALITES

A. LE VIRUS DE L'IMMUNODEFICIENCE HUMAINE (VIH)

1 - Historique :

En 1983, Luc Montagnier et son équipe de l'Institut Pasteur de Paris isolèrent, à partir de ganglions lymphatiques, ce qui se révéla être un nouveau rétrovirus humain. Un peu plus tard, l'équipe de Robert Gallo au National Cancer Institut (NCI) et celle de Jay Lévy à l'Université de Californie à San Francisco isolèrent un rétrovirus sur des patients atteints du VIH\SIDA et des personnes en contact avec des malades. Les trois équipes isolèrent ce que l'on appelle maintenant le HIV, l'agent étiologique du Sida. Un second virus du Sida humain (HIV-2) sera découvert trois ans plus tard par l'équipe de l'Institut Pasteur. [6]

2 – Classification [7, 8] :

Le virus de l'immunodéficience appartient à la famille des *Retroviridae* ou des *Rétrovirus*, car il possède la transcriptase inverse, qui a la propriété de "réro transcrire"le matériel génétique viral (ARN) en ADN proviral. Son genre est celui des *lentivirus* c'est à dire les virus qui provoquent une maladie à évolution lente.

3 - Structure du VIH (figure 1) [8]

Le VIH possède,

- Une enveloppe virale constituée d'une double bicouche lipidique et de deux sortes de glycoprotéines : gp120 et gp 41. La molécule gp 41 traverse la bicouche lipidique tandis que la molécule gp120 occupe une position plus périphérique ; elle joue le rôle de récepteur viral de la molécule membranaire CD4 des cellules hôtes. L'enveloppe virale dérive de la cellule hôte. Il en résulte qu'elle contient quelques protéines membranaires de cette dernière, y compris des molécules du CMH.
- Un core viral 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 associées à deux molécules de transcriptase reverse (p64) et à d'autres protéines enzymatiques (protéase p10 et intégrase p32).

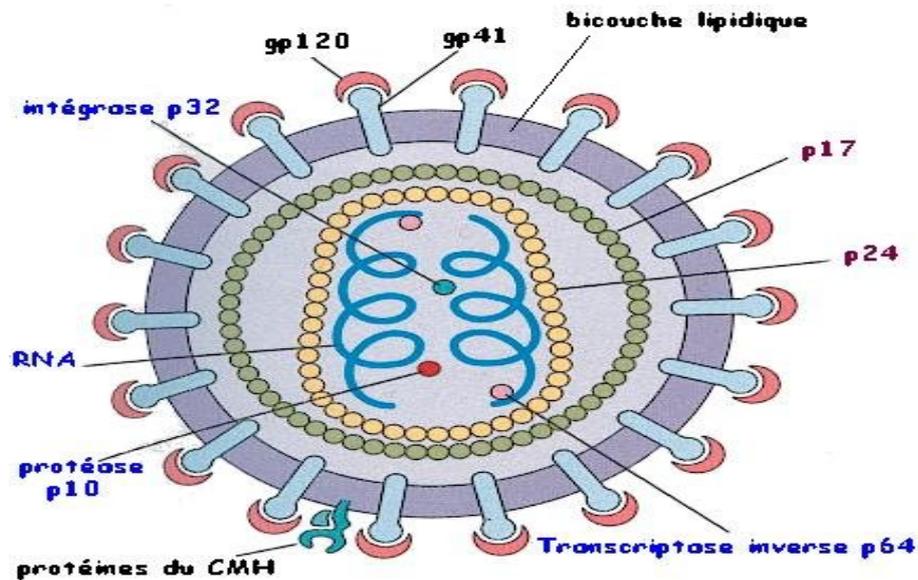


Figure 1 : Structure du VIH [8]

Le génome du virus du SIDA se compose d'un seul ARN simple brin de 9181 nucléotides [10; 12]. Il comporte trois gènes principaux (Gag, Pol, et Env.), ainsi que quelques gènes de régulation, de petite taille.

Il comporte de plus des séquences spécifiques, situées à ses extrémités (5'UTR et 3'UTR - UTR = région non transcrite "UnTranscribed Region").

Une fois rétro transcrit sous la forme d'un ADN double brin (voir cycle), il s'exprime par le biais de deux ARN messagers, qui aboutissent à la synthèse de trois protéines. Ces protéines sont ensuite clivées par des protéases, pour aboutir aux différentes protéines virales.

Remarque : En plus des trois gènes "de structure" (gag, pol et env.), le virus du SIDA possède six gènes codant pour des protéines régulatrices.

Ces protéines sont particulièrement importantes dans l'accomplissement de la réplication, de la transcription, de l'export des ARN viraux du noyau, etc. Leur expression est complexe. Ces six gènes sont caractéristiques de la famille des lentivirus, à laquelle appartient le VIH.

4 - Cycle du VIH [9,10]

Le virus du SIDA présent dans le sang est capable de se fixer à des cellules particulières du système immunitaire: les lymphocytes T4. Ces lymphocytes sont ainsi nommés, car porteurs de la protéine transmembranaire CD4. La fixation du virus à ces cellules fait intervenir CD4 (reconnu par la protéine gp120 du virus), ainsi que d'autres protéines membranaires (les co-récepteurs). A partir de cette fixation, le matériel génétique du VIH peut pénétrer dans le lymphocyte. La pénétration du virus se passe en 3 étapes : fixation au CD4 par la GP120, fixation aux corécepteur CCR5 et CXR4 et la fusion au CD4. Une fois dans le cytoplasme, l'ARN du virus est rétro transcrit en ADNc double brin. Cet ADNc pénètre dans le noyau, et s'intègre au génome de la cellule hôte. L'expression des gènes du virus permet alors la fabrication des protéines du virus. Assemblées, elles permettent la formation de nouveaux virions, qui bourgeonnent de la cellule, en s'entourant au passage d'une membrane (héritée de la cellule infectée). Ceci permet la libération de nouveaux virus dans le sang de l'organisme infecté.

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

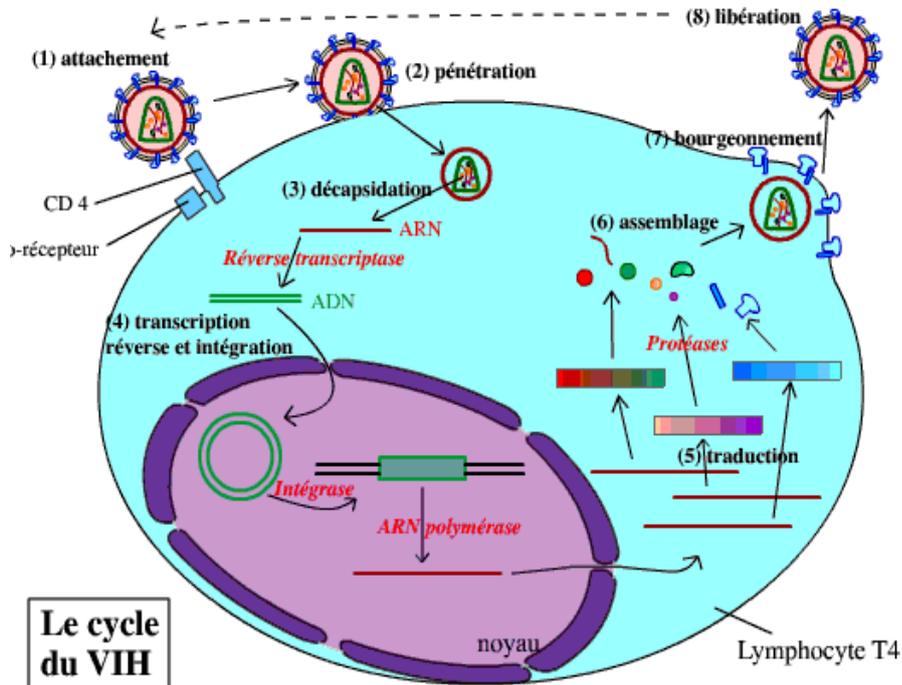


Figure 2 : Le cycle du VIH

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

(2) *pénétration* : les deux membranes (du virus et du lymphocyte) fusionnent, ce qui permet la pénétration de la nucléocapside (les deux capsides + le matériel génétique, etc.) du virus dans le cytoplasme.

(3) *décapsidation* : les deux capsides se dissocient, libérant l'ARN viral dans le cytoplasme.

(4) *transcription réverse et intégration* : Grâce à la réverse transcriptase virale, l'ARN viral est rétro transcrit en ADN double brin. Cet ADN pénètre dans le noyau, où il s'intègre au génome du lymphocyte. Il est ensuite transcrit en ARN.

(5) *traduction* : après avoir été transcrits par l'ARN polymérase de la cellule, les ARN messagers viraux sont traduits en trois précurseurs protéiques.

Ces précurseurs sont clivés par des protéases, pour donner les différentes protéines du virus.

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

(7) *bourgeoisement* : le virus bourgeoine, emportant un fragment de la membrane plasmique du lymphocyte (qui contient uniquement les protéines membranaires virales).

(8) *libération* : les nouveaux virus sont libérés dans le milieu intérieur. Ils peuvent infecter de nouveaux lymphocytes T4.

5 - Les Phases du SIDA [10]

L'infection par le VIH passe par trois phases successives.

5.1 - La phase d'incubation.

Cette période suit l'infection et peut durer de 3 semaines à 6 mois. Cette phase ne se traduit pas par des signes ou des maux spécifiques. En effet ceux-ci évoquent la grippe ou une affection comme la mononucléose, alors que les sujets atteints ne connaissent aucun trouble.

Les sujets qui sont infectés fabriquent contre le VIH des anticorps. C'est en fait la détection de ces anticorps par un test sérologique qui va révéler la séropositivité.

5.2 - La phase d'imprégnation silencieuse.

Dans les 10 années après la découverte de leur séropositivité:

60 % des sujets infectés développeront un véritable SIDA.

20 % des sujets contaminés ne présentent aucun signe de la phase SIDA au bout de 10 ans.

20% connaissent des syndromes mineurs.

5.3 - La phase sida. [11]

Il y a trois grands groupes de symptômes.

- Les cancers.
- Les infections opportunistes ; appelées ainsi car les microbes profitent de l'affaiblissement des défenses immunitaires pour envahir l'organisme.
- Les manifestations neurologiques quand le VIH pénètre dans le cerveau.

- Elles se caractérisent par des pertes de mémoire, une certaine confusion de langage, une diminution de l'acuité visuelle, et divers troubles d'ordres psychiques nécessitant l'intervention de psychiatres.

Le SIDA n'a pas une évolution continue. En effet, il évolue par poussées successives qui sont séparées par des phases de latences. Il arrive même parfois que le malade semble totalement guéri mais malheureusement, pour l'instant, ces périodes sont suivies de rechutes.

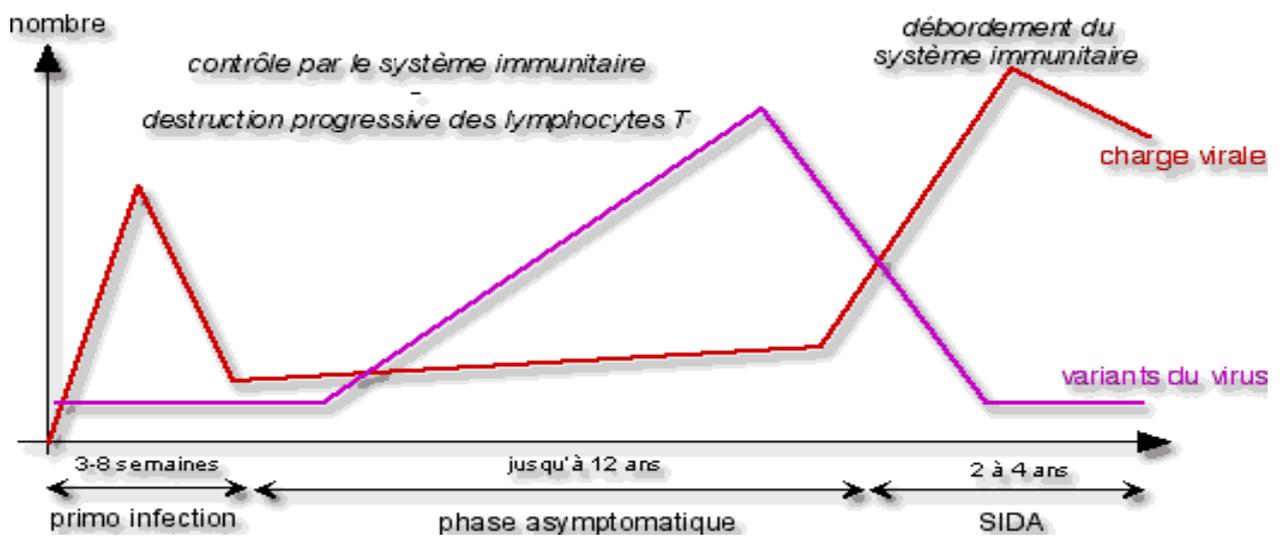


Figure 3 : Évolution de l'infection par le VIH

6 - Transmission du VIH [12]

Le VIH se transmet exclusivement par les sécrétions sexuelles et par le sang. Il est cependant vrai que l'on peut arriver à déceler la présence du virus dans d'autres liquides corporels comme la salive et les larmes, mais il est en si faibles quantités que l'on n'a pu trouver aucun cas de SIDA transmis par ces voies.

-Le lait maternel

6.1 – Transmission par voie sexuelle [7]

Toutes les relations sexuelles, qu'elles soient vaginales ou anales, homosexuelles ou hétérosexuelles, peuvent transmettre les VIH. Elles peuvent être de tous les dangers même si elles ne sont faites qu'une fois sans protection. La transmission orale aussi.

En raison de la plus grande fragilité des muqueuses, les relations anales sont plus "infectantes" que les relations vaginales.

Toutes les infections génitales de l'un des partenaires augmentent considérablement le risque de transmission de la maladie, qu'elles soient situées sur le gland ou le vagin.

Les contacts oraux-génitaux et oraux-anals comportent eux-aussi des risques.

6.2 – Transmission par voie sanguine [7]

La Transmission du VIH par le sang peut avoir lieu à différentes occasions :

- Lors d'une transfusion ou de l'injection de produits sanguins (bien que celle-ci soit devenue très rare depuis la nouvelle réglementation qui est en application depuis le 1er août 1985 au Mali).
- Par des seringues et des aiguilles souillées. C'est en fait le problème des drogués qui utilisent du matériel déjà servi.
- En revanche, dans le milieu médical, les seringues, les aiguilles ou autres instruments ne présentent plus aucun risque, tant sont rigoureuses les précautions qui entourent leur usage.
- Au cours de la grossesse. En effet le VIH peut se transmettre de la maman à son bébé, soit à travers le placenta pendant la grossesse soit au moment de l'accouchement ou soit par le lait maternel.

Remarque pour la vie courante :

Acupuncture : le risque est nul. Les aiguilles sont stérilisées ou les patients apportent leurs aiguilles stériles.

Dentiste : le risque est nul. Parlez à votre dentiste des procédures d'hygiène à respecter.

Coiffeur : risque nul.

Sport : risque nul cependant pour la boxe et les sports violents, traitement des plaies en cours de combat.

Au travail : risque nul.

A l'école/crèche : risque nul.

7 - Méthodes de diagnostic

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

7.1- Diagnostic clinique

Le diagnostic clinique de l'infection VIH se fait à partir de la définition du SIDA :

7.1.1-Définition 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.

Chez l'adulte : Le SIDA est défini par l'existence d'au moins deux signes majeurs associés à un signe mineur en l'absence de toutes autres causes d'immunodépression, telles que les cancers, la malnutrition sévère etc.

De même la présence d'un sarcome de Kaposi généralisé ou d'une méningite à cryptococcoque est suffisante pour affirmer le diagnostic du SIDA.

Chez l'enfant : Le sida pédiatrique est suspecté chez un enfant présentant au moins deux signes majeurs associés à au moins deux signes mineurs en l'absence de causes connues d'immunodépression.

(Signes majeurs: perte de poids ou courbe de poids anormale, diarrhées supérieures à un mois, fièvre prolongée supérieure à un mois. Signes mineurs : toux persistantes supérieures à un mois, dermatoses prurigineuses généralisées, candidoses oropharyngées adénopathies généralisées, infection, infection maternelle à VIH confirmée). [14]

7.1.2-Définition du SIDA en stades cliniques proposée par l'OMS :

En 1993 l'OMS a proposé la classification des manifestations cliniques du VIH en quatre stades :

Stade clinique 1 :

1. Patient asymptomatique.
2. Adénopathie persistante généralisée.

Degré d'activité 1: patient asymptomatique activité normale.

Stade clinique 2 :

Perte de poids supérieure à 10% du poids corporel.

Manifestations cutanéomuqueuses mineures (dermatites séborrhéiques, prurigo, atteinte fongique des ongles, ulcérations buccales récurrentes, chéilite angulaire).

Zona au cours des cinq dernières années.

Infections récidivantes des voies respiratoires supérieures.

Et\ ou degré d'activité 2 : patient symptomatique, activité normale.

Stade clinique 3 :

Perte de poids supérieure à 10% du poids corporel.

Diarrhée chronique inexplicée pendant plus de 1 mois.

Fièvre prolongée inexplicée (intermittente ou constante) pendant plus de 1 mois.

Candidose buccale (muguet).

Leucoplasie chevelue buccale.

Tuberculose pulmonaire dans l'annexe précédente.

Infections bactériennes sévères (pneumopathie, pyomyosite, par exemple).

Et\ ou degré d'activité 3 : Patient alité moins de la moitié de la journée pendant le dernier mois.

Stade clinique 4 :

Syndrome cachectisant du VIH.

Pneumopathie à *pneumocystis carinii*.

Toxoplasmose cérébrale.

Cryptosporidiose, accompagnée de diarrhée de plus de 1 mois.

Cryptococcose, extra pulmonaire.

Cytomégalovirose (CMV) touchant un autre organe que le foie, la rate, ou les ganglions lymphatiques.

Herpes cutaneomuqueux pendant plus de 1 mois ou viscéral quelle qu'en soit la durée.

Leuco-encephalopathie multifocale progressive.

Toute mycose endémique généralisée (histoplasmosse, coccidiodomycose, par exemple).

Candidose de l'œsophage, de la trachée, des bronches ou des poumons.

Mycobactériose atypique généralisée.

Septicémies à salmonelles non typiques.

Tuberculose extra pulmonaire.

Lymphome.

Sarcome de Kaposi.

Encéphalopathie à VIH.

Et\ ou degré d'activité 4 : Patient alité plus de la moitié de la journée pendant le dernier mois.

Il existe d'autres définitions qui tiennent compte de certains critères et de l'expérience acquise dans la clinique du SIDA.

7.2- Diagnostic biologique

Parallèlement à l'évolution de l'infection, un certain nombre de paramètres varie : la quantité de CD 4 (correspondant au nombre de lymphocytes - elle diminue donc pendant la phase asymptomatique), la quantité d'ARN viral (correspondant au nombre de virus), et les anticorps anti-VIH. Ces derniers montrent la réaction du système immunitaire face à l'infection par le VIH.

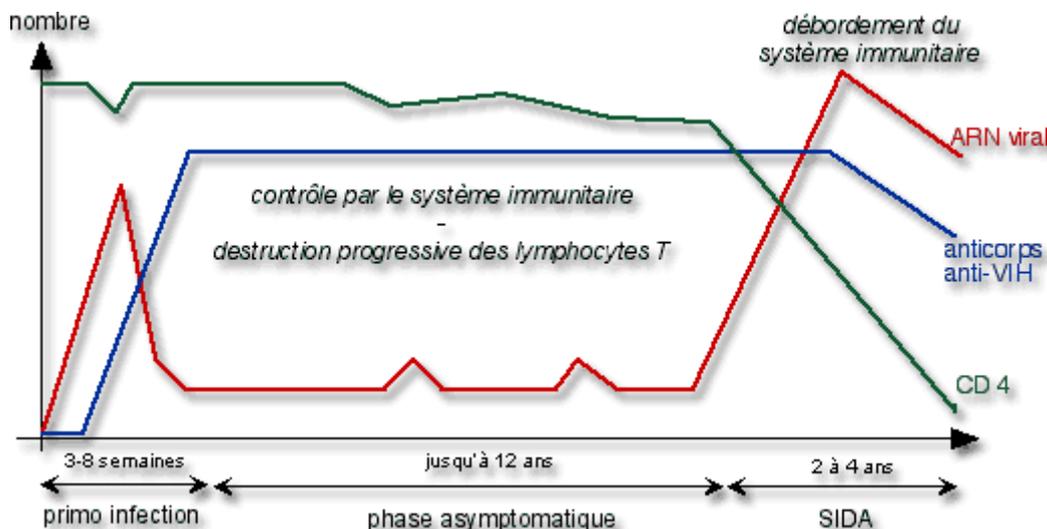


Figure 4: Évolution de quelques paramètres lors de l'infection

Le diagnostic clinique repose alors sur:

- la recherche des anticorps spécifiques du virus : diagnostic biologique le plus utilisable en routine.
- la recherche du virus lui-même ou de certains de ses constituants: diagnostic direct. [15].

a - Diagnostic indirect

Les méthodes immuno-enzymatiques ou ELISA

Leur principe consiste à piéger les anticorps spécifiques du sérum par les antigènes du VIH fixés au fond des cupules et à utiliser un système enzymatique révélateur de cette réaction Ag-Ac.

Il existe actuellement de nombreuses techniques, par exemple :

La technique ELAVIA1, destinée au dépistage des Ac anti VIH1.

La technique ELAVIA2, destinée au dépistage des Ac anti VIH2.

- la technique ELAVIA mixte pour la recherche des deux types d'Ac VIH 1 et VIH2.

Les méthodes immuno-blotting :

Ce sont des méthodes dites de confirmation. Leur principe consiste, à partir du virus purifié et inactivé, à fractionner ses protéines spécifiques et à les faire migrer par électrophorèse en fonction de leur poids moléculaire, puis à les transférer par incubation électrophoretique du gel à une bandelette de nitrocellulose.

Ces bandelettes sont ensuite incubées individuellement avec des échantillons de sérum ou de plasma. Les Ac anti VIH éventuellement présents dans un échantillon vont se fixer aux Ag viraux liés au support de nitrocellulose, donnant lieu à une réaction Ag-Ac spécifique visualisée par coloration. On voit ainsi apparaître sur la bandelette des bandes transversales correspondant à une ou plusieurs protéines (P) ou glycoprotéines (gp) du VIH : p17, p24, p31, gp41, gp51, gp55, gp66, gp120, gp160.

Un Western Blot positif se définit par la présence d'anticorps dirigés contre au moins l'une des glycoprotéines d'enveloppe, associés au moins un des anticorps dirigés contre une protéine interne du virus [16].

La radio immunoprécipitation (RIPA) :

C'est une technique de confirmation très sensible mais d'emploi délicat réservé à quelques laboratoires agréés.

Les techniques de seconde génération : elles utilisent comme Ag des protéines recombinantes obtenues par génie génétique.

Ce sont des tests de dépistage rapide (ex : le HIV-chek) mais nécessitant un test de confirmation.

b- Diagnostic direct

Recherche du virus : Elle peut se faire en microscopie électronique, à partir du sang ou des ganglions. Cette technique n'est pas très appliquée à cause de son coût élevé.

Recherche des Ag viraux : Elle utilise la méthode immuno-enzymatique mettant en évidence les antigènes (essentiellement la protéine P25). Elle donne 50% de taux négatif et n'est pas recommandée en Afrique à cause de son coût élevé. [17]

B - LES ANTIRÉTROVIRAUX (ARV)

Les acquis en matière de thérapeutique antirétrovirale ont bouleversé favorablement le pronostic et le cours de la maladie à VIH. Ainsi les associations thérapeutiques comportant deux analogues nucléosidiques inhibiteurs de la transcriptase inverse et un inhibiteur de la protéase, communément dénommées trithérapies ont, permis une réduction profonde de la charge virale et une augmentation des lymphocytes CD4, et conduit à la réduction de 80% de la mortalité, et de 85% des infections opportunistes. [17]

Cette puissante inhibition de la réplication du VIH chez les premiers patients recevant une combinaison thérapeutique triple composée d'un inhibiteur de la protéase (IP) et de deux analogues nucléotidiques inhibiteurs de la transcriptase inverse avait permis l'espoir d'obtenir chez les répondeurs (patients ayant une charge virale indétectable dans le sang périphérique) une éradication du VIH.

La mise en évidence par plusieurs équipes de la présence de cellules infectées de façon latente et contenant l'ADN proviral du VIH ainsi que la possibilité d'une réplication continue à bas bruit chez les patients parfaitement contrôlés sous traitement ont tempéré ces objectifs. [18,19]

La mise en évidence de la résistance du VIH aux différentes molécules qui lui sont opposées ne fut pas une surprise.

Cependant cette réalité devient inquiétante si l'on considère que la charge virale reste détectable chez 40% des patients bénéficiant d'un traitement antirétroviral, et que le nombre de patients en échec thérapeutique tend à

augmenter avec le temps [20]. De plein pied dans le 21^{ème} siècle d'autres défis sont lancés aux thérapeutes et à la recherche clinique:

a) - La tolérance des traitements s'amenuisent avec le temps; apparaissent des effets secondaires sévères, qui peuvent à terme compromettre certains traitements si aucune solution n'est envisagée.

b) - En l'absence d'éradication, la thérapeutique devra être maintenue durant des années. La toxicité au long cours des traitements, la lassitude des patients envers ceux ci, nous imposent de réfléchir à d'autres voies thérapeutiques: recherche de molécules agissant sur d'autres cibles du cycle du rétrovirus, immunothérapie avec en particulier, pour objectif la recherche d'une immunisation spécifique contre le VIH permettant d'envisager peut être la suspension des traitements.

1 – Définition :

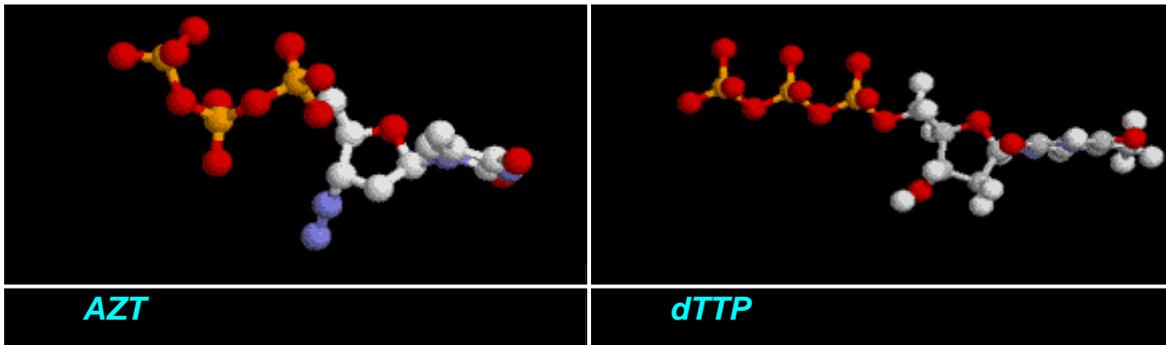
Les antirétroviraux constituent un ensemble de médicaments anti-infectieux actifs sur les virus du syndrome de l'immunodéficience acquise (VIH1 et VIH2). Il s'agit de médicaments essentiellement virustatiques qui agissent par inhibition enzymatique. [21]

2 – Historique :

La Zidovudine premier antirétroviral à avoir été mis sur le marché, est une molécule connue depuis 1964 (étudiée pour ses propriétés anticancéreuses). Son activité antirétrovirale (sur le virus du Freind) fut démontrée en 1975.

Son activité contre le VIH a été démontrée au National Cancer institutes (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 mode de production moins coûteux, à partir de D-xylose. [22]



En 1987, la Food and Drug Administration aux USA a homologué la Zidovudine (AZT). Les années suivantes, d'autres nouveaux médicaments de la même famille ont été introduites (Didanosine, Stavudine, Abacavir, Lamivudine).

Les principaux problèmes rencontrés avec tous ces produits, y compris l'AZT sont leur activité limitée, leur toxicité et leur intérêt diminuant avec le temps à cause de l'apparition de résistances.

En 1996 une autre famille d'antiretroviraux fut disponible, les inhibiteurs de la protéase qui feront naître de nouveaux espoirs, par la trithérapie. [23]

3 - Objectifs du traitement :

Les objectifs du traitement antiretroviral sont :

Au plan clinique : Prolongation et meilleure qualité de la vie.

Au plan virologique : Réduction de la charge virale au stade de l'indetectabilité aussi longtemps que possible.

Eviter la sélection des souches virales

Au plan immunologique : Reconstitution tant qualitative que quantitative du système immunitaire.

Au plan thérapeutique : Atteinte du virologique avec peu d'effets secondaires corollaire d'une meilleure adhérence au traitement.

Au plan épidémiologique : Réduire la transmission du VIH. [24,25]

4 - Les moyens thérapeutiques :

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

a) - La transcriptase inverse, sur laquelle agissent deux familles thérapeutiques, les inhibiteurs nucléosidiques [IN] (analogues nucléosidiques) et les inhibiteurs non nucléosidiques [INN] de cette transcriptase.

b) - La protéase sur laquelle agissent les inhibiteurs de la protéase [IP]. Des molécules ciblant d'autres étapes de la diffusion ou multiplication virale sont en cours de développement. [26]

En théorie, de nombreuses combinaisons thérapeutiques sont donc 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 puissance des molécules utilisées.

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

- Inhibiteurs de la fusion (stade1).
- Inhibiteurs de la Transcriptase Inverse (stade 3) par les inhibiteurs nucléosidiques et les inhibiteurs non nucléosidiques.
- Inhibiteurs de l'intégrase (stade 5) par thérapie génique.
- Inhibiteurs de la Transcription par les ARNm viraux par thérapie génique.
- Inhibiteurs de l'assemblage (Stade 7) par les inhibiteurs de la protéase.

5- Les traitements disponibles :

Les ARV actuellement utilisés 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 Protéases qui agissent en empêchant les protéines virales fabriquées de s'assembler pour former d'autres virus.
- Les Inhibiteurs de la fusion peu nombreux qui bloquent l'attachement et la pénétration du virus dans la cellule.

Les autres traitements (thérapies géniques, Interféron,...) font l'objet d'essais thérapeutiques à très petite échelle.

6 - Classification pharmacologique et chimique [27]

6.1 - Les Inhibiteurs Nucléosidiques de la Transcriptase inverse

6.1.1 - Structures chimiques (voir annexes)

Selon la structure chimique, nous avons :

Les analogues de la thymidine

- Zidovudine, AZT : 3'-azido-2',3'-didésoxythymidine
- Stavudine, d4T : 2',3'-didéhydro-2',3'-didésoxythymidine
- Emtricitabine, FTC

Les analogues de la cytidine

- Lamivudine, 3TC : 2',3'-didésoxy-3'-thiacytidine
- Zalcitabine, DDC : 2',3'-didésoxycytidine

Les analogues de l'inosine

- Didanosine, DDI: 2', 3'-didésoxyinosine

Les analogues de l'adénine (analogue carboxylique de nucléoside)

- Abacavir, ABC.

6.1.2- Mécanisme d'action :

Les Inhibiteurs Nucléosidiques de la transcriptase inverse exercent une compétition avec les nucléosides naturels sur la transcriptase inverse et bloquent l'élongation de l'ADN viral (terminaison de chaîne). Ils sont actifs sur le VIH-1 et sur le VIH-2. Les Inhibiteurs Nucléosidiques ont en commun de devoir être triphosphorylés en position 5' par des enzymes cellulaires actifs. La connaissance de ces étapes de phosphorylation revêt une importance clinique. [28]

Ces étapes de phosphorylation sont valables d'une molécule à l'autre et dépendent également de l'état d'activation cellulaire: ainsi la triphosphorylation de la Zidovudine (AZT) est plus efficacement opérée dans les cellules mononuclées activées, et celle de la Zalcitabine (DDC) et de la Didanosine (DDI), dans les cellules au repos.

En outre l'AZT et la d4T (stavudine) (ces deux inhibiteurs étant des analogues de la thymidine) entrent en compétition pour la phosphorylation initiale par la thymidine kinase cellulaire, ce qui explique leur effet antagoniste in vitro, effet confirmé in vivo par un essai d'association de ces deux molécules. Il a été suggéré qu'un traitement antérieur par l'AZT pouvait réduire les capacités de

phosphorylation de la d4T prescrite en relais, même si ce point reste débattu. De même, il existe une compétition pour la phosphorylation entre la DDCet 3TC (Lamivudine) < tous deux analogues de la cytidine > et cette association n'est pas recommandée. Par ailleurs, il a été montré que la demi-vie intracellulaire de la forme active de la DDI, la DDATP, est très longue (8h à 40h), ce qui autorise, au vu de résultats cliniques favorables, sa prescription en une prise quotidienne. [29]

6.1.3 – Monographie [30]

La Zidovudine

DCI : Zidovudine, AZT

Famille : Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse : INTI

Spécialité : Retrovir® (Lab.GLAXO WELLCOME)

Générique de marque : Aviro-Z (Lab.)

Formes galéniques : Gélules à 100 mg, 250 mg, Comprimés à 300 mg, Solution buvable à 100 mg/10ml. Dispensation en ville et à l'hôpital.

Indications:

Infection à VIH de l'adulte et de l'enfant, toujours en association.

Traitement préventif de la transmission materno- foétale du VIH.

Posologie recommandée:

Chez l'adulte : 500 mg/jour en 2 prises

600 mg/jour en 2 prises

Chez l'enfant > 3 mois : 180 mg/m² 4 fois par jour.

Chez la femme enceinte: 500 mg/jour (après 14 semaines de grossesse)

Pendant travail et accouchement : 2 mg/kg pendant 1 heure puis,
1 mg/kg/h jusqu'au clampage du cordon.

Administration indifféremment avant, pendant ou après les repas.

Effets secondaires:

Troubles hématologiques de type anémie, leucopénie, neutropénie, surtout à un stade avancé de la maladie, possible pancréatite.

Remarque : la macrocytose est fréquente et non corrélée, à une intolérance hématologique. Elle traduit l'observance du traitement et ne justifie pas de supplémentation en folates.

Troubles digestifs : nausées, vomissements, anorexie, douleurs abdominales.

Surtout vu à un stade précoce de la maladie.

Céphalées, fièvre, paresthésie, asthénie, insomnie, malaises.

Myalgies, myopathie.

Troubles de pigmentation des ongles, de la peau, de la muqueuse buccale.

Neurotoxicité périphérique.

Après un traitement prolongé par cet antirétroviral, des mitochondriopathies sont parfois observées dont la symptomatologie est très variée : asthénie, perte de poids, troubles digestifs, hépatite, pancréatite, neuropathie, dyspnée d'effort ou autres. Elles peuvent s'accompagner d'hyperlactatémie artérielle.

A l'extrême, une acidose lactique avec défaillance multiviscérale peut survenir, pouvant entraîner le décès du patient.

Ces manifestations sont plus fréquentes en cas d'hépatite virale chronique ou d'alcoolisme associé.

Contre indications:

Antécédents d'allergie à l'AZT,

Hémoglobine < 7,5 g/100ml ou PNN < 750/mm³

Nouveau-né ayant une hyperbilirubinémie ou des transaminases > 5 X N

Interactions médicamenteuses

Association déconseillée (antagonisme) :

Avec la *stavudine*

Avec la *ribavirine*

Pansements intestinaux : Prise à distance des antirétroviraux car risque de malabsorption de ces derniers.

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

La Stavudine

DCI : Stavudine - d4T

Famille : Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse : INTI

Spécialité : Zerit® (Lab. BRISTOL MYERS SQUIBB)

Générique de marque : Avostav (Labo.)

Formes galéniques : gélules à 15 mg, à 20 mg, à 30 mg, à 40 mg.

Poudre pour solution orale à 1 mg/ml, flacon de 200 ml (arôme cerise).

Conservation : Après reconstitution, conserver la solution buvable au réfrigérateur

Dispensation mixte, à l'hôpital et en ville.

Indication:

Infection à VIH de l'adulte et de l'enfant de plus de 3 mois, toujours en association.

Posologie recommandée:

Chez l'adulte :

Poids 60 kgs : 80 mg/jour en 2 prises, soit 1 gél. à 40 mg matin et soir

Poids < 60 kgs : 60 mg/jour en 2 prises, soit 1 gél. à 30 mg matin et soir

Chez l'enfant > 3 mois

Poids < 30 kgs : 2 mg/kg/jour en 2 prises toutes les 12 heures

Poids 30 kgs : cf. posologie adulte

Administration de préférence à jeun soit 1 heure avant le repas, sinon, possibilité de prise au cours d'un repas léger.

Effets secondaires:

Neuropathie périphérique dose-dépendante (15-20 %) (cf. adaptation posologique)

Pancréatite (2-3 %)

Augmentation des transaminases (10 %)

Neutropénie et thrombopénie (5 et 3 %)

Amylasémie (25 %)

Après un traitement prolongé par cet antirétroviral, des mitochondropathies sont parfois observées dont la symptomatologie est très variée : asthénie, perte de poids, troubles digestifs, hépatite, pancréatite, neuropathie, dyspnée d'effort ou

autres. Elles peuvent s'accompagner d'hyperlactatémie artérielle. A l'extrême, une acidose lactique avec défaillance multiviscérale peut survenir, pouvant entraîner le décès du patient.

Ces manifestations sont plus fréquentes en cas d'hépatite virale chronique ou d'alcoolisme associé.

Contre indications:

Allergie au Zérit ou à l'un des excipients.

Avec la Zidovudine AZT : la zidovudine pourrait inhiber la phosphorylation intracellulaire de la stavudine.

Avec la Doxorubicine : la doxorubicine inhibe l'action intracellulaire de la stavudine.

Association déconseillée

Avec la Zalcitabine augmentation des risques de neuropathie périphérique.

Pansements intestinaux: Prise à distance des antirétroviraux car risque de malabsorption de ces derniers.

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

La Lamivudine

DCI : Lamivudine, 3TC

Famille : Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse : INTI

Spécialité : Epivir® (Labo.GLAXO WELLCOME)

Générique de marque : Avolam (

Formes galéniques : Caps pelliculés à 150 mg ; Solution buvable à 10 mg/ml (arôme fraise et banane)

Dispensation en ville et à l'hôpital

Indication:

Infection à VIH de l'adulte et de l'enfant, toujours en association.

Posologie recommandée

Adulte : 300 mg/jour en 2 prises, soit 1 cp à 150 mg matin et soir ou 15ml X2/j, 1 c à soupe de solution buvable matin et soir

Enfant 3 mois - 12 ans : 8mg/kg en 2 prises soit 4 mg/kg matin et soir (< 300 mg/jour)

Enfant de moins de 3 mois : pas d'AMM

Modalités de prise

Administration indifféremment avant, pendant ou après les repas.

Effets secondaires:

La lamivudine est, en général, bien tolérée, toutefois on note les symptômes cliniques suivant: Céphalées, fièvre, malaise, fatigue, alopecie, neuropathie périphérique, pancréatite, nausées, vomissements, douleurs ou crampes abdominales et aussi l'insomnie et la toux.

Les symptômes biologiques : neutropénie et anémie (surtout si association à l'AZT).

Après un traitement prolongé par cet antirétroviral, des mitochondriopathies sont parfois observées dont la symptomatologie est très variée: asthénie, perte de poids, troubles digestifs, hépatite, 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. Ces manifestations sont plus fréquentes en cas d'hépatite virale chronique ou d'alcoolisme associé.

Contre indications:

Allergie connue à l'un des constituants.

Interactions médicamenteuses

Association déconseillée:

Avec la Zalcitabine: (augmentation des risques de neuropathie périphérique)

Avec *Ganciclovir* et *Foscarnet*

Résistances croisées

Des résistances croisées peuvent apparaître avec les autres analogues nucléosidiques de la transcriptase inverse, notamment après l'utilisation d'Epivir (3TC) et le Rétrovir (AZT) (si des mutations aux deux antirétroviraux sont associées).

La Didanosine

DCI : didanosine, ddl

Famille : inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse : INTI

Spécialité : Videx® (Labo.BRISTOL MYERS SQUIBB)

Formes galéniques : comprimés à 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg.

Poudre pour suspension buvable 2 et 4 g par sachet.

Arôme : mandarine - orange

Dispensation mixte en ville et à l'hôpital.

Indication :

Infection à VIH de l'adulte et de l'enfant de plus de 6 mois, toujours en association (jamais avec la C)

Posologie recommandée:

Chez l'adulte :

Poids : 60 kgs : 400 mg/j en 2 prises, soit 2 caps à 100 mg matin et soir.

ou 400 mg/j en une prise soit 2 cp à 200 mg ou 2 caps à 150 mg et 1 cp à 100 mg ou 4 caps à 100 mg .

Poids < 60 kgs : 250 mg/j en 2 prises, soit 1 cp à 100 mg et à 25 mg matin.

et soir ou 250 mg en une prise/j, soit 1 cp à 150 mg et un cp à 100 mg ou 1 cp à 200 mg et 1 cp à 50mg.

Chez l'enfant > 6 mois : 200 mg/m²/j en 2 prises.

Modalité de prise :

Administration à jeun: au moins ½ heure avant le repas (ou 2 heures après).

Toujours au moins 2 comprimés par prise (pour avoir la dose d'anti-acide neutralisant le PH gastrique et éviter ainsi la dégradation du ddl en milieu acide).

Les comprimés doivent être mâchés, croqués dispersés dans un grand verre d'eau ou de jus de pomme.

Enfant > 1 an : 2 caps lors de chaque administration.

Enfant < 1 an : 1 cp lors de chaque administration dans au moins 15 ml d'eau.

Effets secondaires:

Pancréatite, neuropathie périphérique, Diarrhée, douleurs abdominales, nausées, vomissements.

Hyper uricémie - Altération de la fonction hépatique

Rarement : Leucopénie, anémie, thrombopénie, céphalées, confusion, crises convulsives, acidose lactique, insuffisance hépatique.

Contre indications: Allergie connue à l'un des constituants.

Association avec la ddC

Interactions médicamenteuses

Association contre indiquée: ddC

Pansements intestinaux : Prise à distance des antirétroviraux car risque de malabsorption de ces derniers.

Résistances croisées

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

L'Abacavir

DCI: Abacavir

Famille: inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse : INTI

Spécialité: Ziagen® (Labo.GLAXO WELLCOME)

Formes galéniques : caps à 300 mg, solution buvable à 20 mg/ml.

Dispensation hospitalière

Indication :

Infection à VIH, de l'adulte et l'adolescent toujours en association.

Posologie recommandée:

Adulte : 600mg/jour, soit 1 cp à 300 mg matin et soir

Adolescent de plus de 12 ans : 16 mg/Kg/jour en 2 prises.

Effets secondaires :

Réaction allergique associant, non systématiquement, éruption cutanée (70 %) + fièvre (80 %) + vomissements + diarrhées (50 %) + malaises (40 %), arthralgies, myalgies, manifestations respiratoires (dyspnée, toux).

L'association éruption cutanée + fièvre est fréquente (97 %).

Troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales.

Céphalées.

Asthénie.

Contre indications:

Allergie connue à l'un des constituants et réaction antérieure d'hypersensibilité au Ziagen.

Insuffisance hépatique sévère.

Le Ziagen est déconseillé en cas de :

Grossesse ou allaitement.

Insuffisance hépatique modérée.

Insuffisance rénale terminale.

Interactions médicamenteuses:

Médicaments susceptibles de diminuer les taux plasmatiques du Ziagen :
Phénytoïne, phénobarbital, Rifampicine.

Pansements intestinaux : prise à distance des antirétroviraux car risque de malabsorption de ces derniers.

Des résistances croisées peuvent apparaître avec les autres analogues nucléosidiques de la transcriptase inverse, notamment après l'utilisation d'Epivir (3TC) et le Rétrovir (AZT) (si des mutations aux deux antirétroviraux sont associées).

Emtricitabine

DCI : Emtricitabine, FTC

Famille : Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse : INTI

Spécialité : Corvacil* (Labo. Triangle Phamaceuticals, now: Gilead)

Formes galéniques : Caps pelliculés à 200 mg

Dispensation en ville et à l'hôpital

Indications:

Infection à VIH de l'adulte, toujours en association.

Effets secondaires:

Rares ; les plus connus sont les maux de tête, les nausées et les douleurs abdominales.

Tenofovir

DCI : Tenofovir, TDF

Famille : Inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse : INTI

Spécialité : VIREAD* (Labo.GILEAD)

Formes galéniques : Comprimés à 300 mg

Dispensation en ville et à l'Hôpital.

Indication :

Traitement de l'infection à VIH en association

Posologie :

300mg à prendre au milieu des repas.

Effets secondaires :

Bien toléré, rarement une augmentation des enzymes du foie et une possible leucopénie.

6. 2- Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse

6.2.1 Mécanisme d'action [31]

Ils agissent sur le site allostérique de la transcriptase inverse; ils modifient la configuration du site actif et le rendent inapte à remplir sa fonction de polymérase, ce qui arrête la formation de l'ADN proviral. Ces molécules sont actives uniquement sur la transcriptase inverse du VIH1.

6.2.2 Structures chimiques (voir annexes)

6.2.3 Monographie [30]

L'Efavirenz

DCI : Efavirenz

Famille : inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse : INNTI

Spécialité : Sustiva® (Labo.DU PONT PHARMA)

Stocrin® (Labo.)

Formes galéniques : Gélules à 50 mg, 100 mg et 200 mg

Dispensation hospitalière

Indication:

Infection à VIH 1 chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant de 3 à 17 ans (si > 13 kg), en association avec d'autres antirétroviraux.

Posologie recommandée:

Chez l'adulte 600 mg/j en 1 prise au coucher, soit 3 gélules à 200 mg.

Chez l'enfant	
Poids corporel Kg	Sustiva Dose mg
13 à 15	200
15 à 20	250
20 à 25	300
25 à 32,5	350
32,5 à 40	400
40	600

Administration indifféremment à jeun ou avec de la nourriture.

Ne pas administrer avec du jus de pamplemousse.

Effets secondaires:

Éruption cutanée (15/20 %) bénigne à modérée cédant généralement avec la poursuite du traitement Syndrome de Stevens Johnson possible (0,14 %).

Troubles neurologiques : vertiges, insomnie, trouble de l'attention, somnolence, troubles de la concentration.

Troubles psychologiques assez fréquents : modification des rêves, épisodes psychotiques, dépression aiguë, idées suicidaires (rares).

Troubles digestifs : nausée, diarrhée, douleur abdominale.

Troubles biologiques : augmentation du cholestérol, des triglycérides et des transaminases chez les patients ayant des antécédents d'hépatite C ou B.

Contre indications:

Grossesse: sauf en cas de nécessité absolue, Efavirenz ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse. La prise est déconseillée (en l'absence de données cliniques).

Allergie connue à l'un des composants du médicament.

Insuffisance hépatique, insuffisance rénale sévère.

Allaitement.

Association avec terfénaire, astémisol, cisapride, midazolam, triazolam.

Pansements intestinaux : Prise à distance des antirétroviraux car risque de malabsorption de ces derniers.

Interactions médicamenteuses:

L'Efavirenz est un inducteur du cytochrome P450 (CYP3A4)

Associations contre-indiquées:

Anti-histaminiques	Gastroentérologie	Psychotropes
Astémizole	Cisapride	Midazolam
Terfénadine		Triazolam

Pansements intestinaux : prise à distance des antirétroviraux car risque de malabsorption de ces derniers.

Résistances

Des résistances croisées entre les analogues non-nucléosidiques de la transcriptase inverse sont quasi systématiques, entre Rescriptor, Viramune, Sustiva.

La Névirapine

DCI : Névirapine

Famille : Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse : INNTI

Spécialité : Viramune® (Labo. BOEHRINGER INGELHEIR)

Générique : Névipan

Formes galéniques : Comprimés à 200 mg

Suspension buvable (50mg/5ml)

Flacon de 240 ml muni d'une pipette graduée (5 ml)

Dispensation hospitalière

Indications:

Infection à VIH de l'adulte et adolescent de plus de 16 ans, et de l'enfant de plus de 2 mois, toujours en association.

Posologie recommandée:

Adulte :

1 comprimé à 200 mg/jour pendant 14 jours (phase initiale) puis 400 mg/jour soit, 1 comprimé à 200 mg matin et soir ou 2 comprimés en une prise (prise unique non encore validée).

20 ml (200 mg) /jour durant les 14 premiers jours, puis 20 ml (200 mg) 2 X/jour.

<u>Enfants</u>	2 mois à < 8 ans	8 à 16 ans	> 16 ans
----------------	------------------	------------	----------

Posologie journalière initiale (pendant les 14 premiers jours)	4mg/kg 1 fois par jour	4mg/kg 1 fois par jour	20 ml (200 mg) 1 fois par jour
--	---------------------------	---------------------------	-----------------------------------

Les produits doivent être utilisés dans les 2 mois suivant l'ouverture du flacon.

Administration possible au moment des repas

Effets secondaires:

Éruption cutanée : 16% dans les 6 premières semaines de type érythémateuses, maculopapuleuses ou urticariennes, localisées habituellement au tronc, à la face et aux membres ou généralisées.

Association possible à de la fièvre, des phlyctènes, des lésions buccales, une conjonctivite, un oedème de Quincke. Possible syndrome de Stevens Johnson ou de Lyell (0,2 %).

Hépatites : Des hépatites biologiques peuvent apparaître dans les deux premiers mois. Elles sont le plus souvent de type cytolytique, et parfois graves. Des hépatites fulminantes ont été décrites. Elles sont souvent associées à des manifestations d'hypersensibilité.

Troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales.

Troubles généraux : fièvre, céphalée et somnolence.

Biologiques : anomalies des paramètres fonctionnels hépatiques, dans les 6 premiers mois.

Contre indication:

- Allergie connue à l'un des constituants
- Insuffisance rénale ou hépatique
- Association avec *kétoconazole* et *rifampicine* (sauf si nécessité).

Interactions médicamenteuses

Association contre-indiquée:

Avec le *kétoconazole*, le *rifampicine*, sauf si nécessité absolue.

Pansements intestinaux : prise à distance des antirétroviraux car risque de malabsorption de ces derniers.

Des résistances croisées entre les analogues non nucléosidiques de la transcriptase inverse sont quasi systématiques, entre Rescriptor, Viramune, Sustiva.

La Delaviridine

DCI : Delaviridine

Famille : inhibiteur non nucléotidique de la transcriptase inverse : INNTI

Spécialité : Rescriptor® (Labo.Park Davis)

Formes galéniques : comprimés pelliculés à 100 mg

Indication:

Infection à VIH chez l'adulte, toujours en association, pour des patients ayant un déficit immunitaire évolutif ou un stade avancé.

Posologie recommandée:

Adulte (16 ans) : 1 200 mg/j en 3 prises, soit 4 comprimés à 100 mg matin, midi et soir.

Administration indifféremment avant, pendant ou après les repas.

Possibilité de prendre les comprimés tels quels ou de les disperser dans un demi verre de liquide (eau, jus de fruit, boisson non alcoolisée). Laisser reposer quelques minutes, remuer et absorber.

Contre indications:

Hypersensibilité sévère à l'un des composants du médicament.

Coadministration avec des médicaments métabolisés par le CYP3A : *terfénaire astémisol, cisapride, amiodarone, quinidine, triazolam, alprazolam, midazolam*, dérivés de l'ergot de seigle : *ergotamine, dihydroergotamine*.

Grossesse et allaitement.

Effets secondaires:

Éruption cutanée (urticaire, éruption maculopapuleuse) (15 %). Nécessité d'arrêt de traitement dans moins de 1 %.

Nausées, diarrhées, vomissement.

Asthénie, céphalées, anorexie, fièvre.

Neutropénie, augmentation des gammaGT, augmentation des ALAT et ASAT.

Interactions médicamenteuses:

Médicaments métabolisés par le CYP3A avec risque d'arythmie cardiaque : *terfénaire, astémisol, cisapride, Amiodarone, quinidine*.

Médicaments métabolisés par le CYP3A avec risque de sédation prolongée ou de dépression respiratoire : *triazolam, alprazolam, midazolam*.

Médicaments métabolisés par le CYP3A avec risque d'ergotisme : dérivés de l'ergot de seigle : *ergotamine*, *diHydroergotamine*.

Pansements intestinaux : Prise à distance des antirétroviraux car risque de malabsorption de ces derniers.

Des résistances croisées entre les analogues non nucléosidiques de la transcriptase inverse sont quasi systématiques, entre delaviridine, nevirapine et efavirenz.

6.3 - Les inhibiteurs de la protéase

6.3.1 - Mécanisme d'action :

Les inhibiteurs de la protéase sont le produit d'une modélisation rationnelle fondée sur la connaissance de la structure tridimensionnelle de la protéase du VIH et de ses sites de clivage [31,32].

Il s'agit des molécules peptidomimétique se fixant au site de liaison du substrat à l'enzyme, ce qui empêche le clivage des précurseurs protéiques p55-Gag et p160-Gag-Pol ; Il en résulte la libération des particules virales défectueuses et non infectieuses. De plus, les antiprotéases semblent avoir un effet inhibiteur de l'apoptose lymphocytaire, ce qui pourrait limiter, par un effet propre, la diminution du nombre des lymphocytes CD4 circulants. [33]

6.3.2 - Structures chimiques (voir annexes)

6.3.3 - Monographie [30]

Le Ritonavir

DCI : Ritonavir

Famille : Inhibiteur de la protéase virale : IP

Spécialité : Norvir® (Labo. ABBOTT)

Formes galéniques : Capsules molles à 100 mg

Solution buvable à 80 mg/ml.

Solution buvable à conserver à température ambiante entre 20 et 27 °C et à utiliser dans un délai de 30 jours suivant l'ouverture du flacon. Bien agiter avant emploi.

Eviter l'exposition à une chaleur excessive.

Capsule molle : réfrigérateur ou < 30 jours à température ambiante.

Dispensation hospitalière.

Indication:

Infection à VIH de l'adulte et l'enfant de plus de 2 ans, toujours en association.

Posologie recommandée :

Augmentation progressive des doses :

Adulte	Capsules : J1 et J2 : 300 mg x 2/jour, J3 à J6 : 400 mg x 2/jour, J7 à J14 : 500 mg x 2/jour, puis 600 mg x 2/jour, soit 6 capsules à 100 mg matin et soir.	Solution : J1 et J2 : 3,75ml x2/jour, J3 à J6 : 5ml x 2/jour, J7 à J14 : 6,25 ml X 2/jour, puis 7,5 ml x 2/jour.	Association avec Invirase ou <u>BOOSTING</u> J1 et J2 : 200 mg X 2 J3 et J4 : 300 mg X 2/jour, J5 : 400 mg X 2/jour,
Enfant	700 mg/m ² /jour en 2 prises, soit 350 mg/m ² X2/jour (< 600 mg/j). Commencer à 250 mg/m ² X2/jour et augmenter de 50 mg tous les 2-3 jours		

Interaction médicamenteuse:

Le ritonavir potentialise les concentrations de l'indinavir, ce qui permet une élévation des doses de l'indinavir pour un nombre minimal de comprimé d'ou l'effet BOOST.

Administration au cours d'un vrai repas : idem pour les associations ritonavir/ invirase ou ritonavir/ crixivan.

Prise possible de la solution buvable avec du chocolat au lait (atténue l'amertume).

Effets secondaires:

Nausées (45 %) et Diarrhées (45 %), vomissements (20 %), douleurs abdominales (10 %), altération du goût (10 %).

Paresthésie péri-buccales (25 %), Neuropathie périphérique (15 %).

Céphalées (15 %).

Asthénie (25 %).

Vasodilatation (fréquentes).

Hypersensibilité (rares).

Augmentation des gammas GT, transaminases, augmentation des TG, du cholestérol, leucopénie (15 %).

Chez les patients hémophiles : saignements accrus.

Lypodystrophie et troubles métaboliques (intolérance au glucose, diabète, hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie).

Contre indications:

Allergie connue à l'un des constituants,

Insuffisance hépatique sévère.

Pansements intestinaux : Prise à distance des antirétroviraux car risque de malabsorption de ces derniers.

Un risque de résistance croisée avec les inhibiteurs de protéase peut survenir.

L'Indinavir

DCI : indinavir

Famille : inhibiteur de la protéase virale : IP

Spécialité : (Labo.MERCK SHARP & DOHME)

Formes galéniques : gélules blanches opaques à 200 mg, 400 mg.

À conserver dans le conditionnement d'origine car sensible à l'humidité.
Les gélules peuvent être conservées 1 semaine hors de leur flacon d'origine.

Dispensation en ville et à l'hôpital

Indications:

Infection à VIH de l'adulte, toujours en association.

Posologie recommandée

2 400 mg/jour en 3 prises de 800 mg, soit 2 gélules à 400 mg matin, midi et soir.

Administration à jeun : 1 heure avant ou 2 heures après les repas

Administration possible avec un repas léger, pauvre en lipides (*pour le petit déjeuner : tartine + confiture + jus de pomme, café sucré ou céréales + lait écrémé ou ½ écrémé*)

Boire 1,5 l par 24 heures afin de limiter le risque de lithiase rénale (dont 0,5 l dans l'heure qui suit la prise).

Les eaux plates embouteillées ou non, peuvent être consommées sans réserve. En revanche, certaines eaux gazeuses fortement bicarbonatées sont déconseillées. Préférer alors des eaux telles que Perrier ou San Pellegrino qui peuvent être bues sans restriction.

Effets secondaires:

Lithiase des voies urinaires (4 %) et rares cas d'insuffisance rénale ou de néphrite interstitielle.

Nausées (33 %), diarrhée (25 %), vomissements (15 %), douleurs abdominales (15 %).

Hyperbilirémie non conjugué isolée, augmentation du VGM, augmentation des transaminases, anémie hémolytique aigue (rarement).

Chez les patients hémophiles : saignements accrus.

Lypodystrophie et troubles métaboliques (intolérance au glucose, diabète, hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie).

Contre indications:

Allergie connue à l'un des composants du médicament.

Insuffisance hépatique sévère (TP < 50%).

Utilisation prudente en cas d'insuffisance rénale ou d'insuffisance hépatique, ou en cas de grossesse (notamment en fin de grossesse, risque d'hyperbilirubinémie non conjuguée et risques intercurrents chez le fœtus et le nouveau-né).

Interactions médicamenteuses:

L'indinavir est un inhibiteur du cytochrome P450 CYP3A4.

Associations contre-indiquées : métabolisation par le CYP3A4

Anti-histaminiques	Gastro-entérologie	Anti-tuberculeux	rifampicine
astémizole terfénaire	cisapride	rifampicine	alprazolam triazolam midazolam

Association déconseillée : Itraconazole, risque d'augmentation des concentrations de l'indinavir.

Un risque de résistance croisée avec les inhibiteurs de protéase peut survenir.

Le Saquinavir

DCI : saquinavir

Famille : inhibiteur de la protéase virale : IP

Spécialité : Invirase* (Labo.ROCHE)

Formes galéniques : gélules à 200 mg.

Dispensation à l'hôpital et en ville

Indications:

Infection à VIH, toujours en association, chez l'adulte et l'adolescent de plus de 16 ans.

Posologie recommandée:

1 800 mg/jour en 3 prises de 600 mg, soit 3 gélules à 200 mg matin, midi et soir.

L'invirase est maintenant préférentiellement prescrite en association avec le Norvir.

En ce cas, la posologie recommandée est la suivante :

Invirase : 800 mg/j en 2 prises de 400 mg soit 2 gélules à 200 mg matin et soir.

Ritonavir 100 : 800 mg/j en 2 prises de 400 mg, soit 4 capsules à 100 mg matin et soir.

Administration dans les 2 heures qui suivent le repas.

Prise possible avec du jus de pamplemousse.

Effets secondaires:

L'Invirase est, en général, bien toléré.

Troubles digestifs à type de diarrhées (17 %), nausées (8 %), gêne et douleurs abdominales (7 %).

Ulcération de la muqueuse buccale (6 %).

Chez les patients hémophiles : saignements accrus.

Lipodystrophie et troubles métaboliques (intolérance au glucose, diabète, hypertriglycémie, hypercholestérolémie).

Contre-indications :

Allergie connue à l'un des constituants.

Terféntine, astémizole, cisapride, rifatutine.

Interaction médicamenteuse

L'Invirase n'agit pas sur le cytochrome P450 CYP3A4.

Associations contre indiquées:

Avec terféntine, astémizole, cisapride, rifatutine.

Résistance :

Un risque de résistance croisée avec les inhibiteurs de protéase peut survenir.

Le Nelfinavir

DCI : nelfinavir

Famille : inhibiteur de la protéase virale : IP

Spécialité : (Labo. ROCHE)

Formes galéniques : Comprimés à 250 mg

Poudre orale à 50 mg/g

Dispensation en ville et à l'hôpital

Indication:

Infection à VIH de l'adulte et de l'enfant de plus de 2 ans, toujours en association.

Posologie recommandée:

Chez l'adulte et l'adolescent > 13 ans :

2 250 mg/jour en 3 prises, soit 3 cps à 250 mg matin, midi et soir
ou 2 500 mg/j en 2 prises, soit 5 cp à 250 mg matin et soir (en cours d'évaluation).

Chez l'enfant de 2 à 13 ans : 75-90 mg/kg/j en 3 prises, soit 25 à 30 mg/Kg matin, midi et soir.

Administration au milieu des repas (ceci augmente de 50 % la concentration du produit dans le sang)

Pour la poudre orale : ne pas ajouter d'eau dans le flacon.

Prélever le nombre de cuillères-mesure nécessaire puis mélanger à de l'eau, du lait, un supplément diététique ou du flan.

Effets secondaires:

Diarrhée (25 %).

Nausées (5 %), flatulences, éruptions cutanées (3 %).

Neutropénie (5 %), augmentation des CPK (4 %), augmentation des transaminases (2 %).

Chez les patients hémophiles : saignements accrus.

Lipodystrophie et troubles métaboliques (intolérance au glucose, diabète, hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie).

Contre indication:

Allergie connue à l'un des constituants.

Terfénadine, astémizole, cisapride, amiodarone, quinidine, rifampicine, dérivés de l'ergot de seigle comme ergotamine ou dihydroergotamine, triazolam et mydazolam : peuvent réduire les concentrations de nelfinavir.

L'utilisation du viracept au cours de la grossesse est déconseillée sauf si nécessité.

Précaution d'emploi:

Insuffisance rénale et hépatique.

Diabète, hyperglycémie.

Patients hémophiles.

La poudre orale de nelfinavir contient de l'aspartame, donc son administration est déconseillée aux personnes présentant une phénylcétonurie.

Interactions médicamenteuses:

Le nelfinavir est un inducteur et un inhibiteur de certains sous-types du cytochrome P450 CYP3A.

Associations contre-indiquées : métabolisation par le CYP3A4

Anti-histaminiques	Gastro-entérologie	Anti-arythmiques	Dérivés de l'Ergot de seigle	Antibiotiques	Psychotropes
Astémizole Terfénadine	cisapride	amiodarone quinidine	Ergotamine Dihydroergotamine	Rifampicine	triazolam midazolam

Pansements intestinaux : Prise à distance des antirétroviraux car risque de malabsorption de ces derniers.

Un risque de résistance croisée avec les inhibiteurs de protéase peut survenir.

L'Amprénavir

DCI : Amprénavir

Famille : inhibiteur de la protéase virale : IP

(Labo.Glaxo-Wellcome)

Formes galéniques : capsules molles à 50 mg et 150 mg, solution buvable.

Indications:

Infection à VIH chez l'adulte et l'enfant de plus de 4 ans, toujours en association, après échec ou intolérance aux inhibiteurs de protéases disponibles.

Posologie recommandée:

Adulte et adolescents de plus de 13 ans et de plus de 50 kg .

Capsules molles : 2 400 mg/j en 2 prises, soit 8 capsules à 150 mg matin et soir.

Enfant à partir de 4 ans et de moins de 13 ans ou patient de moins de 50kg.

Capsules molles : 40 mg/kg/j, en 2 prises, soit 20 mg/kg matin et soir sans excéder la dose maximale de 2400 mg/j.

Solution buvable : 45 mg (3ml)/kg/j, en 2 prises, soit 22,5 mg (1,5 ml)/kg matin et soir sans excéder la dose maximale de 2 800 mg/j.

Les posologies d'agénérase capsule et solution buvable ne sont pas superposables.

Enfant de moins de 4 ans : efficacité et tolérance non encore établies.

Administration indifféremment par rapport aux repas.

En cas d'insuffisance hépatique, adaptation posologique envisageable sur la base de dosage plasmatique.

Pas d'adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale.

Pas d'équivalence de posologie d'agénérase capsule et solution buvable.

Contre indication:

Hypersensibilité connue à la molécule ou à l'un de ses excipients.

Effets secondaires:

Troubles gastro-intestinaux : nausée, diarrhée, flatulence, vomissement.

Eruption cutanée, érythémateux ou maculopapulaire, avec ou sans prurit, apparaissent au cours de la deuxième semaine de traitement, en général modérée. Dans 3 % des cas, éruption sévère nécessitant l'arrêt du traitement.

Possibilité de syndrome de Stevens Johnson. Arrêt d'agénérase en cas d'éruption grave ou d'éruption d'intensité légère ou modérée accompagnée de signes systémiques ou muqueux.

Paresthésie buccale ou péri-buccale.

Événements possibles de troubles de la répartition des graisses (lipodystrophie) et de troubles métaboliques (intolérance au glucose, diabète et hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie).

Augmentation des saignements spontanés chez les patients hémophiles.

Anomalies biologiques rares : élévation des transaminases, hypertriglycéridémie, hyperamylasémie, hyperbilirubinémie.

Interactions médicamenteuses:

Anti-histaminiques	Gastro-entérologie	Dérivés de l'ergot de seigle	Antibiotiques	Psychotropes	Cardiologie
astémizole terfénadine	cisapride pimozide	Ergotamine Dihydroergotamine	Rifampicine	triazolam midazolam flurazepam	bépridil

Un risque de résistance croisée avec les inhibiteurs de protéase peut survenir.

Lopinavir, Ritonavir

DCI : Lopinavir + Ritonavir

Famille : inhibiteur de la protéase virale : IP

(Labo.Abbott)

Formes galéniques : capsules molles à 133,3 mg/33,3 mg de lopinavir et ritonavir.

Indications:

Avec CD4 < 200, CV > 10 000 et échec ou intolérance d'IP.

Posologie recommandée

Adulte et adolescent > 15 ans : lopinavir/ritonavir : 800 mg / 200 mg par jour, soit 3 capsules matin et soir.

À prendre de préférence en cours d'un repas

Réaliser un ECG avant l'instauration du traitement en raison d'une cardiotoxicité observée chez l'animal.

Pas de données concernant la pharmacocinétique en cas d'insuffisance hépatique ou rénale. Il est peu probable qu'il soit éliminé par dialyse rénale.

En cas d'intolérance au fructose, n'administrer l'ABT 378/r que si réellement nécessaire car les capsules molles contiennent du sorbitol.

Prévenir les hémophiles du risque de saignement.

Effets secondaires:

Troubles digestifs : diarrhée, nausées, douleurs abdominales, dyspepsie, vomissements. Signes généraux : asthénie, céphalées.

Troubles cutanée-muqueux : éruptions cutanées, sécheresse de bouche.

Troubles biologiques : élévation possible des enzymes hépatiques, des triglycérides et du cholestérol, de l'amylase et de la lipase.

En cas d'hémophilie, risque d'augmentation de nombre d'épisodes de risques hémorragiques.

Lipodystrophie et troubles métaboliques (intolérance au glucose, diabète, hypertriglycémie, hypercholestérolémie).

Risque de sensibilisation en raison de la présence d'huile de ricin dans la capsule molle.

Risque de l'apparition ou d'aggravation d'un diabète sucré chez certains patients.

Atteintes musculaires à type de myalgies, myosite, rarement rhabdomyolyses (surveillance des CPK)

Risques de somnolence pouvant affecter l'aptitude à conduire des véhicules.

Contre-indications:

Allergie à l'un des constituants

Grossesse et allaitement.

Occlusion intestinale car présence d'huile de ricin.

Interactions médicamenteuses:

Antihistaminiques : astémizole, terféndine.

Sédatifs / Hypnotiques : midazolam, triazolam.

Antiémétiques / Antidiarrhéiques : cisapride.

Neuroleptiques : primozide.

Hypocholestérolémiantes de type statines : la simvastatine, la cerivastatine, l'atorvastatine et la lovastatine

Antimigraineux : dérivés de l'ergot de seigle : ergotamine, dihydroergotamine.

Pansements intestinaux : Prise à distance des antirétroviraux car risque de malabsorption de ces derniers.

Un risque de résistance croisée avec les inhibiteurs de protéase peut survenir.

Possibilité théorique de sensibilité à l'ABT 378/r de souches préalablement résistantes à d'autres inhibiteurs de protéase.

Atazanavir

DCI : Atazanavir AZV

Famille : inhibiteur de la protéase virale : IP

Spécialité : (Laboratoire : Bristol-Meyers SQUIB)

Formes galéniques : capsules à 200 mg

Indications:

Infection à VIH chez l'adulte toujours en association, après échec ou intolérance aux inhibiteurs de protéases disponibles.

Posologie recommandée:

400mg avec un repas si c'est possible.

Effets secondaires:

Augmentation relativement fréquente de la bilirubine

Diarrhées dans 30% des cas

Nausées, vomissements, maux de tête, et douleurs abdominaux

Tripanavir

DCI : Tripanavir

Famille : inhibiteur non peptidique de la protéase virale : INPP

Spécialité : (Labo.: BOEHRINGER-JORGELHEM)

Formes galéniques : Comp à 500 mg

Indications:

Infection à VIH chez l'adulte toujours en association avec 200mg de Ritonavir.

Effets secondaires :

Diarrhées, vomissements, maux de tête, douleurs abdominales.

Rarement de la fatigue, de l'élévation des transaminases et des vertiges.

6.4 - Inhibiteurs de la fusion

Enfuvirtide

C'est le prototype d'un nouveau type de drogue : les inhibiteurs d'entrée. Il est bien toléré, mais son administration est uniquement par injection. Il sera important dans le futur pour les thérapies de récupération.

DCI : Enfuvirtide, T- 20

Famille : inhibiteur de fusion : IF

Spécialité : FUZEON* (Labo.HOFFMAN-LA ROCHE)

Formes galéniques : Poudre pour injection 90mg

Indications:

Infection à VIH en association.

7 - Indications du traitement [30]

7.1 – Protocoles préférés

Il existe quatre régimes d'efficacité prouvés qui sont proposés en traitement de première ligne chez les patients naïfs de traitement antirétroviral. Ils associent 2 inhibiteurs nucléosidiques (d4t ou AZT, lamivudine) à un inhibiteur non nucléosidique (nevirapine ou efavirenz).

Stavudine Ou + Zidovudine	Lamivudine	Nevirapine + Ou Efavirenz
---------------------------------	------------	---------------------------------

7. 2 - Raisons motivant le choix de ces régimes :

Efficacité prouvée.

Toxicité réputée faible.

Facilité d'administration (disponibilité des combinaisons fixes).

Absence de besoins de chaînes de froid.

Disponibilité dans le pays.

Coût faible.

7. 3 - Informations à prendre en compte sur certaines molécules :

7.3.1 - Les nucléosidiques et apparentés

Association de deux analogues nucléosidiques est contre indiquée= analogues thymidine:

⇒ AZT/d4T du fait d'antagonisme entre les deux molécules.

⇒ D4T /DDL du fait de sa toxicité chez les femmes enceintes.

Le ténofovir (TDF) est un excellent nucléosidique (une prise quotidienne bien tolérée) qui pourrait être une option mais qui reste encore réservé au traitement de seconde ligne du fait de son manque de disponibilité et de son coût.

L'association fixe AZT/3TC/ABC n'est pas recommandée en première du fait d'une très faible efficacité chez les patients présentant une charge virale élevée.

Toute fois ce régime peut être utilisée lorsque les non nucléosidiques ou les inhibiteurs de protéase ne peuvent être utilisés.

Il constitue également une bonne alternative chez les patients VIH2 ou chez les patients co-infectés VIH/Tuberculose.

Les combinaisons fixes d4T/3TC ou AZT/3TC sont des combinaisons très utiles pour faciliter l'initiation du traitement (15 premiers jours) des trithérapies contenant la nevirapine.

7.3.2 - Les non nucléosidiques

Les combinaisons basées sur les non nucléosidiques (Névirapine et Efavirenz) sont maintenant les combinaisons les plus largement prescrites au niveau international. Elles sont puissantes et simples d'utilisation et c'est pourquoi elles sont prescrites en première intention. Le choix de l'une ou l'autre molécule dépend des caractéristiques des patients (pathologies associées, contre indications, risques d'interférences médicamenteuses), du coût et de l'accessibilité. D'une façon générale la Névirapine pourrait être préférée chez les femmes en âge de procréer ou chez certaines femmes enceintes et l'Éfavirenz chez les patients co-infectés VIH/Tuberculose. L'Éfavirenz ne devra pas être administré aux femmes enceintes sauf si une contraception efficace est assurée. L'Éfavirenz ne doit pas être administré aux femmes enceintes, en particulier pendant les deux premiers trimestres de grossesse.

7.3.3 - Les inhibiteurs de protéase

Bien que demeurant acceptables, les inhibiteurs de protéase ne sont plus recommandés en première ligne du fait de leur coût, du nombre de prises élevées, des interactions médicamenteuses plus importantes, et de la nécessité d'une chaîne de froid fonctionnelle pour les régimes boostés par le ritonavir.

Ils seront toutefois choisis en première ligne en cas de :

Risque élevé aux nucléosidiques ou aux non nucléosidiques (> 5 de à 10% de prévalence),

Infection par un virus non sensible aux non nucléosidiques : VIH1 groupe O ou VIH2; dans ce dernier cas lopinavir/ritonavir sera préféré au nelfinavir moins efficace.

7.3.4 - les combinaisons fixes

Les antirétroviraux présents dans une combinaison fixe (dans un même comprimé) présentent des avantages intéressants comparés aux formulations conventionnelles :

- Favorisent l'observance du malade,
- Diminuent les erreurs de prescription et d'administration,

- Facilitent la gestion des stocks,
- Facilitent le stockage.

Leurs inconvénients :

- Impossibilité d'individualisation des doses de chaque molécule.
- Pas de formulations pédiatriques.

8 - Indications de changements de régime [30]

8.1- Echec du traitement :

8.1.1- Critères cliniques d'échec thérapeutique

- Survenue d'une nouvelle infection opportuniste ou tumeur maligne, à différencier d'une manifestation de reconstitution immunitaire qui peut survenir dans les trois mois suivant l'initiation du traitement antirétroviral.
- Récurrence d'une ancienne infection opportuniste.
- Survenue ou récurrence d'une affection du stade III de l'OMS.

8.1.2- Critères immunologiques d'échec thérapeutique

- Retour du nombre de CD4 aux niveaux ou sous les niveaux pré thérapeutiques 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 la survenue d'une infection concomitante pouvant expliquer cette baisse.

8.2- Intolérance à une molécule des régimes de première ligne :

En cas d'effet secondaire pouvant être imputé à une molécule particulière, celle-ci est remplacée par une molécule de la même famille ne présentant pas le même type d'effet secondaire.

Effet secondaire	Molécule incriminée	Molécule de substitution
Trouble du système nerveux central	EFV	NVP
Trouble gastro-intestinaux	AZT	D4T
Toxicité hématologique	AZT	D4T
Rash avec risque vital	NVP	IP
Hépatotoxicité	NVP	EFV
Lipoatropie	NVP	EFV (sauf si grossesse)
Pancréatite	D4T	AZT
Neuropathie	D4T	AZT

9 - Régimes recommandés en cas d'échec au traitement de première ligne

[34]

9.1- Principe

En cas d'échec au traitement de première ligne on devra proposer un nouveau régime comprenant 3 nouvelles molécules dont une classe nouvelle (pas encore utilisée par le patient).

9.2- Régimes de deuxième ligne recommandés en cas d'échec thérapeutique

Echec sous	⇒	Changer pour
D4T + 3TC + NVP ou EFV	⇒	TDF ou ABC + ddl + LPV/r ou SQV/r

C Les Antirétroviraux au Mali :

1 - L'accès aux antirétroviraux [35]

L'accès aux ARV au Mali a connu une évolution à deux vitesses, car les ARV existaient de façon effective et suivie avant même la mise en place de L'IMAARV.

L'avènement de l'IMAARV a favorisé l'acceptation des patients à être mis sous traitement antiretroviral, et a facilité le bon déroulement du traitement.

1.1- L'IMAARV

1.1.1- Historique

Un document intitulé « Initiative Malienne d'Accès aux Antirétroviraux » (IMAARV) a été élaboré en juin 2001, sous forme d'un plan d'action, validé par le conseil élargi du cabinet du ministre de la santé [4].

Des négociations furent engagées avec les firmes pharmaceutiques productrices d'antirétroviraux, afin d'obtenir une réduction de leur prix de vente. Une négociation directe eut lieu avec les laboratoires Glaxo Wellcome et Merck Sharp & Dohme.

Des échanges de courriers officiels avec Bristo Meyers Squibb et Boehringer ont abouti pour BMS à la mise en route au Mali du programme <Acces to HIV/ AIDS care and treatment> ; Boehringer s'est engagé, par l'intermédiaire de l'UNICEF à livrer gratuitement la névirapine destinée à la prévention de la transmission mère-enfant.

Une décision ministérielle a mis en place quatre commissions techniques pour la gestion de l'initiative :

- Un comité médical chargé des schémas de traitement et de la formation du personnel ;
- Un comité pour les aspects sociaux ;
- Un comité d'éligibilité au traitement et de suivi ;
- Un comité de gestion de médicaments et réactifs.

L'accord signé avec G-W et MSD le 26 avril 2001 met un accent particulier sur la maîtrise du circuit des médicaments pour éviter qu'ils ne se retrouvent dans la rue ou dans d'autres pays.

Le lancement officiel de cette initiative a eu lieu début avril 2001 par le ministère de la santé.

Trois sites ont été retenus pour le démarrage, deux centres hospitaliers et un centre spécialisé géré par une ONG, le CESAC tous à Bamako.

1.1.2- Objectifs

- Améliorer la qualité de vie des personnes séropositives.
- Améliorer la prise en charge thérapeutique des personnes séropositives et proposer des traitements prophylactiques (dans le cadre de la prévention de la transmission du VIH de la mère à l'enfant, et des accidents d'exposition au sang) en rendant accessibles les ARV.
- Améliorer les capacités thérapeutiques.

1.1.3- Stratégies

- Satisfaire aux conditions préalables a l'utilisation des ARV.
- Assurer la bonne gestion des ARV et réactifs.
- Assurer une sélection rigoureuse des patients en fonction de critères biocliniques et socio-économiques dans un souci d'équité.
- Assurer la pérennisation de l'accès aux ARV.
- Evaluer les résultats obtenus grâce aux projets de recherche accompagnateurs.
- Améliorer la capacité d'intervention du secteur social.
- Evaluer périodiquement l'IMAARV.

1.1.4 - Prise en charge des PVVIH au Mali

Dans un premier temps et par souci d'efficacité, ces centres seront basés à Bamako et une extension régionale progressive sera envisagée. Ainsi, les

structures sanitaires de références ci-dessous ont été retenues pour la prescription des antirétroviraux. Il s'agit:

- Services de Médecine Interne et des maladies infectieuses de l'Hôpital du Point G.
- Service d'Hepato-Gastro-Enterologie de l'Hôpital Gabriel TOURE.
- Service de Pédiatrie de l'Hôpital Gabriel TOURE.
- Service de Gyneco-obstétrique de l'Hôpital Gabriel TOURE.
- Le CESAC

1.1.5 – Critères de Surveillance biologique

- Jo : NFS, Créatinine, Transaminases, Glycémie, CD4/CD8, Radio pulmonaire.
- M1: NFS, Plaquette, Créatinine, Transaminases, ARN-VIH1
- M2 : NFS, Créatinine, Transaminases, Glycémie, (Triglycérides, cholestérol, lipasémie selon les besoins).
- M6, M12, M18, M24.....idem M2 + CD4/CD8, ARN-VIH1

2 - Les différents ARV utilisés au Mali [4]

Noms Génériques	Abréviations	Dosages, Formes et Présentations
Abacavir	ABC	300mg gelule, Boite / 60
Amprenavir	APV	150 mg Cp Bte/90
Didanosine	DDI	100mg comp, Boite/60
Didanosine	DDI	150mg comp, Boite/60

Didanosine	DDI	250mg gelule, Boite / 30
Didanosine	DDI	400mg gelule, Boite /30
Didanosine	DDI	50mg comp, Boite/60
Efavirenz	EFV	200mg gelule, Boite / 90
Efavirenz	EFV	600mg gelule, Boite / 30
Indinavir	IDV	400mg gelule, Boite/ 180
Lamivudine	3TC	10mg/ml solut Flacon/240ml
Lamivudine	3TC	150mg comp, Boite / 60
Lamivudine	3TC	300mg comp, Boite /30
Lamivudine + Zidovudine + Abacavir	(3TC+AZT+ABC)	(150 + 300 + 300)mg comp, Boite/60
Lamivudine150 Stavudine30 Névirapine200	+ + (3TC+D4T+NVP)	(150 + 30 + 200)mg gelule Boite/60
Lamivudine150 Stavudine40 Névirapine200	+ + (3TC+D4T+NVP)	(150 + 40 + 200)mg gelule Boite/60
Lopinavir + Ritonavir	(LPV+RTV)	(400mg+100mg)/5ml FI/60ml
Lopinavir + Ritonavir	(LPV+RTV)	133,3mg + 33,3mg
Nelfinavir	NFV	250 mg cp Bte/270
Nelfinavir	NFV	500mg/g poudre susp Bte/144g
Névirapine	NVP	50mg/5ml Solut Flacon/240ml

Névirapine	NVP	200mg comp, Boite/60
Ritonavir	RTV	100mg gelule, Boite / 84
Stavudine	D4T	1mg/ml pdre susp Flacon/200mg
Stavudine	D4T	30mg gelule, Boite / 60
Stavudine	D4T	40mg gelule, Boite / 60
Tenofovir	TDV	245 mg Cp Bte/30
Zidovudine	AZT	100mg/10ml solut Flacon/200ml
Zidovudine	AZT	200 mg/20ml Inj Bte/5amp
Zidovudine	AZT	300mg comp, Boite / 60
Zidovudine + Lamivudine	AZT+ 3TC	300mg + 150mg, Boite / 60
Abacavir	ABC	20mg/ml Sirop Flacon/240ml
Efavirenz	EFV	30mg/ml Flacon/180ml
Saquinavir	SQV	

DCI	SPECIALITÉ	GÉNÉRIQUE DE MARQUE
Didanosine 50mg comp Bte 60	Videx® (Lab. BMS)	
Didanosine 100mg comp Bte 60	Videx® (Lab. BMS)	
Didanosine 150mg	Videx® (Lab. BMS)	

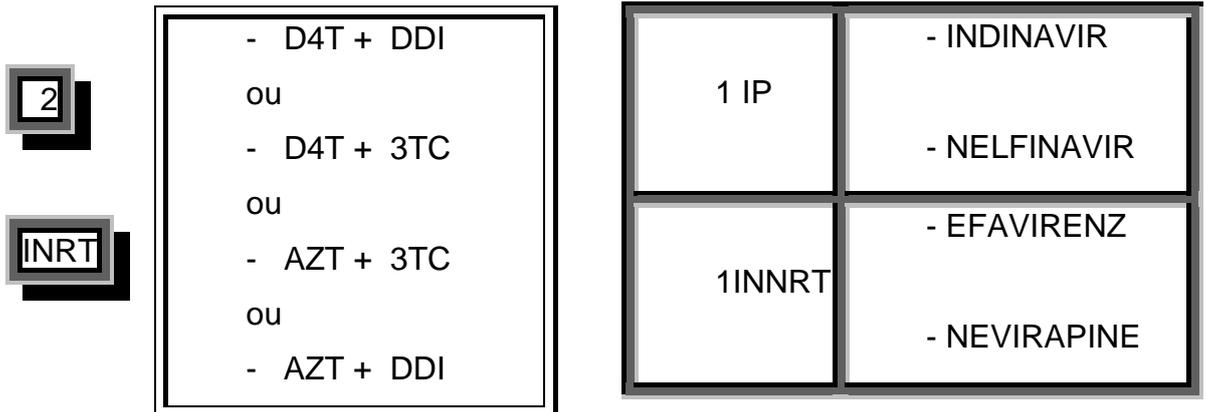
comp Bte 60		
Didanosine 400mg comp Bte 30		
Didanosine 250mg comp Bte 30		
Didanosine 200mg comp Bte 60	Videx® (Lab. BMS)	
Didanosine Solution 2g	Videx® (Lab. BMS)	
Didanosine Solution 4g	Videx® (Lab. BMS)	
Éfavirenz 600mg gel Bte 30		Éfavir® (Lab. Cipla)
Éfavirenz 200mg gel Bte 90	Stocrin® (Lab. MSD)	Éfavir® (Lab. Cipla)
Indinavir 400mg gel Bte 180	Crixivan® (Lab. MSD)	
Lamivudine 150mg comp Bte 60	Epivir® (Lab. GlaxoWellcome)	Avolam® (Lab. Ranbaxy)
Lamivudine solution 10mg/ml- Flacon	Epivir® (Lab. GlaxoWellcome)	Avolam® (Lab. Ranbaxy)
Nelfinavir solution 50mg/ml- Flacon	Viracept®	
Névirapine 200mg comp Bte 60	Viramune® (Lab. Boehringer Ingelheir)	Nevipan® (Lab. Ranbaxy) Nevimune® (Lab. Cipla)
Névirapine Solution 50mg/ml- Flacon	Viramune®	Nevipan® (Lab. Ranbaxy) Nevimune® (Lab. Cipla)
Stavudine 30mg gel Bte de 56	Zérit® (Lab. BMS)	Avostav® (Lab. Ranbaxy) Stavir® (Lab. Cipla)
Stavudine 40mg gel Bte de 56	Zérit® (Lab. BMS)	Avostav® (Lab. Ranbaxy) Stavir® (Lab. Cipla)
Stavudine Solution 1mg/ml- Falcon	Zérit® (Lab. BMS)	Avostav® (Lab. Ranbaxy) Stavir® (Lab. Cipla)
Zidovudine 300mg comp Bte 60	Retrovir® (Lab. GlaxoWellcome)	Aviro-Z® (Lab. Ranbaxy)

Zidovudine Solution 100mg/ml-Flacon 200ml	Retrovir® (Lab.GlaxoWellcome)	Aviro-Z® (Lab.Ranbaxy)
Zidovudine + Lamivudine 300mg + 150mg Bte 60	Combivir®(Lab.GlaxoWellcome)	Avocomb®(Lab.Ranbaxy) Duovir®(Lab.Cipla)

3 - Les schémas thérapeutiques homologués au niveau de l'IMAARV [36]

3.1- Les traitements de première intention recommandés en priorité

Il s'agit de 2 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) et d'un inhibiteur de protéase (IP) ou de 2 inhibiteurs de la transcriptase inverse et d'un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTR)



IV. METHODO LOGIE

1 - cadre de l'étude

1-1 le Mali : en plein cœur de l'Afrique de l'ouest, le territoire comprend au sud, le bassin du moyen et du haut Niger tandis qu'il pénètre au nord jusqu'au Sahara central.

La population du Mali est estimée à dix (10) millions d'habitants.

Au Mali le taux de couverture sanitaire est très faible avec 36% dans un rayon de 5 kilomètres, celui de la fréquentation est estimée à 0,7 nouveau cas par habitant et par an. Les structures prestataires de soins sont composées de quatre (4) hôpitaux nationaux, de six (6) hôpitaux régionaux, de trois (3) hôpitaux secondaires, de 55 centres de santé de référence et de 513 centres de santé communautaires [3].

Le taux de séroprévalence au niveau national est estimé à 1,7% pour l'ensemble des femmes et des hommes. [3]

1-2 Bamako

Bamako capitale de la République du Mali est encerclé par cinq collines gréseuses et tabulaires (Koulouba, Farakoulou, Kouloumagnikoulou, Point G Koulou et Lassa Koulou).

Elle comprend en son sein six (6) communes avec onze (11) centres de santé communautaire dont six (6) centres de santé de référence deux (2) hôpitaux nationaux, un (1) centre d'odonto- stomatologie et huit (8) établissements spécialisés dans la recherche en santé. Le taux de séroprévalence à Bamako est de 2,5% [3].

1-3 Hôpital du Point G :

L'Hôpital du point G existe depuis le début du siècle passé ; il est constitué à partir d'un hôpital militaire issu de la période coloniale et s'est développé grâce aux constructions progressives de 1906, 1937 , 1955 ,1956 ;1972 ; 1973 ; et 1986- 2000 . Érigé en Hôpital en 1959 et après avoir expérimenté l'autonomie de gestion il est transformé en 1992 en établissement public à caractère administratif doté de la personnalité morale et de l'autonomie de gestion.

L'Hôpital du Point G est le centre national de référence et est situé sur la colline du point G dans la partie nord de Bamako.

Il constitue avec les Hôpitaux Gabriel Touré et Kati les centres hospitalo-universitaires de Bamako.

Il comprend :

- le service des urgences.
- les services de médecine : médecine interne, hémato- oncologie, cardiologie A, cardiologie B, néphrologie, pneumo- phtisiologie, neurologie, infectiologie, psychiatrie.
- les services de chirurgie : chirurgie A, chirurgie B, virologie, gynéco-obstétrique, anesthésie –réanimation.
- le service d'imagerie médicale et de médecine nucléaire.
- le service du laboratoire d'analyse médicale.
- le service de la pharmacie hospitalière,
- le service social.
- le service de maintenance.
- la direction constituée par ses composantes administratives, financières, comptables et d'informations hospitalières.
- les services impliqués dans la prise en charge des PVVIH/SIDA sont la médecine interne, l'infectiologie le service social appuyé par la psychiatrie, le laboratoire d'analyses médicales et la pharmacie hospitalière.

2 Lieu de l'étude :

Notre étude s'est déroulée à la pharmacie hospitalière de l'Hôpital du Point G et au service de médecine interne.

Le bureau du pharmacien dispensateur a servi de réception des patients. Nous disposons d'une armoire métallique à deux battants pour détenir les ARV, deux tables, et un ordinateur de travail.

2-1 Pharmacie hospitalière :

2-1-1 Structures :

La pharmacie de l'hôpital du point G comprend :

Trois (3) bureaux de fonction dont un servant pour la dispensation des ARV.

- un magasin de stockage et de dispensation des produits de cession aux services.
- Un espace de traitement informatisé des ordonnances nominatives, l'encaissement des recettes et la dispensation des produits.
- Une salle de garde pour la dispensation en dehors des heures normales de services.

2-1-2 Ressources humaines :

Le personnel comprend :

- quatre (4) pharmaciens dont le chef de service.
- une assistante médicale spécialiste en santé publique.
- un technicien supérieur de labo- pharmacie major du service.
- une technicienne, agent technique de santé.
- une technicienne de chimie industrielle.
- un aide comptable.
- une caissière.
- trois manœuvres, agents de surface.

2-1-3 Les missions :

La pharmacie assure la disponibilité, la gestion et la dispensation au sein de l'hôpital des médicaments et dispositifs médicaux , indispensable à la prise en charge des malades hospitalisés , des malades atteints d'une maladie sociale dont le VIH-SIDA et des malades admis en urgence .

Elle effectue aussi des activités de préparation et de re- conditionnement.

Elle mène des activités d'encadrement et de recherche opérationnelle.

3 - Type d'étude :

Il s'est agi d'une étude rétrospective.

4 - Période d'étude :

Notre étude s'est déroulée de août 2005 à janvier 2006.

5 - Population :

Notre étude s'est portée sur tous les patients séropositifs sous traitement ARV ayant la Névirapine dans leur schéma thérapeutique et suivis au service de médecine interne de l'Hôpital du Point G.

6 - Recrutement et éligibilité :

6-1 Critères d'inclusion :

Seuls les dossiers de patients bien remplis depuis 6 mois ont été retenus dans notre étude.

6-2 Critère de non- inclusion :

Tous les patients sous ARV et qui n'ont pas la névirapine dans leur traitement, et ceux suivis en dehors du service de médecine interne de l'Hôpital national du Point G

7- Déroulement de l'étude :

Nous avons mené notre enquête en fonction des dossiers des malades. Les renseignements cliniques et biologiques ont été récoltés chez le médecin prescripteur et ceux concernant les médicaments au niveau du pharmacien dispensateur.

Nous avons constaté à travers les fiches des malades que la majorité de nos patients était admis à l'hôpital pour des raisons diverses (consultations médicales de routine, état clinique critique). Une fois que leur sérologie au VIH avait été prouvée par examen biologique et leur taux de CD4 en faveur d'une mise sous ARV, il leur était donc délivré une ordonnance par un médecin prescripteur pour bénéficier de la dispensation des ARV au niveau du pharmacien dispensateur.

Les patients bénéficiaient au paravant d'une éducation thérapeutique leur expliquant les éventuels effets secondaires avant la mise sous traitement ARV.

8 Saisie et analyse des données :

Les données ont été recueillies sur les fiches d'enquêtes individuelles.

La saisie a été faite sur le logiciel Epi info 6.04 et l'analyse SPSS 11.0. Le traitement de texte a été réalisé sur Microsoft Word 2003. Le test statistique suivant a été utilisé : Le P valide. Pour les valeurs de $P < 0,05$ la différence a été considérée statistiquement significative.

9 Aspects éthiques :

Les dossiers des malades ont été consultés avec le consentement du médecin prescripteur.

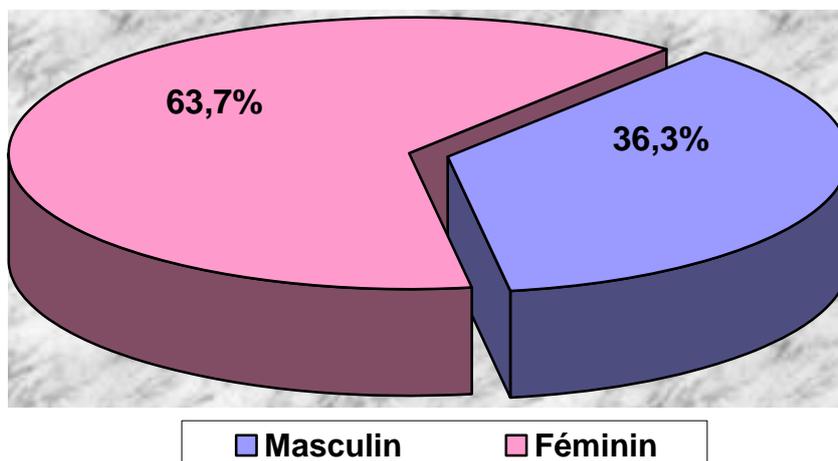
Aucune identité des patients ne sera divulguée.

Les résultats obtenus seront communiqués aux personnels de santé et publiés dans une revue scientifique.

V RESULTATS

A CARACTERISTIQUES SOCIODEMOGRAPHIQUES

Tableau I : Répartition des patients selon le sexe



Les femmes étaient majoritairement représentées avec 64%.

Le sexe ratio était de 1,8 en faveur des femmes.

Cette féminisation explique la vulnérabilité de la femme face au VIH.

Tableau II : Répartition de patients selon la situation matrimoniale

Situation matrimoniale	Fréquence	Pourcentage
Mariés	66	64,7
Célibataires	14	13,7
Veuves	19	18,6
Divorcées	3	2,9
Total	102	100

64,7% des patients (es) étaient mariés et 21,5% étaient des femmes veuves ou divorcées. Ces chiffres nous prouvent que la femme n'a pas de pouvoir décisionnel sur le plan sexuel dans notre société.

Tableau III : Répartition des patients selon l'âge

Tranche d'âge	Fréquence	Pourcentage
17-25	12	11,8
26-35	30	29,4
36-45	39	38,2
46-55	17	16,7
>55	4	3,9
Total	102	100

Les tranches d'âge majoritaires étaient de [26 35] et [36 45] avec respectivement 29,4% et 38,2%.

Tableau IV : Répartition des patients selon la profession

Profession	Fréquence	Pourcentage
Chauffeur	3	2,9
Commerçant	15	14,7
Elève et étudiant	5	4,9
Fonctionnaire	14	13,7
Ménagère	37	36,3
Paysan	8	7,8
Profession libérale	20	19,6
Total	102	100

Les ménagères et les professions libérales étaient majoritaires avec respectivement 36,3% et 19,6%.

B LES MOLECULES PRESCRITES

Tableau V : Répartition selon le schéma thérapeutique utilisé

Schéma thérapeutique	Fréquence	Pourcentage
3TC+D4T +Névirapine	84	82,4
3TC+AZT+Névirapine	18	17,6
Total	102	100

Le schéma thérapeutique 3TC+D4T+NVP était prescrit à 82,4% en première ligne. Ce qui respecte la politique nationale de prise en charge.

C EFFETS SECONDAIRES LIES A LA PRISE DES MEDICAMENTS

Tableau VI : Répartition selon les signes observés au niveau neurologique

Au niveau neurologique	M1		M3		M6	
	n	%	n	%	n	%
Céphalées	55	53,9	1	1,0	0	0,0
Vertiges	39	38,2	0	0	0	0,0
Vision brouillée	12	11,8	1	1,0	1	1,0
Insomnie	35	34,3	0	0	0	0,0
Cauchemar	9	8,8	0	0	1	1,0
Bourdonnement	17	16,7	1	1,0	0	0,0

Nous constatons que le 1^{er} mois du traitement est dominé par les effets secondaires neurologiques à 97,1% avec au premier plan la céphalée à 53,9% suivie des vertiges à 38,2%. Cependant peu de cauchemar avait été signalé par les patients (soit 8,8%).

Tableau VII : Répartition selon les signes observés au niveau cutaneomuqueux.

Au niveau cutaneomuqueux	M1		M3		M6	
	n	%	n	%	N	%
Prurit	17	16,7	0	0	1	1,0
Lèvres sèches plus peau sèche	29	28,4	6	5,9	2	2
Coloration de la peau	1	1,0	0	0	0	0

Nous constatons que le 1^{er} mois du traitement est dominé par les prurits les lèvres sèches plus peau sèches avec respectivement 16,7% et 28,4%.

Tableau VIII : Répartition selon les signes observés au niveau digestif

Au niveau digestif	M1		M3		M6	
	n	%	n	%	N	%
Douleurs abdominales	27	26,5	0	0	0	0
Nausées	56	54,9	0	0	0	0
Vomissements	6	5,9	0	0	0	0
Diarrhée	3	2,9	2	2,0	1	1,0
Ballonnement	2	2,0	0	0	0	0
Constipation	16	15,7	5	4,9	0	0

Les nausées et les douleurs abdominales étaient majoritaires avec respectivement 54,9% et 26,5%.

Tableau IX : Répartition selon les signes observés au niveau pulmonaire

Au niveau pulmonaire	M1		M3		M6	
	n	%	n	%	n	%
Palpitation	16	15,7	0	0	1	1,0
Polypnée	3	2,9	2	2,0	0	0
Dyspnée	2	2,0	2	2,0	1	1,0
Toux	13	12,7	6	5,9	3	2,9

Nous constatons que la palpitation était plus observée au 1^{er} mois du traitement avec seulement 15,7%.

Tableau X : Répartition selon les signes observés au niveau des muscles

Au niveau des muscles	M1		M3		M6	
	n	%	n	%	n	%
Myalgie	17	16,7	3	2,9	0	0
Faiblesse musculaire	18	17,8	2	2,0	1	1,0
Urticaire	1	1,0	0	0	0	0
Lourdeur musculaire	1	1,0			0	0
Fourmillement	4	3,9	37	36,3	31	30,4

Les fourmillements, faiblesses musculaires et la myalgie étaient beaucoup plus importants.

Tableau XI Répartition des patients selon les différents effets secondaires

Effets secondaires	Mois 1		Mois 3		Mois 6		Totaux	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Neuromusculaires	208	72,5	45	15,7	34	11,8	287	51
Cutanéo-muqueux	90	86,5	8	7,7	6	5,8	104	19
Pulmonaires	34	69,4	10	20,4	5	10,20	49	9
Digestifs	110	93,2	7	5,9	1	0,84	118	21

Il ressort de ce tableau recapitulatif que le 1^{er} mois du traitement était dominé par les effets secondaires digestifs à 93,2% suivi des effets cutaneomuqueux à 86,5%, des effets neuromusculaires à 72,5% et des effets pulmonaires à 69,4%. Ces effets étaient moins importants au 3^{ème} mois et disparaissaient presque au 6^{ème} mois du traitement.

D MODIFICATION DES PARAMETRES BIOLOGIQUES

Tableau XII : Répartition des patients selon la moyenne de poids et de CD4 au 1^{er} mois et 6^{ème} mois

Moyennes Poids et CD4	Mois de traitement		
	Mois 1	Mois 6	Gain
Moyenne Poids en Kg	57	64	7
Moyenne CD4 cellules/mm3	202	376	174

Au premier mois la moyenne du poids était de 57kg et 64kg au 6^{ème} mois ce qui donne un gain de 7 kg.

Par rapport au CD4 la moyenne était de 202 cellules/mm3 au 1^{er} mois et 376 cellules/mm3 au 6^{ème} mois ce qui donne un gain de 174cellules/mm3.

Tableau XIII : Répartition selon le taux d'hémoglobine au 1^{er} et au 6^e mois

Taux d'hémoglobine		Au 1 ^{er} mois		Au 6 ^e mois	
		<i>Fréquence</i>	<i>Pourcentage</i>	<i>Fréquence</i>	<i>Pourcentage</i>
Patients anémiés	<=8	14	13.7	2	2,0
	8,01-10	30	29.4	10	9,8
	10,01-12	41	40.2	60	58,8
>12		17	16.7	30	29,4
Total		102	100	102	100

Plus de la moitié de nos patients avaient une baisse du taux d'hémoglobine.

Tableau XIV : Répartition selon le taux de leucocytes au 1^{er} mois et au 6^e mois

Taux de leucocytes	Au 1 ^{er} mois		Au 6 ^e mois	
	<i>Fréquence</i>	<i>Pourcentage</i>	<i>Fréquence</i>	<i>Pourcentage</i>
Leucopénie	29	28,4	13	12,7
Normal	63	61,8	86	84,3
Hyperleucocytose	10	9,8	3	2,9
Total	102	100	102	100

La majorité des patients avait un taux de leucocytes assez normal.

Tableau XV : Répartition selon le taux de polynucléaire neutrophile au 1^{er} mois et au 6^e mois

Polynucléaire neutrophile (pnn)	Au 1 ^{er} mois		Au 6 ^e mois	
	Fréquence	Pourcentage	Fréquence	Pourcentage
Neutropénie	2	2,0	-	0
Normal	93	91,1	97	95,1
Polynucléose neutrophile	7	6,9	5	4,9
Total	102	100	102	100

P=0,26

La majorité de nos patients avait eu un taux normal de polynucléaire neutrophile.

Tableau XVI : Répartition selon le taux de plaquettes au 1^{er} mois et au 6^e mois

Taux de Plaquettes	Au 1 ^{er} mois		Au 6 ^e mois	
	Fréquence	Pourcentage	Fréquence	Pourcentage
Thrombopénie	7	6,9	-	0
Normal	58	56,9	31	30,4
Hyperplaquettose	37	36,3	71	69,6
Total	102	100	102	100

L'Hyperplaquettose était plus observée chez la majorité des patients.

Tableau XVII : Répartition selon le taux de lymphocytes au 1^{er} mois et au 6^e mois

Taux de lymphocytes	Au 1 ^{er} mois		Au 6 ^e mois	
	Fréquence	Pourcentage	Fréquence	Pourcentage
Lymphopénie	7	6,9	-	0
Normal	58	56,9	31	30,4
Lymphocytose	37	36,2	71	69,6
Total	102	100	102	100

La lymphocytose était très importante chez nos patients.

Tableau XVIII: Répartition selon le VGM au 1^{er} mois et au 6^{ème} mois

VGM	Au 1 ^{er} mois		Au 6 ^e mois	
	<i>Fréquence</i>	<i>Pourcentage</i>	<i>Fréquence</i>	<i>Pourcentage</i>
Microcytose	41	40,2	3	3,0
Normal	56	54,9	50	49,5
Macrocytose	5	4,9	49	47,5
Total	102	100	102	100

P=0,4

La majorité des patients avaient une augmentation du VGM.

Tableau XIX : Répartition selon le taux des ALAT au 1^{er} mois et au 6^e mois

Taux des ALAT	Au 1 ^{er} mois		Au 6 ^e mois	
	<i>Fréquence</i>	<i>Pourcentage</i>	<i>Fréquence</i>	<i>Pourcentage</i>
<40	78	76,5	95	93,1
=>40	24	23,5	7	6,9
Total	102	100	102	100

76,5% des patients avaient une valeur normale d'ALAT au 1^{er} mois du traitement. Et au 6^{ème} mois 93,1% des patients avait une valeur normale.

Tableau XX : Répartition selon la créatinémie au 1^{er} mois et au 6^e mois

Créatinémie (µmol)	Au 1 ^{er} mois		Au 6 ^e mois	
	<i>Fréquence</i>	<i>Pourcentage</i>	<i>Fréquence</i>	<i>Pourcentage</i>
<40	10	9,8	23	22,5
40-120	92	90,2	79	77,5
Total	102	100	102	100

Nous constatons que la majorité de nos patients avait une créatinémie normale comprise entre 40 et 120 au début du traitement.

Tableau XXI : Répartition selon la Glycémie au 1^{er} mois et au 6^e mois

Glycémie	Au 1^{er} mois		Au 6^e mois	
	<i>Fréquence</i>	<i>Pourcentage</i>	<i>Fréquence</i>	<i>Pourcentage</i>
Hypoglycémie	50	49,0	72	70,6
Normale	46	45,1	30	29,4
Hyperglycémie	6	5,9	-	-
Total	102	100	102	100

L'hypoglycémie était beaucoup observée chez nos patients.

VI COMMENTAIRE ET DISCUSSION :

1 difficultés de l'étude

Absence de renseignements biologiques au 3^{ème} mois du traitement.

Absence de documentations pour les cas d'abandon de traitement dû aux effets secondaires de la névirapine.

Absence de charge virale chez nos patients.

Au terme de cette étude qui a porté sur 102 dossiers de PVVIH nous avons obtenus les résultats suivants :

2 Données sociodémographiques :

Les femmes au foyer ont été les plus représentés avec 63,7%, le sexe ratio était de 1,75 en faveur des femmes. Cette féminisation explique la vulnérabilité de la femme face au VIH. Ce résultat est proche de celui de Gorée en Côte d'Ivoire [37] qui a travaillé sur une population de malades dominée par des adultes. Il est aussi confirmé par une étude de l'Onu Sida effectuée en décembre 2001 [38] selon laquelle sur 40 millions de PVVIH au monde 37,2 millions seraient des adultes.

La moyenne d'âge était de 38 ans avec des extrêmes de 17 et 70 ans.

Les classes d'âge (26 - 35 ans) (36 - 45 ans) étaient majoritaires avec respectivement 32,94% et 38,2%. Ce résultat est comparable à celui de KIBANGU au Congo [39], qui a obtenu dans son étude sur l'évolution clinique et biologique des patients sous ARV, une classe d'âge majoritaire de [29,8 - 51,4] avec des extrêmes de (15 - 67 ans). Comparable aussi à celui de Keita [40] qui avait trouvé une classe d'âge de [30 - 39 ans]. Cette fréquence pourrait s'expliquer par une activité sexuelle intense à cet âge.

3. Les Molécules:

Parmi les combinaisons de molécules avec la Névirapine, la combinaison Lamivudine Stavudine et Névirapine a été la plus utilisée avec une fréquence de 82,4%, conforme avec les recommandations nationales de la prise en charge antirétrovirale du VIH/SIDA.

4. Les tolérances :

Les antirétroviraux ne sont pas des médicaments anodins. Ils présentent tous une certaine toxicité pour l'organisme responsable d'effets secondaires ou indésirables plus ou moins marqués à court à moyen et à long terme.

Ces effets secondaires sont variés, plus ou moins ou graves et différents selon le moment de leur apparition et la classe ou le type de molécule utilisée. Ils peuvent inciter à l'arrêt du traitement de la part du patient.

- tolérance clinique :

Au plan clinique nous avons observé des effets secondaires neurologiques, cutanéomuqueux, des troubles digestifs, des effets secondaires musculaires, des effets secondaires cardio-pulmonaires.

Au niveau neurologique:

Nous avons constaté que le 1^{er} mois de traitement était dominé par les effets secondaires neurologiques à 97% avec au premier plan la céphalée à 55% suivie des vertiges à 38,2%. Ce pendant peu de cauchemar avait été signalé par les patients (soit 8,8%).

Au niveau cutanéomuqueux :

Nous avons constaté que les prurits, les lèvres sèches plus la peau sèche étaient plus observés au 1^{er} mois avec respectivement 17% et 28,4%. On a observé une disparition progressive de ses signes au 3^{ème} et 6^{ème} mois.

Au niveau digestif :

Nausée 54,9%, la douleur 26,5% et la constipation 15,7% avaient été observés chez nos patients au 1^{er} mois. Et ces signes avaient diminué considérablement au 3^{ème} et au 6^{ème} mois.

Ces données corroborent avec ceux obtenus par BISSA GNENE et al dans leur étude sur l'évolution des initiatives nationales d'accès aux ARV en Côte d'Ivoire. [41]

Au niveau pulmonaire: la palpitation avec 15,7% et la toux 12,7% étaient assez importantes au 1^{er} mois et avaient diminuées considérablement au 3^{ème} et 6^{ème} mois.

Au plan musculaire : la myalgie avec 16,7% et la faiblesse musculaire avec 17,8% étaient importantes seulement au 1^{er} mois. Contrairement au fourmillement qui était beaucoup plus important au 6^{ème} r mois avec 30,4%. GHERAR a souligné que 8 à 7% des patients sous traitement antirétroviraux sous une période comprise entre 4 à 39 mois avaient une myopathie et une faiblesse des ceintures souvent accompagné de myalgie. [42]

AU niveau du poids corporel :

Au 1^{er} mois la moyenne des poids était de 57kgs et au 6^{ème} mois la moyenne était de 64kgs ce qui donne un gain de 7kg.

Nous pouvons dire que cette augmentation de poids des patients est due à une bonne tolérance du médicament.

Tolérance biologique :

- Au plan hématologique, nous avons mesuré certains paramètres parmi les quels l'hémoglobine, ce qui nous a permis de constater qu'au 1^{er} mois 83,3% de nos patients étaient anémiés. Nous avons constaté, un nombre important de patients avec une anémie assez élevée soit 70,6%. Nous ne pouvons dire avec exactitude que cette baisse du taux d'hémoglobine est d'origine médicamenteuse car l'infection à VIH a le plus souvent un impact central sur les lignées sanguines (cellules souches médullaires, troubles de maturation, défaut de synthèse des facteurs de croissance) et aussi périphérique (mécanismes immunitaire). En ce qui concerne la lignée leucocytaire, nous avons constaté au cours de notre étude qu'au 1^{er} mois 61,8% de nos patients avaient un taux de leucocytes assez normal. Nous avons obtenu à la fin de l'étude que ce taux a augmentée de 24,2%.

Dans cette même lignée nous avons constaté un taux de polynucléaires neutrophiles normal au 1er mois chez 91,1% de nos patients, et en fin de l'étude ce taux avait augmenté de 5,8%.

Pour ce qui est des plaquettes, nous avons constaté au cours de notre étude une augmentation considérable du nombre de plaquettes chez plus de 70% de nos patients.

Le nombre de patients qui avaient une thrombopénie a baissé allant de 6,9% à 0% et ceux qui avaient une hyperplaquettose ont augmenté de 33,3%.

De même nous avons observé qu'au 1^{er} mois 56,9% de nos patients avaient un taux de lymphocytes normal.

Le nombre de patients qui avaient une lymphopénie a baissé totalement et ceux qui avaient une lymphocytose ont augmenté de 33,4%.

- **Au plan biochimique**

- En ce qui concerne l'alanine transférase (ALAT) 76,5% de nos patients avaient une valeur normale au début du traitement. Au sixième mois du traitement nous avons constaté que 93,1% de nos patients avaient eu une valeur normale.

Ce constat est contraire aux faites que la Névirapine entraîne des anomalies des paramètres fonctionnels hépatiques dans les six premiers mois du traitement d'où l'intérêt de cet examen dans le bilan de suivi du traitement antiretroviral. Ce constat mérite d'être vérifié.

- Pour ce qui est de la créatinine nous avons constaté que la majeure partie de nos patients avait une créatinémie normale comprise entre 40 et 120 μmol au début du traitement. Au 6^{ème} mois du traitement la majorité des patients gardaient ces valeurs normales mais nous avons constaté à cette même période que le nombre de patients ayant une créatinémie inférieure à 40 μmol augmentait par rapport au premier mois. Nous n'avons pas trouvé d'explication possible à ce phénomène surtout que ces valeurs très basses de la créatinine sont surtout observées chez les enfants.

- Quant à la glycémie nous avons constaté une diminution du taux de glycémie chez plus de 50% de nos patients entre le 1^{er} et le 6^{ème} mois. Le nombre de patients ayant une hypoglycémie au 1^{er} mois avait augmenté de 21,6% au 6^{ème} mois. Et ceux qui avaient une hyperglycémie ont diminués de 5,9% à la même période. SAVES et al, ont décrit des anomalies de métabolisme du glucose chez 74% des patients sous ARV au cours de leur étude et ont prouvés que la prévalence et la gravité de l'altération métabolique augmente avec la durée du traitement. [44]

- Sur le plan immunologique nous avons eu une augmentation relativement importante du nombre de CD4. La moyenne du taux de CD4 était de 202cellules/mm³ au 1^{er} mois et cette moyenne est passée de 376cellules/mm³ au 6^{ème} mois avec un gain de 174cellules/mm³.

Nous pouvons ainsi dire que le traitement par la Névirapine associée à la Lamivudine et la Stavudine entraîne une augmentation considérable du taux de CD4 des patients et par la suite améliore leur qualité de vie et leur durée de vie. Touré et al ont obtenu une élévation du taux de CD4 chez 61% de leurs patients au cours de leur étude en août 2000 en Côte d'Ivoire. [43]

VII CONCLUSION ET RECOMMANDATION :

A. CONCLUSION

Les difficultés pour les malades du SIDA à suivre un traitement au long cours, tout comme la survenue d'effets secondaires doit être pris en compte correctement. Nous avons observé que les effets secondaires comme les nausées, troubles digestifs, vertiges, les éruptions cutanées, les cauchemars etc., étaient parfois très gênants mais disparaissaient le plus souvent en quelques semaines. La particularité de notre étude est que c'est une première étude au Mali consacrée uniquement à la névirapine qui a été réalisée dans le but d'apporter une réponse aux inquiétudes des prescripteurs d'ARV quant à l'utilisation de la Névirapine, et aussi d'apporter notre contribution à la politique nationale de prise en charge médicale des patients.

Cette étude nous a permis de montrer l'efficacité clinique et biologique de la névirapine, avec une excellente tolérance.

La combinaison 3TC+D4T+ Névirapine donne des résultats satisfaisant. Mais toute fois, l'étude doit se poursuivre pour confirmer sur un plus long terme les excellents résultats obtenus.

L'appréciation de la difficulté des personnes à vivre avec leur traitement, la capacité d'anticiper les problèmes et d'y apporter des réponses satisfaisantes doit guider le médecin dans sa prescription et le pharmacien dans sa dispensation.

Ceci nous amène à formuler les recommandations suivantes :

B. RECOMMANDATION :

Aux médecins prescripteurs

1. La prescription de la Névirapine conformément aux recommandations de la politique nationale de prise en charge des PVVIH.
2. Etre particulièrement attentif aux symptômes des patients en cours de traitement ARV. Ces symptômes doivent faire l'objet d'une prise en charge adaptée, et permettre d'accompagner le patient dans une démarche globale de soins.
3. Etablir une relation de confiance entre son patient et lui afin de permettre à celui-ci d'aborder sans tabous les éventuelles difficultés liées à la prise des médicaments.

Au HCNLS

1. Mettre les moyens à la disposition du corps médical pour permettre la mise en place des dispositifs d'évaluation de l'impact des médicaments sur les paramètres de la qualité de vie, la charge virale et l'observance des patients.
2. Etablir de façon plus générale, des protocoles de recherche mieux évaluer le rythme idéal d'entretiens face à des situations thérapeutiques spécifiques (initiation, effets secondaires des ARV, changement de traitement).

AUX PATIENTS

1. Faire confiance à leurs médecins et pharmacien en leur rapportant tous effets secondaires constatés afin de bénéficier d'une bonne prise en charge et d'un accompagnement adéquat.
2. Ne pas faiblir devant certains effets secondaires en abandonnant le traitement, mais au contraire d'être tenace car ce sont des effets généralement passagers.

A LA SOCIÉTÉ MALIENNE

1. Eviter de stigmatiser les personnes vivant avec le VIH/SIDA, car le SIDA est une maladie comme tout autre ; seul la solidarité et l'entraide peuvent le vaincre.

VIII RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. **Dalgallarondo S.** Une recherche négociée ; la thérapeutique VIH en France. Social travail 2000 ; 42 ; 160-18
2. **OMS.** Traitements antirétroviraux contre VIH/SIDA. Aide mémoire.1997.163
3. **Enquête démographique et de santé Mali** (EDSM III 2001)
4. **OMS.** Rev info Mali. Septembre2001.23 ; 2. OMS.
5. **Politique et protocole de prise en charge Antirétroviraux du VIH/SIDA au Mali** : janvier 2006
6. **Barre Senoussi F.** Virologie fondamentale de l'infection VIH in Girard P-M Katlama Ch, Pialoux G, VIH Edition 2004 Doin Editeurs, 200 ; 3-9.
7. **Coffin JM** Structure and classification of retroviruses in Levy JA ed The retroviridae vol 1 New York Plenum, 1992;19-50.
8. **Levy JA** HIV and the pathogenesis of AIDS 2nd ed American society of microbiology ASM Press Washington DC, 1998.
9. **Barre Sanoussi F.** HIV as the cause of AIDS .Lancet, 1996 ; 348 ; 31-5.
10. **Rothe M ; Israel N ; Barre Senoussi F** .Mécanismes de la réplication virale des VIH Médecine Thérapeutique 1996 ; 2 ; 12-8
11. **VIH & SIDA** : Histoire naturelle source : IRCAM- Centre Georges Pompidou (Réseau Internet).
12. **SIDA** : Le droit de tout savoir /SANTERAMA HS1 : 70
13. **Infection** par le VIH et Sida –CFES –Arcat.
14. **Itoua –Ngaporo A** Les aspects cliniques du SIDA en Afrique Rev Prat, 1990.
15. **Picard C ; Desforges L** Diagnostics biologiques pour le VIH Am Dermatologique Veneriol, 1989 ; 9 : 671-674
16. **Floch J** Diagnostics biologiques de l'infection à VIH en Afrique Med Afr Noir, 1990 ; 37 : 574-582.
17. **Hagg R; Heath K; Yip B; Cralb K J; O'Shaughnessy MV; Schechter MT; Montaner JS.** Improved survival among HIV-infected individuals following initiation of antiretroviral therapy JAMA,1998; 279;1984-1991
18. **Finzi D; Hermankova M ; Pierson T; Carruth L M ; Buck C ; Chaisson R E ; Quin T C ; Chadwinck K ; Margolick J ; Brookmeyer R ; Gallant J ; Markowitz M Ho D ; Richman D; Siliciano R F** Identification of an reservoir for

HIV1 in patients on highly active antiretroviral therapy *Science*, 1997 ; 278 : 1295-1300.

19. **Wong J K ; Hezareh M ; Gunthard H F ; Havlir D V ; Ignacio C C ; Spina C A ; Richman D**

Recovery of replication –competent HIV despite prolonged suppression of plasma viremia *Science*, 1997; 278: 1291-1295.

20. **Deek S G; Hecht F M; Swansson M; Elbeik T; Loftus R ; Cohen P T; Grant R M** HIV RNA and CD4 cell count response to protease inhibitor therapy in an urban AIDS clinic: response to both initial and salvage therapy *AIDS*, 1999; 13: 35-43.

21. **Launay O; Joly V ; Yeni P** Place des Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse dans la stratégie thérapeutique antiretrovirale *Lettre infectiol* 1998 ; 8 : 6-8.

22. **Chirac P** Médecins sans frontière Les enjeux économiques et réglementaires de l'accès aux antirétroviraux *Transcriptase*, hiver 2001 ; 6 : 34-38.

23. **OMS/ONUSIDA** Module d'information module n° 1 : présentation des traitements antiretroviraux Genève, 1998.12.

24. **Katzstein D A ; Hammer S M ; Hughes M D ; Gundacker H ; Jackson F B ; Fiscus S ; Rasheed S ; Elbeik T ; Reichman R ; Japour A ; Merigan T C ; Hirsch M S** The relation and immunology markers to clinical outcomes after nucleoside therapy in HIV-infection adults with 200 to 500 CD4 cells per cubic millimetre *N Engl J Med* 1996; 335: 1091-1098.

25. **Hirsch M S; Conway B; D'Aquila R T; Johnson V A; Brun-Vesinet F; Clotet B; Demeter L M; Hammer S M; Jacobson D M; Kuritzkes D R; Loveday C; Mellors J W; Vella S; Richman D** Antiretroviral drug resistance testing in HIV infection of adults: implications of clinical management *JAMA* 279 (1998) 1984-1991.

26. **Guedj R** Mode d'action des inhibiteurs nucleosidiques de la transcriptase inverse du VIH. *Virologie*, mars 1999 ; Spécial 3 :17-27

27. **Molina J M ; Yeni P** Comment utiliser les antiretroviraux disponibles médecine thérapeutique *In infection par le VIH*, 01/1999,(5),hors série(1) :1-58.

28. **Dolin R; Masur H; Saag M S** Aids therapy Churchill- LIVINGSTON Philadelphia, 1999.
29. **Centre national d'information sur le médicament hospitalier Antiretroviraux dans le sida.** Dossiers du CNIMH 12, 1996 ; 2-3 : 52-153.
30. **Gimenez F ; Brazier M ; Calop J ; Dine T ; Tchiakpe L** Pharmacie et thérapeutique. Edition n°000300 Paris Masson, 2000 ; 1065.
31. **Katlama C ; Tubliana R** Les traitements Antiretroviraux : bilan des stratégies et indications thérapeutiques 2000 : 23-37.
32. **Kohl N E ; Emini E A ; Schleif W A et al** Active human immunodeficiency virus protease is required for viral infectivity Proc Natl Acad Sci 1988;85: 4686-4691.
33. **Wainberg M A; Drosopoulos W C; Salomon H et al** Enhanced fidelity of 3TC-selected mutant HIV-1 reverse transcriptase Science 1996; 271:1282-1285.
34. **OMS/ONUSIDA** Journée de réflexion sur l'IMAARV Sommaire livret participant Bamako 5 Janvier 2004.
35. **Minta D ; Maiga M Y ; Traoré H A** Initiative Malienne d'accès aux Antiretroviraux in Mali Médical 2002 Tome XV11 N°3 et 4 :63-64.
36. **IMAARV** ; Initiative Malienne d'Accès aux Antiretroviraux, Plan d'action, Atelier, Bamako 2001.
37. **Gorée** : suivi de la dispensation des ARV au service des maladies infectieuses et tropicales du CHU de Trichville d'octobre 1998 à décembre 2002.thèse, pharmacie, Abidjan, 2001.
38. **ONUSIDA/OMS**: Report on the HIV/AIDS epidemic. December2001.
39. **Kibangou N Tran Minht Manku M Bakala N perrier ch Gentilini M** bilan de 6 mois de trithérapie au congo in Acces to care 13th ICASA Nairobi September 21st 26th, 2003.[Abstract 833805].
40. **Keita J**: le circuit d'approvisionnement des ARV et les problèmes liés à leur utilisation à l'hôpital Gabriel Tour; thèse pharmacie, Bamako, 2004.
41. **Bissagnene E Eholie S Tanon A** Evaluation du traitement antiretroviral chez les patients à Abidjan in CISMA Burkina December 10th 13th, 2001. [10DT3 6].

42. **Gherardi R Authier FJ Atteintes musculaire in Mrejen S mouligner A**
eds Atteintes neurologiques et infections par le VIH Paris : Flammarion
Médecine Sciences200 :144 8.
43. **Toure S Anglaret X Seyler C** Survival and morbidity in HIV+ Adults
receiving ARV therapy, Abidjan in Acces to care 13th ICASA Nairobi September
21st 26 th, 2003. [Abstract756828].
44. **Saves M chen G Dellamonica p Lassalle R Leport C Capeau J et al**
Incidence of lipodystrophy and glucose and lipid abnormalities during the follow
up of a cohort of HIN invected patients startes on a protease inhibitor(PI)
cotaining regiment 9th conference on Retroviruses and opportunistic Infections,
2002 poster Session 90, 682T.

FICHE D'ENQUETE

I. IDENTIFICATION DU MALADE

Dossier : /___/

Date : /___/___/___/

Situation matrimoniale : /___/ 1= Marié. 2= Célibataire , 3= Veuf , 4= Divorcé

Profession :

Lieu de résidence :

Contact : tel domicile ou cellulaire :

Sexe : M /___/ F /___/

Age : /___/ (année)

Poids (avant) : /___/ Poids (pendant) : /___/

Niveau d'étude :

1- non lettré /___/ 2 - 1^{ère} 6^{ème} /___/ 3- 7^{ème} 9^{ème} /___/ 4- >9^{ème} /___/

Prescripteur :

Service du prescripteur :

II. MOLECULES PRESCRITES

1 : Lamivudine 3TC 150 mg

2 : Stavudine d4T 40 mg

3 : Nevirapine 200 mg

4 : AZT 300mg

5 : Stavudine D4T 30 mg

Schéma thérapeutique : 3TC + d4T30mg + Nevirapine

3TC + d4T 40 mg + NVP

3TC + AZT + NVP

III Observance :

1 : Stratégie d'identification de la période de prise : /___/

2: La période de prise est-elle un obstacle pour votre profession ? : /___/

1 : oui 2 : non

3 : Prenez-vous régulièrement vos médicaments ? : /___/

1 : oui 2 : non

4 : Si non, motifs : /___/ 1 : manque d'information 2 : manque de frais de transport

3 : allégation de guérison 4 : effet secondaire

5 : autres

5 : Dispositions favorisant l'observance : /___/

1 : oui - Lesquelles ? : /___/

2 : non

6 : Régularité des prises des ARV : Heure de prise : /___/ a) Heure fixe b) Heure variée

Deuxième mois du traitement

- A).....
- B).....
- C) :.....
- D).....
- E).....
- F).....
- G).....
- H).....

changement du traitement

Oui

Non

Si oui Motif du changement

.....

Traitement dispensé

1 _____

2 _____

3 _____

Troisième mois du traitement

- A).....
- B).....
- C).....
- D).....
- E).....
- F).....
- G).....
- H).....

changement du traitement

Oui

Non

Si oui Motif du changement

.....

Traitement dispensé

1 _____

2 _____

3 _____

Quatrième mois du traitement

- A) :.....
- B).....

- C)
- D).....
- E).....
- F).....
- G).....
- H).....

changement du traitement

 Oui

 Non

Si oui Motif du changement

.....

Traitement dispensé

1 _____

2 _____

3 _____

Cinquième mois du traitement

- A) :
- B).....
- C)
- D).....
- E).....
- F).....
- G).....
- H).....

changement du traitement

 Oui

 Non

Si oui Motif du changement

.....

Traitement dispensés

1 _____

2 _____

3 _____

Sixième mois du traitement

- A) :
- B).....
- C)
- D).....
- E).....
- F).....
- G).....
- H).....

changement du traitement

 Oui

 Non

Si oui Motif du changement

.....

Traitement dispensé

1 _____

2 _____

3 _____

V. BIOLOGIE

A) A l'inclusion (à remplir chez le médecin à partir du dossier médical du patient)

Souche virale : / _____ /

Taux de CD4 : / _____ /

Créatinémie : / _____ /

Transaminases : ALAT : / _____ /

Glycémie : / _____ /

NFS : Lignée érythrocytaire : Hématies / _____ / Hb : / _____ / VGM : / _____ /

Lignée leucocytaire : Leucocytes : / _____ / Neutrophiles : / _____ /

Lymphocytes : / _____ / Plaquettes : / _____ /

NFS : Lignée érythrocytaire : Hématies / _____ / Hb : / _____ / VGM : / _____ /

Lignée leucocytaire : Leucocytes : / _____ / Neutrophiles : / _____ /

Lymphocytes : / _____ / Plaquettes : / _____ /

B) Troisième mois du traitement

Transaminases : ALAT : / _____ /

Glycémie : / _____ /

NFS : Lignée érythrocytaire : Hématies / _____ / Hb : / _____ / VGM : / _____ /

TCMH / _____ / CCMH / _____ /

Lignée leucocytaire : Leucocytes : / _____ / Neutrophiles : / _____ /

Lymphocytes : / _____ / Plaquettes : / _____ /

C) Sixième mois du traitement

Taux de CD4 : / _____ /

Transaminase : / _____ /

Créatinémie : / _____ /

Glycémie : / _____ /

Lipasémie : / _____ /

NFS : Lignée érythrocytaire : Hématies / _____ / Hb : / _____ / VGM : / _____ /

TCMH / _____ / CCMH / _____ /

FICHE SIGNALITIQUE

Nom : COULIBALY
Prénom : Souleymane
Titre de la thèse : La tolérance clinique et biologique de la Névirapine chez les malades du SIDA sous traitement au CHU du Point G
Année universitaire : 2005-2006
Ville de soutenance : Bamako
Pays d'origine : République du Mali
Lieu de dépôt : Bibliothèque de la Faculté de Médecine de Pharmacie et D'Odontostomatologie de Bamako
Secteur d'intérêt : Pharmacologie, médecine interne, infectiologie, Autorités administratives chargées d'élaborer les politiques de prise en charge des PVVIH.

Résumé :

La déclaration de politique nationale de lutte contre le VIH/SIDA recommande d'assurer la gratuité des soins et des médicaments (ARV) à tous les PVVIH ayant besoin d'un traitement sans distinction aucune. Depuis janvier 2006 la politique nationale de prise en charge des PVVIH a décidé de mettre 80% des nouvelles inclusions sous Triomune, 1^{ère} ligne thérapeutique composée de 3TC+D4T+Névirapine. L'utilisation de la Névirapine chez les personnes vivants avec le VIH bien que jouant un rôle très important dans l'amélioration de la qualité de leur vie, possède certains effets secondaires parmi les quels : la rash cutanée, les troubles hépatiques, fièvre, nausées, vomissements, céphalées.

Ce travail a été initié afin d'obtenir des informations objectives sur la tolérance clinique et biologique de la Névirapine chez les PVVIH sous traitement ARV et ayant la Névirapine dans leur schéma au CHU du Point G.

Nous avons colligé 102 dossiers de patients. La moyenne d'âge était de 38 ans avec des extrêmes de 17 et 70 ans. La majorité des patients étaient mariés soit 65%, les ménagères étaient plus représentées avec 36,3%.

L'association Lamivudine +Stavudine +Névirapine a été le schéma le plus fréquemment prescrit dans notre étude avec 82,4%.

Au plan clinique les signes neurologiques, cutaneomuqueux, les troubles digestifs, les signes musculaires, les signes cardio-pulmonaires étaient fréquemment observés au premier mois du traitement mais ces symptômes devenaient moins fréquents au troisième mois et disparaissaient presque au sixième mois.

Au plan biologique nous avons observé des anomalies des paramètres fonctionnels hépatiques et rénaux, un désordre hématologique caractérisé par une hyperplaquettose, une lymphocytose une hyperneutrophilie.

Au plan immunologique nous avons obtenu une augmentation considérable du taux de CD4 entre le début du traitement et le 6^{ème} mois du traitement

Au vu de ces résultats obtenus nous pouvons affirmer que le schéma 3TC+D4T+ Névirapine donne une excellente tolérance clinique et biologique avec des résultats satisfaisants. Mais toute fois, l'étude doit se poursuivre pour confirmer ces résultats sur une plus longue période.

Mots-clés : Névirapine – Tolérance -Dispensation - Antirétroviraux

NATIONALE

Un Peuple-Un But-Une

Foi



UNIVERSITÉ DE BAMAKO

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



SERMENT DE GALIEN

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

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur 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 sa dignité humaine.

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

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

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

Je le jure.



Claude Galien

Médecin grec (Pergame, 131 - 201)