

ABREVIATIONS

3TC : Lamivudine

ABC : Abacavir

ALAT : Alanine Aminotransférase(transaminase)

ARV : Anti-rétroviraux

AZT : Zidovudine

CD4 : Cluster of différenciation 4

CV : Charge virale

DDI : Didanosine

D4T : Stavudine

EFV : Efavirenz

IDV : Indinavir

IMAARV : Initiative Malienne d'Accès aux Antirétroviraux

INNTI : Inhibiteur non Nucléosidique de la Transcriptase Inverse

INTI : Inhibiteur Nucléosidique de la Transcriptase Inverse

IP : Inhibiteur de Protéase

LPV : Lopinavir

NFV : Nelfinavir

NVP : Névirapine

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ONUSIDA : Organisation des Nations Unies pour le SIDA

ADN : Acide Désoxyribonucléique

ARN : Acide Ribonucléique

PVVIH : Personnes Vivant avec le VIH

VIH : Virus d'immunodéficience Humain

TDF : Ténofovir

SQV : Saquinavir

SIDA : Syndrome d'Immunodéficience Acquise

RTV : Ritonavir

UAA : Uracile Adénine

UGA : Uracile Guanine Adénine

RER : Réticulum Endoplasmique Rugueux

ARNm : Acide ribonucléique messenger

RT : Rétro transcriptase

EDS/M : Enquête Démographique et de Santé Mali

HCNLS : Haut Conseil National de Lutte contre le Sida

IST : Infection Sexuellement Transmissible

T-20 : Enfuvirtide

FTC : Emtricitabine

NFS : Numération Formule Sanguine

M12 : 12 mois

M6 : 6 mois

M1 : 1 mois

MO : 0 mois

Cp : Comprime

J : jour

IO : Infections Opportunistes

Col : collaborateurs

AFAS : Association Féminine d'Aide aux veuves et orphelins du Sida

AMAS : Association Malienne d'Assistance et de Soutien aux personnes vivant avec le VIH.

CESAC : Centre d'Ecoute de Soins d'Animation et de Conseils

SOMMAIRE

I- Introduction	1
II- Objectifs	3
III- Généralités	4
1-Classification.....	4
2-Epidémiologie de l'infection à VIH.....	4
3-Structure du VIH	5
4-Organisation génétique du virus.....	6
5-Physiopathologie du VIH.....	8
6-Antirétroviraux.....	13
7-Nouvelles molécules.....	37
8-Traitement antirétroviral.....	40
9-Indication du traitement.....	40
10-Les Schémas thérapeutiques.....	41
11-Surveillance.....	41
IV-Méthodologie	45
1-Lieu d'étude.....	45
2-Type et période d'étude.....	47
3-Population d'étude.....	47
4-Variables mesurés.....	48
5-Déroulement de l'étude.....	48
6-Saisie et analyse des données.....	51
V- Résultats	52
VI- Commentaires et Discussions	72
VII- Conclusion	76
VIII- Recommandations	77
IX- Références bibliographiques	79
Annexes	

I. INTRODUCTION

L'infection par le VIH est une maladie infectieuse d'allure chronique qui constitue de nos jours un véritable problème de santé publique.

Sa prise en charge et son suivi sont individualisés et apparaissent multidisciplinaires. A l'absence de traitement approprié, la mort survient par suite de la destruction progressive des lymphocytes T CD4 en favorisant la survenue d'infections opportunistes. [1]

Selon le rapport de l'ONU/SIDA de décembre 2008 le nombre de personnes vivant avec le VIH dans le monde s'élève à 33 millions de personnes.

L'Afrique Subsaharienne est durement touchée avec 22.11 millions de PVVIH et 1,5 million de PVVIH décédées. [2]

Au Mali le rapport de la quatrième enquête démographique et de santé (EDS/M IV) de décembre 2008 rapporte une prévalence de 1,3%. [3]

L'avènement en 1996 de la trithérapie antirétroviral a permis de constater une amélioration du point de vue clinique et biologique chez les personnes vivant avec le VIH sous ce traitement ainsi qu'une diminution du nombre de décès. [4]

En Novembre 2001 grâce à l'Initiative Malienne d'Accès aux Antirétroviraux (IMAARV) beaucoup de malades ont eu accès au traitement ARV mais le coût des ARV limitait le recrutement des malades. [5]

La déclaration de la politique nationale de lutte contre le VIH/SIDA en juillet 2004 accorde enfin la gratuite des ARV augmentant ainsi le nombre de nouveaux malades recrutés. Le traitement antirétroviral est une trithérapie utilisant des molécules essentiellement virostatiques, et qui a pour objectif de restaurer l'immunité afin d'augmenter l'espérance de vie et d'améliorer la qualité de vie des malades. [6]

En effet cette trithérapie est parfois mal supportée par l'organisme du fait de sa grande toxicité.

Le traitement antirétroviral doit être encadré par un bilan clinique et biologique afin non seulement d'en apprécier l'efficacité et la tolérance, mais aussi d'adapter la prise en charge perpétuelle du malade. [47]

Ceci étant, le bilan biologique constitue le témoin en temps réel d'une part de l'efficacité et la tolérance du traitement et d'autre part de l'évolution de l'infection. [7]

Raison pour laquelle nous nous sommes proposé de faire un suivi des différents bilans biologiques effectués durant douze mois de traitement antirétroviral chez les PVVIH au CESAC de Bamako.

II. OBJECTIFS

Objectif général :

- ✓ Evaluer la qualité de la prise en charge des personnes vivant avec le VIH et le SIDA sous traitement antirétroviral au CESAC de Bamako.

Objectifs spécifiques :

- ✓ Décrire l'évolution des paramètres du bilan biologique au cours du traitement antirétroviral.
- ✓ Déterminer l'efficacité et la tolérance biologique des médicaments antirétroviraux.
- ✓ Déterminer l'impact de l'observance sur l'évolution des paramètres du bilan biologique.

III. GENERALITES

A. Le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH)

1-Classification :

Les virus de l'immunodéficience humaine appartiennent à la famille des rétrovirus, à la sous famille des lentivirus, identifié en 1982 par l'équipe de Luc Montagnier à l'institut Pasteur [8].

2-Epidémiologie de l'Infection à VIH [2]

2.1. DANS LE MONDE

En 2008, l'OMS/ONUSIDA estimait à 33 millions le nombre de personnes vivant avec le VIH dans le monde, dont 30,8 millions d'adultes, 15,4 millions de femmes et 2,5 millions d'enfants de moins de 15 ans.

Le nombre total de nouveaux cas était de 2,5 millions dont 2,1 millions d'adultes et 420000 enfants de moins de 15 ans.

Le nombre total de décès lié au Sida était estimé à 2,1 millions dont 1,7 millions d'adultes et 330000 enfants de moins de 15 ans.

2.2. EN AFRIQUE

L'Afrique subsaharienne reste la région du monde la plus touchée par l'épidémie du Sida. On estime que 1,7 millions de personnes ont été nouvellement infectées par le VIH en 2007, ce qui porte à 22,5 millions le nombre total de personnes vivant avec le virus.

2.3. AU MALI

Selon les résultats de l'enquête démographique et de santé IV (EDS IV) du Mali en 2008 la prévalence est estimée à 1,3% [3].

3. Structure du VIH (figure 1) [9]

Le VIH possède :

- Une enveloppe composée des restes de la membrane de la cellule infectée. Cette enveloppe est recouverte de deux types de [glycoprotéines](#) : la première est la **gp41** qui traverse la membrane, la seconde est la [gp120](#) qui recouvre la partie de la gp41 qui sort de la membrane.

Une très forte liaison existe entre la gp120 et le [récepteur](#) des marqueurs **CD4** présent à la surface des [cellules CD4+](#) du système immunitaire. C'est pour cette raison que le VIH n'infecte que des cellules ayant ce récepteur à leur surface, qui sont en très grande majorité les lymphocytes CD4+.

- Un core viral ou nucléocapside, qui inclut une couche de protéine 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).

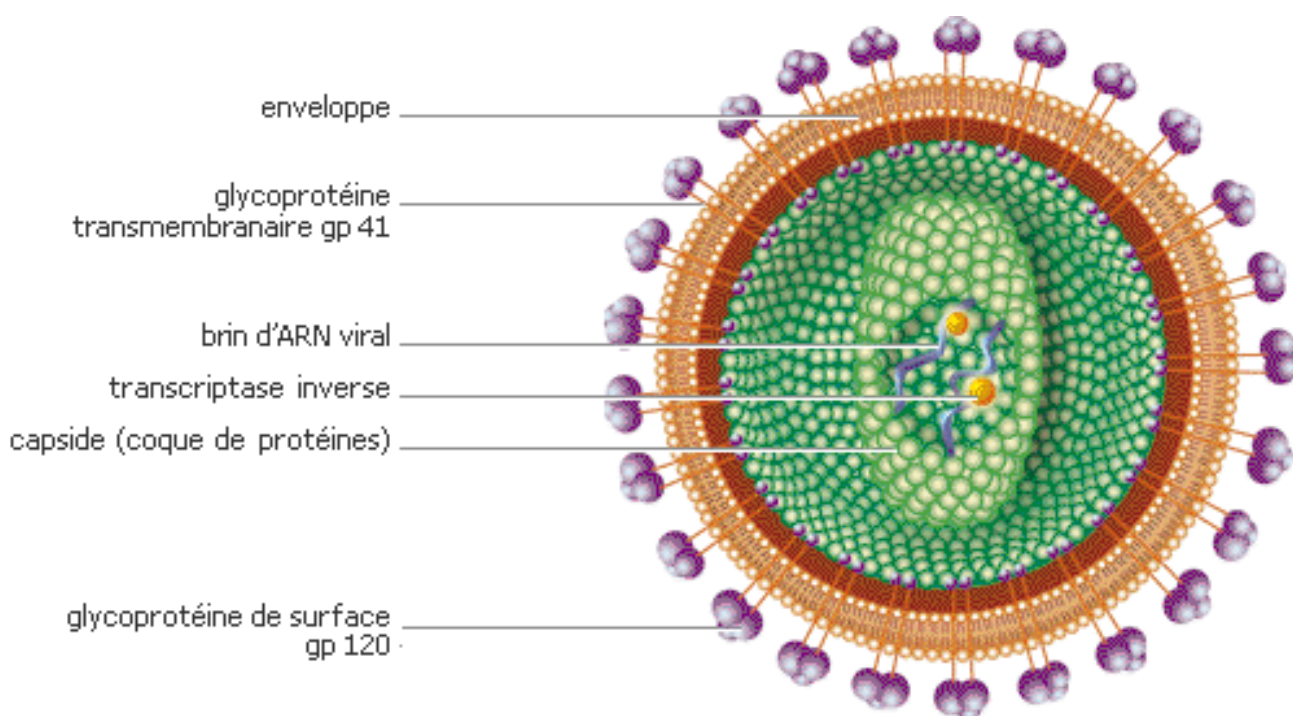


Figure 1 : Structure du Virus HIV [9]

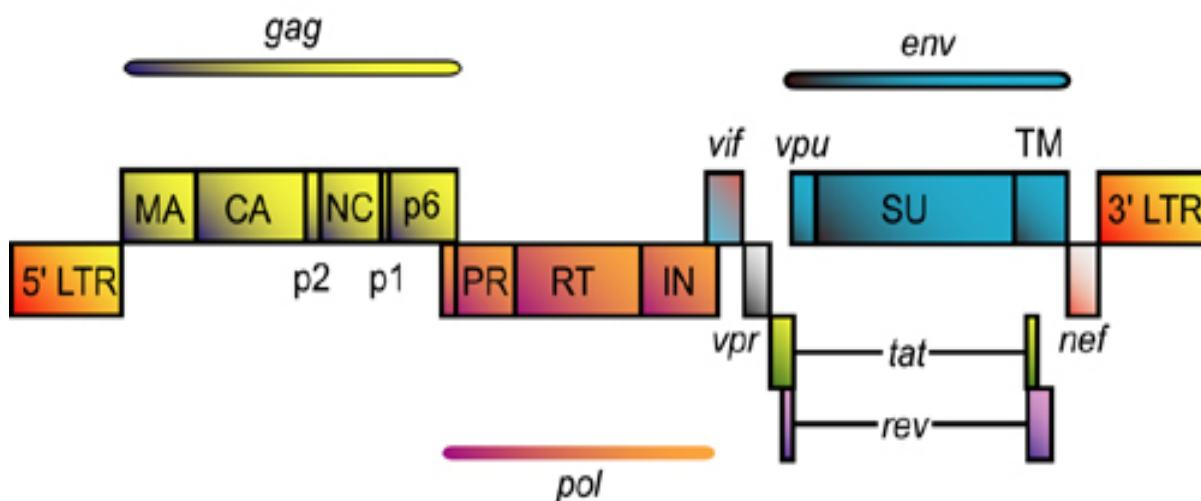
4-Organisation Génétique du Virus : [10,11]

Le génome qui compte 9200 nucléotides. Il comporte trois gènes principaux (Gag, Pol, et Env.), ainsi que quelques gènes de régulation, de petite taille.

4-1-Le gène Gag (Groupe d'antigène) : code une poly protéine qui sera découpée en protéine (de capsid, de nucléocapsid et de matrice).

4-2-Le gène Env. (enveloppe) : code une protéine précurseur qui sera glycosylée (la gp160) puis clivée en transmembranaire gp41 et SU gp120 (SU : surface).

4-3-Le gène Pol (polymérase) : code les trois enzymes : la rétro transcriptase, l'intégrase et la protéase.



(Figure tirée de Fields, B et al. eds. (2000) Fundamentals Virologie).

Figure 2 : Représentation schématisée de l'organisation génétique du VIH [12]

4-4-Variabilité génétique : Il existe deux (2) sérotypes de VIH :

Le VIH1

Possède trois (3) sérogroupes (**M, N, O**), ainsi que les virus recombinants appelés **CRF** (Circulating Recombinant Forms) et **URF** (Unique Recombinants).

- ✓ Le groupe M (majoritaire) regroupe, jusqu'à présent 9 sous types (A-D, F-H, J et K).
- ✓ Le groupe O : groupe outlier
- ✓ Le groupe N : groupe non M et non O

Le VIH2 : sept (7) sous-types nommés de A à G.

5-Physiopathologie du VIH : [13, 14, 15, 16,17]

5-1-Les cellules cibles :

Les cellules sensibles à l'infection VIH sont la sous population de lymphocytes TCD4+ helper (ou auxiliaire), en particulier les cellules TCD4+ mémoires mais aussi les macrophages ou d'autres cellules - telles les cellules dendritiques et de langherans, ainsi que les cellules microgliales du cerveau. Ces cellules, souvent présentatrices d'antigènes, ainsi que les lymphocytes TCD4+ au repos (resting) jouent un rôle important de réservoirs viraux, de dissémination et d'entrée du virus dans l'organisme.

Dans d'autres cellules, les virus sont simplement emprisonnés sans se répliquer. C'est le cas, par exemple, des cellules folliculaires dendritiques présentes dans les centres germinatifs des ganglions.

5-2- Le cycle de multiplication : [8, 18,19]

La multiplication du virus consiste en introduction du génome viral dans une cellule et c'est elle qui va fabriquer des nouveaux virus selon un procédé de biosynthèse que l'on appelle réplication. Les principales étapes du cycle répliatif du VIH sont communes à tous les rétrovirus. Leur connaissance est essentielle à la compréhension de la physiopathologie de l'infection VIH et, surtout, chacune de ces étapes constitue une cible potentielle pour une thérapeutique antirétrovirale.

5-2-1-Fusion du virus :

La première étape est l'entrée en contact du virus et de la cellule.

Les VIH infectent principalement les lymphocytes T CD4 car leur enveloppe peut s'attacher sur la molécule CD4, récepteur spécifique de ces virus. La structure d'attachement du VIH est la glycoprotéine de surface de l'enveloppe, la gp120 (glycoprotéine de 120kD de poids moléculaire).

5-2-2-La pénétration du virus : est la seconde étape de l'infection

Le virus de l'immunodéficience humaine a été reconnu par les récepteurs et pénètre dans la cellule. La membrane lipidique et la membrane cellulaire fusionnent. Uniquement protégés par deux couches superposées (matrice et capsid), les ARN génomiques et les protéines associées vont alors pénétrer dans le cytoplasme de la cellule.

5-2-3- La transcription inverse : Chacun des ARN viraux est associé à une RT polymérase, enzyme assurant la synthèse d'un brin d'ADN à partir de l'ARN viral.

5-2-4-L'intégration :

L'ADN pénètre dans le noyau. Une fois à l'intérieur, il s'insère dans le programme génétique de la cellule cible sous l'effet de l'enzyme intégrase.

5-2-5 Traduction de l'ARN:

Une fois sorti du noyau par l'un des pores nucléaires, l'ARNm est lu par les ribosomes du RER (réticulum endoplasmique rugueux). L'ARNm vient en fait se glisser entre les deux sous unités du ribosome. Pour chaque codon (groupe de trois nucléotides) de l'ARNm, le ribosome attribuera un acide aminé. Ceux-ci se polymériseront au fur et à mesure de la lecture. Un codon initiateur AUG (Adénine-Uracile-Guanine) fera débuter la synthèse tandis qu'un codon stop (UAA ; UGA ; UAG) en manquera la fin.

5-2-6- Le bourgeonnement :

La capsid sort de la cellule infectée en arrachant une partie de la membrane cellulaire (à la quelle ont été préalablement fixées les protéines virales de surface (gp120 et gp41)).

5-2-7- La maturation :

Une protéase virale doit cliver les liens qui unissent les différentes protéines de structure (matrice, capside et nucléocapside) pour que les virions soient infectieux. Suite aux clivages, les virions sont prêts à infecter de nouvelles cellules.

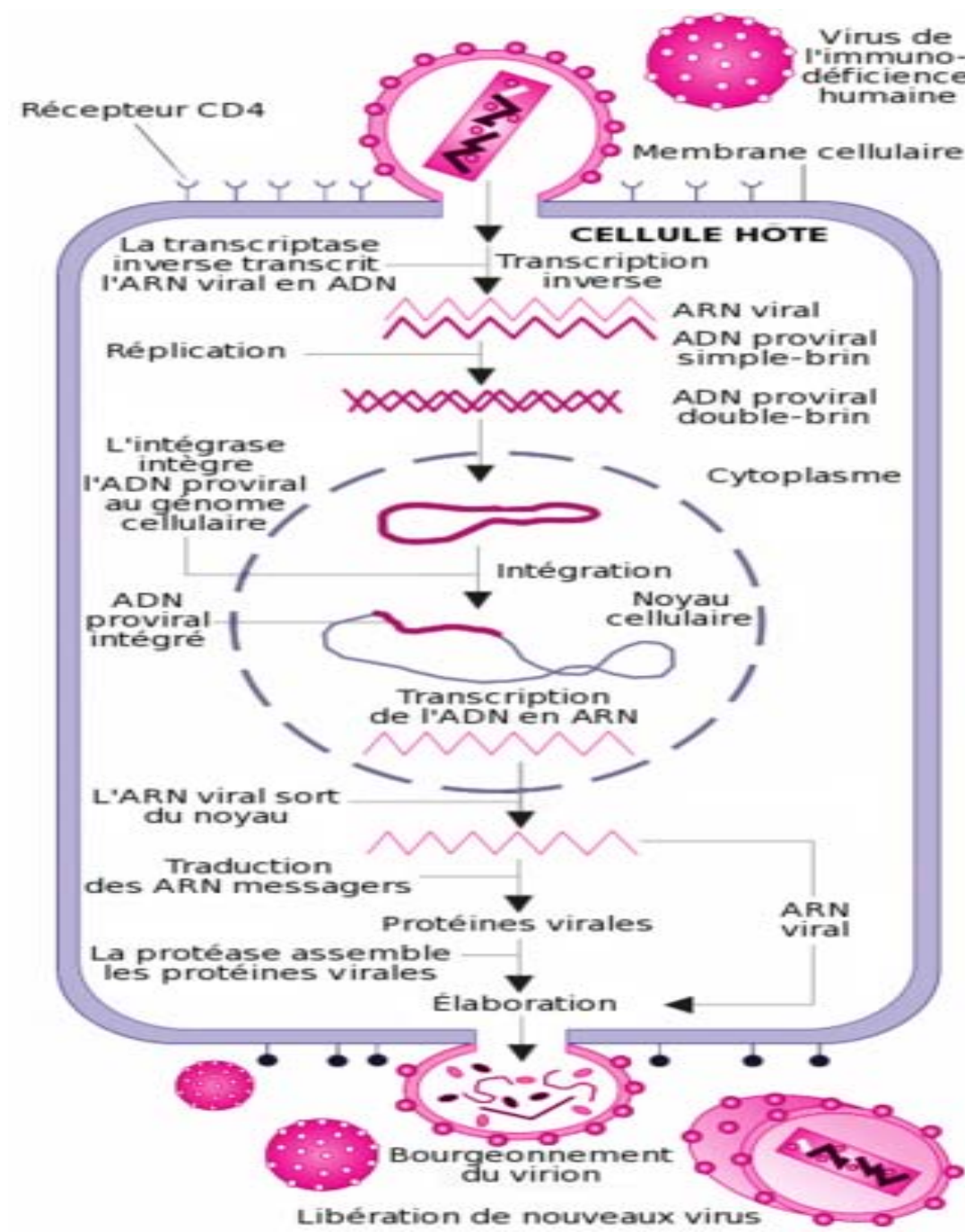


Figure3 : schéma du cycle de réplication du (VIH)

5.3. Perturbation de l'hémogramme au cours de l'infection à VIH [20, 21,22]

Les anomalies hématologiques, pouvant concerner toutes les lignées sanguines, sont décrites à tous les stades de l'infection VIH.

Les anomalies les plus fréquentes correspondent cependant à des Cytopénies qui peuvent être d'origine centrale et/ou périphérique.

5.3.1. Cytopénies centrales :

Le VIH perturbe la capacité de survie et de prolifération des pro géniteurs hématopoïétiques. L'effet myélosuppresseur persiste à tous les stades de la maladie et est lié au virus lui-même et à certaines de ses protéines, à un envahissement tumoral ou infectieux ou due à une toxicité médicamenteuse.

Ces troubles représentent l'une des voies qui contribuent à la fréquence élevée de l'anémie, de la neutropénie, ou de la thrombopénie.

Elle favorise également l'inaptitude pour la moelle à reconstituer un pool fonctionnel de lymphocytes TCD4 matures.

5.3.2. Cytopénies périphériques :

Parmi les cytopénies périphériques observés chez les malades infectés par le VIH, les thrombopénies immunologiques sont les plus fréquentes.

5.3.2.1. Thrombopénie immunologique :

Une thrombopénie immunologique survenait chez 10% des patients VIH et chez environ 30% des patients au stade sida [23].

Le mécanisme de ses thrombopénies immunologiques se précise peu à peu. La physiopathologie repose sur la présence d'anticorps dirigés contre certaines protéines virales et des protéines présentes à la surface des plaquettes ou de complexes protéiques.

5.3.2.2. L'anémie : L'anémie le plus souvent normocytaire et normochrome est constante au cours de l'évolution de la maladie. La macrocytose est rare sauf en cas de traitement par l'AZT.

5.3.2.3. La lymphopénie :

L'infection à VIH est caractérisée par une diminution progressive des lymphocytes CD4 qui sont la cible principale du VIH.

5.3.2.4. Evolution du déficit CD4+ au cours de l'infection à VIH

- La lymphopénie TCD4+ apparaît en 4 phases [24,25].
- La première phase suivant la primo-infection est caractérisée par une chute rapide, transitoire et relative des lymphocytes CD4+ circulants, habituellement à la limite inférieure de la normale.
- La deuxième phase, d'une durée variable (de quelques mois à plus de dix ans), se caractérise par une lente diminution du taux de lymphocytes CD4+, en dessous des limites inférieures de la normale, entre 350 et 500/mm³.
- La troisième phase est caractérisée par un brusque infléchissement de la pente de déplétion des cellules CD4+ : 50% des sujets avec un taux compris entre 200 et 350/mm³ atteignent un taux de 200 CD4+/mm³ en 24 à 30 mois, taux précédant de 6 à 18 mois la survenue du sida.
- La quatrième phase est marquée par la poursuite du déclin rapide des lymphocytes CD4+ circulants, jusqu'à la disparition complète des lymphocytes CD4+. La perte de fonction des lymphocytes CD4, débute dès la phase asymptomatique alors même que le taux de lymphocytes T CD4+ reste supérieur à 500/mm³ et que le nombre de cellules infectées serait inférieur à 1/1000. On observe, à ce stade, la perte de la prolifération CD4 en réponse aux antigènes du VIH puis aux antigènes de rappel, alors que la prolifération T induite par les mitogènes ne s'altère qu'en fin de maladie.

B. Les Antirétroviraux (ARV)

1. Définition :

Les antirétroviraux constituent un ensemble de médicaments anti-infectieux actifs sur les virus du syndrome de l'immunodéficience acquise (VIH1 et VIH2) [30].

Les ARV bloquent la multiplication du virus, mais ne le tuent pas [31].

2. Classification :

Les ARV sont classés suivant leurs sites d'action :

2.1. Les Inhibiteurs Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse

2.1.1. Structures chimiques (CF annexes)

Selon la structure chimique, nous avons :

Les analogues de la thymidine

- La Zidovudine (AZT, ZDV)
3'-azido-2',3'-didésoxythymidine
- La Stavudine (D4T)
2', 3' didéhydro-2', 3' didésoxythymidine
- Emtricitabine (FTC)

Les analogues de la cytidine

- La Lamivudine (3TC)
2', 3'- didésoxy-3'-thiacytidine

Les analogues de l'inosine

- La Didanosine (DDI)
2',3'-didésoxyinosine

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

- Abacavir (ABC)

2.1.2. 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. Ils sont actifs sur le VIH-1 et sur le VIH-2. Les inhibiteurs Nucléosidiques ont en commun le devoir être triphosphorylés.

2.1.3. Monographie [32]

2.1.3.1. La Stavudine (D4T)

Famille : Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse : INTI

Spécialité : Zerit® (lab. Bristol-Myers-Squibb)

Présentation :

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

Indication :

Infection à VIH de l'adulte et de l'enfant de plus 3 mois.

Posologies :

- **Chez l'adulte :** 60mg /jour en 2 prises, soit 1 gélule à 30mg matin et soir.
- **Chez l'enfant :** plus de 3 mois dont le poids < 30kgs : 1 mg/kg toutes les 12 heures

Administration :

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

Métabolisme :

La demi-vie intracellulaire : 3,5 heures.

Elimination : 40% rénale sous forme inchangée (sécrétion tubulaire).

Effets secondaires cliniques :

Le principal effet secondaire est la neuropathie périphérique. Les autres effets non désirés sont :

Pancréatites, nausées, vomissements, diarrhées, fièvre, vertiges, douleurs, difficultés respiratoires, éruptions cutanées, insomnies, troubles de l'humeur.

Effets secondaires biologiques :

- ✓ élévation modérée des transaminases hépatiques.
- ✓ élévation des phosphatases alcalines, neutropénies, thrombopénie.

Interactions médicamenteuses

La stavudine ne doit pas être utilisée en association avec la zidovudine (en raison de leur effet antagoniste).

La stavudine ne doit pas être utilisée en association avec la didanosine (en raison de leur toxicité neurologique et pancréatite).

Précaution d'emploi :

Insuffisance rénale, insuffisance hépatique, neuropathie, thrombopénie.

Contres indications :

- ✓ Hypersensibilité connue au produit.
- ✓ Neuropathie périphérique sévère.
- ✓ Association à la zidovudine (AZT).

NB : La stavudine est en voie de retrait sur les marchés.

2.1.3.2. La Lamivudine (3TC)

Famille : Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse : INTI

Spécialité : Epivir® (Labo. GlaxoSmithKline)

Présentation :

- Comprimés pelliculés à 150mg, 300mg.
- Solution buvable à 10mg/ml.

Indication :

Infection à VIH de l'adulte et de l'enfant.

Posologie :

- **Adulte** : 300 mg/jour en 2 prises, soit 1cp à 150mg matin et soir.
- **Enfant** de 3mois-12ans :4mg/kg deux fois par jour sans dépasser la posologie de 300mg/jour.

Administration :

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

Métabolisme :

La demi-vie intracellulaire : 12 heures.

Élimination rénale sous forme inchangée.

Effets secondaires :

Cliniques : des nausées, des vomissements, des maux de tête, des douleurs articulaires, des troubles musculaires, de la fatigue, des éruptions cutanées.

Biologiques : neutropénie et anémie (surtout en association à l'AZT).

Après un traitement prolongé par cet anti rétroviral, des mitochondriopathies sont parfois observées dont les symptomatologies sont très variées : asthénie, perte de poids, troubles digestifs, hépatite, pancréatite, neuropathie, dyspnée d'effort ou autre. Elles peuvent s'accompagner d'hyperlactatémie artérielle.

Précaution d'emploi :

Insuffisance hépatique, insuffisance rénale, antécédents de neuropathie périphérique.

Interactions médicamenteuses :

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

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

Contre- indications :

Hypersensibilité connue au produit.

2.1.3.3. Emtricitabine (FTC)

Famille : Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse : INTI

Spécialité : Emtriva * (Gilead)

Présentation :

- Gélule à 200mg.
- Solution buvable à 10mg/ml.

Indication :

Infection à VIH1 de l'adulte et de l'enfant.

Posologie :

- **Chez adulte :** 1gélule/jour.

Métabolisme :

Demi-vie intracellulaire : 39heures.

Elimination urinaire (86%) et fécale (14%).

Effets secondaires :

- Céphalées, vertiges, asthénie, insomnie ;
- Diarrhées, nausées ; vomissements ;
- Eruptions, prurit ;
- Elévation des transaminases, glucose ;
- Une acidose lactique.

Contre indications :

- Hypersensibilité connue au produit.
- Utilisation en monothérapie.
- Grossesse, allaitement.
- Co-administration avec 3TC.

2.1.3.4. La Zidovudine (AZT, ZDV)

Famille : Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse : INTI

Spécialité : **Rétrovir*** (Glaxo-SmithKline)

Présentations :

- ✓ Gélules à 100mg, 250mg, boîte de 100gélules.
- ✓ Comprimés à 300mg boîte de 60 comprimés.
- ✓ Solution buvable à 100mg/10mL.
- ✓ Flacon pour perfusion à 200mg/MI.

Indications :

Infection à VIH de l'adulte et de l'enfant.

Posologies :

- ✓ **Chez adulte** : 600 mg/jour en 2 prises.
- ✓ **Chez l'enfant** : 180-240 mg/m² de surface corporelle toutes les 12 heures.

Effets secondaires :

Cliniques : ce sont les nausées, l'asthénie, l'anorexie, les céphalées, les douleurs abdominales, la dyspepsie, la fièvre, l'insomnie, les paresthésies, les rash et vomissements, les myalgies.

Biologiques : La toxicité la plus fréquente de l'AZT est hématologique : Anémie, leucopénie, neutropénie .Elle est dose dépendante, elle s'observe surtout au stade avancé de l'infection à VIH lorsque le taux de lymphocytes T CD4 + est inférieur à 100/mm³ ou lorsqu'il existe les troubles médullaires préexistants Un hémogramme de contrôle est alors recommandé.

Précautions d'emploi :

- ✓ Antécédents d'anémie ou de neutropénie d'où la nécessité d'adapter la posologie et de renforcer la surveillance.
- ✓ Insuffisance rénale sévère
- ✓ Insuffisance hépatique

Contre indications :

- ✓ Hypersensibilité connue au produit.
- ✓ Hb<7,5g/dl
- ✓ Association à la stavudine.

2.1.3.5. La Didanosine (DDI)

Famille : Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse ; INTI

Spécialité : **Videx®** (Bristol-Myers-Squibb)

Présentation :

- ✓ Comprimés à 25mg, 50mg, 100mg, 150mg, 200mg.
- ✓ Poudre pour suspension buvable à 2 et 4 g/flacon.
- ✓ Gélule à 250mg, 400mg boîte de 30gélules.

Indication :

Infection à VIH de l'adulte et de l'enfant de plus de 6 mois.

Posologies :

Adulte :

- ✓ Poids > 60kg ou plus : 400mg/jour en prise unique.
- ✓ Poids < 60kg : 250mg/jour en prise unique.

Enfant :

- ✓ Poids > 25kg : 250 mg/jour en prise unique.
- ✓ Poids < 25kg : 10mg/kg en une prise unique.

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

Effets secondaires :

Cliniques :

Une neuropathie périphérique plus fréquente, les paresthésies, les crampes, la faiblesse et les douleurs des membres inférieurs s'observent plus souvent chez des patients qui ont des antécédents de ce type (dus au VIH ou à d'autres médicaments neurotoxiques).

Une pancréatite survient chez 5 à 10% des patients. Les patients ayant des antécédents de pancréatite aiguë ou présentant une atteinte rénale y sont particulièrement exposés.

Les vomissements, les nausées, les diarrhées, le diabète, les ballonnements, la fatigue, les maux de tête, les réactions allergiques.

Biologiques :

Elévation de la lipasémie, de l'amylasémie, de l'amylasurie, du taux d'acide urique.

Précaution d'emploi :

Antécédents de pancréatite, insuffisance rénale, insuffisance hépatique, phénylcétonurie, allaitement, grossesse, hypertriglycéridémie.

Contre indication :

- ✓ Hypersensibilité connue au produit.
- ✓ Pancréatite.

2.1.3.6. Abacavir (ABC)

Famille : Inhibiteur Nucléosidique de la Transcriptase Inverse : INTI

Spécialité : Ziagen® (Glaxo-Smithkline)

Présentation :

- Comprimé à 300mg
- Solution buvable à 20mg/ml

Indication :

Infection à VIH de l'adulte et l'adolescent.

Posologies

Adulte

- 600mg/jour, soit 1cp de 300mg matin et soir.

Adolescent de plus de 12ans

- 16 mg/Kg/jour en 2 prises.

Effets secondaires :

- Réaction hypersensibilité.
- Troubles digestifs, fatigue, céphalées.
- Acidose lactique, avec hépatomégalie, stéatose.

Contre indication :

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

2.1.3.7. Le Ténofovir disoproxil (TDF)

Famille : Inhibiteur Nucléotidique de la Transcriptase Inverse : INTI

Spécialité : VIREAD® (Labo.GILEAD)

Présentation :

- ✓ Comprimés à 300mg (correspond à 245mg de ténofovir disoproxil, soit 136mg de ténofovir).

Indication :

Traitement de l'infection à VIH chez l'adulte.

Posologie :

- ✓ 300mg à prendre au milieu des repas.

Effets secondaires : Toxicité rénale.

2.2. Les Inhibiteurs Non Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse

2.2.1 Mécanisme d'action

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 pro viral. Ces molécules sont actives uniquement sur la transcriptase inverse du VIH1. [33]

2.2.2. Monographie [32]

2.2.2.1. La Névirapine (NVP)

Famille : Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse : INNTI

Spécialité : Viramune® (Labo. BOEHRINGER INGELHEIR)

Présentation :

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

Indication :

Infection à VIH-1 de l'adulte et adolescent de plus 16 ans, et de l'enfant de plus de 2 mois.

Posologie :

Chez l'adulte :

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

Chez l'enfant :

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

Administration :

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

Métabolisme :

- La demi-vie plasmique : 25-30heures.
- Elimination : 80% urinaire (métabolites glycuronoconjugués), 10% fécale.

Effets secondaires :

Cliniques :

Eruption cutanée : 16% dans les 6 premières semaines de types erythémateuses, 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 Lyell (0.2%)

Biologiques :

Hépatites : Des hépatites biologiques peuvent apparaître dans les deux premiers mois du traitement.

Elles sont le plus souvent de type cytolytique. Des hépatites fulminantes fatales. Elles sont souvent associées à des manifestations d'hypersensibilité.

Contre indication :

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

Précaution d'emploi :

La névirapine étant un inducteur de cytochrome CYP450, la contraception doit être mécanique (préservatif) car elle diminue la concentration plasmatique des contraceptifs utilisés par la voie orale. Une précaution d'emploi s'impose en cas de prise de certains médicaments la rifampicine et du Ketoconazole.

2.2.2.2. L'Efavirenz (EFV)

Famille : Inhibiteur Non Nucléosidique de la Transcriptase Inverse : INNTI

Spécialité : **Sustiva® / Stocrin®** (Bristol-Myers-Squibb)

Présentation :

- Gélule dosée à 50mg, boîte de 30 gélules.
- Gélule dosée à 100mg, boîte de 30 gélules.
- Gélule dosée à 200mg, boîte de 90 gélules.
- Comprimé sécable à 600mg, boîte 30 comprimés.
- Solution buvable à 30mg/ml, flacon de 180ml.

Indication : elle est indiquée dans le traitement de l'infection à VIH-1 chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant de plus de 3 ans (si le poids est supérieur à 13kg).

Posologie recommandée :

- **Chez adulte** : 600 mg/jour en une prise au coucher.
- **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

Modalité de prise : administration indifféremment à jeun ou avec le repas.

Effets secondaires :

Toxicité du système nerveux central persistante et sévère

Tératogénicité (femme au 1^{er} trimestre de grossesse ou en âge de procréer sans contraception adéquate)

2.2.2.3. La delaviridine

Famille : Inhibiteur non Nucléosidique de la Transcriptase Inverse : INNTI

Spécialité : Rescriptor® (Labo. Park Davis)

Présentation :

Comprimé à 100mg.

Indication : Infection à VIH chez l'adulte.

Posologie : 1200 mg/jour en 3 prises, soit 4 comprimés à 100 mg matin, midi et soir.

Effets secondaires :

Eruption cutanée (urticaire, éruption maculopapuleuse)

2.1.4. Associations Thérapeutiques Fixes: [34]

2.1.4.1. Zidovudine (AZT) + Lamuvidine (3TC)

Spécialité : Combivir* / Duovir* (Labo Cipla)

Présentation :

- Comprimé (lamivudine150mg+Zidovudine300mg) en association fixe ;
boite de 60 comprimés.

Posologie :

- Elle est de 1 comprimé toutes les 12 heures par voie orale.

Contre indication :

- Hypersensibilité connue à l'un des composants ;
- Troubles hématologiques sévères (Hb<7,5g/dl).

2.1.4.2. Zidovudine (AZT) +Lamuidine (3TC) +Abacavir (ABC)

Spécialité : Trizivir*

Présentation :

- Comprimé contenant 300mg de Zidovudine+ 150mg de Lamuidine+ 300mg d'Abacavir ; boite de 60 comprimés.

Posologie :

- 1 comprimé toutes les 12 heures.

Indication :

Elle est indiquée dans le traitement de l'infection à VIH chez l'adulte et chez l'adolescent ayant plus de 12 ans.

2.1.4.3. Stavudine (D4T) +Lamuidine (3TC) + Nevirapine (NVP)

Spécialité : Triomune * (Labo Cipla)

Présentation :

- Comprimé contenant 150mg de 3TC + 200mg de NVP + 30mg de D4T.
- Comprimé contenant de 150mg de 3TC + 200mg de NVP + 40mg de D4T (Mais retiré sur le marche).

Posologie :

- 1 comprimé toutes les 12 heures.

Indication :

Infection à VIH chez l'adulte et chez les enfants.

Contre indication :

- Hypersensibilité connue à l'un des composants.

2.1.4.4. Zidovudine (AZT) + Lamuvidine (3TC) + Nevirapine (NVP)

Spécialité : Duovir-N (Labo Cipla)

Présentation :

- Comprimé contenant 150mg de 3TC + 200mg de NVP + 300mg de AZT

Posologie :

- 1 comprimé toutes les 12 heures.

Indication :

Infection à VIH chez l'adulte et chez les enfants.

Contre indication :

- Hypersensibilité connue à l'un des composants.

2.1.4.5. Lopinavir (LPV) + Ritonavir (RTV)

Famille : inhibiteur de protéase (lopinavir) potentialisé par un inhibiteur du CYP450 à faible dose.

Spécialité : Kaletra® (Labo. Abbott)

Présentation :

- Capsule molle contenant : 133,3mg de lopinavir + 33,3mg de ritonavir ;
- Solution buvable contenant : 42% d'alcool et : 80mg/ml de lopinavir + 20mg/ml de ritonavir.
- Comprimé Metrex® contenant : 200mg de lopinavir + 50mg de ritonavir.

Indication :

Infection à VIH-1 de l'adulte et de l'enfant de plus de 2 ans.

Posologie recommandée :

Adultes et Adolescents :

LPV/RTV : 400/100mg x 2/j.

Enfant :

LPV/RTV : 230/57,5 à 300/75 mg/m² x 2/j.

Administration : au cours ou en dehors des repas.

Contre indication :

- Hypersensibilité à l'un des composants.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Association à certains médicaments, inducteurs ou substrats du CYP3A4.

Effets secondaires :

- Troubles cutanéomuqueux : éruptions cutanées, sécheresse de bouche.
- Nausées, vomissement, douleurs abdominales.
- Hypercholestérolémie (8.5%) et hypertriglycéridémie (8%) avec risque de pancréatite.
- élévation de : ASAT, ALAT, Glycémie.

2.1.4.6. Lamivudine (3TC) + Abacavir (ABC)

Spécialité : Kivexa* (GalaxoSmithKline)

Présentation :

- Comprimé pelliculé à : 300mg de lamivudine + 600mg d'abacavir.

Indication :

Infection à VIH de l'adulte et l'adolescent de plus de 12 ans.

Posologie :

- 1 comprimé par jour.

Administration :

Au cours ou en dehors des repas.

Contre indication :

- Hypersensibilité connue à l'un des composants du produit.
- Insuffisance hépatique sévère.

2.1.4.7. Emtricitabine (FTC) + Ténofovir disoproxil (TDF)

Spécialité : Truvada* (Gilead)

Présentation :

- Comprimé pelliculé à : 200mg d'emtricitabine + 245 mg de ténofovir disoproxil.

Indication :

Traitement de l'infection à VIH-1 chez l'adulte.

Posologie :

- 1 comprimé par jour.

Administration :

Avec la nourriture (un repas léger suffit).

Contre indication :

- Hypersensibilité connue à l'un des composants.
- Co-administration avec un autre médicament contenant de l'emtricitabine, du ténofovir, ou un autre analogue de la cytidine (3TC)

2.1.4.8. Emtricitabine (FTC) + Ténofovir disoproxil (TDF) + Efavirenz (EFV)

Spécialité : Atripla* (Gilead/Bristol-Myers-Squibb) / **Viraday *** (Cipla)

Présentation :

- ❖ Comprimé pelliculé à : 200mg de FTC + 300mg de TDF + 600mg d' EFV.

Indication :

Infection à VIH-1 de l'adulte.

Posologie :

- ❖ 1 comprimé par jour.

Administration :

Avec de la nourriture (un repas léger suffit).

Contre indication :

- ❖ Hypersensibilité connue à l'un des composants.
- ❖ Insuffisance hépatique sévère (efavirenz).
- ❖ Grossesse, Allaitement.

2.3. Les Inhibiteurs de la Protéase :

2.3.1. Mécanisme d'action :

Les IP du VIH agissent au niveau du processus d'assemblage des protéines virales nouvellement synthétisées en utilisant l'action d'une enzyme clé qui est la protéase.

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

La protéase du VIH clive les polypeptides précurseurs permettant de générer les protéines structurelles et enzymatiques du virion. En présence des anti protéases, des virions immatures sont produits, lesquels sont incapables d'infecter de nouvelles cellules. Les IP sont actifs également sur les lymphocytes T CD4 activés et sur les cellules présentatrices d'antigènes telles que les macrophages

Les différentes molécules sont :

- Indinavir
- Ritonavir
- Nelfinavir
- (Lopinavir+Ritonavir) en une molécule fixe.
- Saquinavir

➤ Amprénavir

Les 4 premières sont utilisées au Mali.

2.3.2. Monographie [32]

2.3.2.1. Le ritonavir (RTV)

Famille : Inhibiteur de la protéase : IP

Spécialité : Norvir® (Labo.Abbott)

Présentation :

- Capsule molle à 100m
- Solution buvable à 600 mg/7,5ml.

Indication :

Infection à VIH de l'adulte et l'enfant de plus de 2 ans.

Posologie recommandée : est une dose croissante pendant les 14 premiers jours du traitement.

Tableau :

Gélules	Solutions
Adulte : J1 et J2, 300mg x 2/jour	J1 à J2, 3.75 ml x 2/jour
J3 à J6, 400mg x 2/ jour	J3 à J6, 5ml x 2/jour
J7 à J14, 500mg x 2/jour	J3 à J14, 6,25 ml x 2/jour
Puis, 600mg x 2/jour	Puis, 7,5 ml x 2/jour

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

Effets secondaires :

Cliniques : troubles Gastro intestinaux de type : nausées (45%), diarrhée (45%), vomissements (20%), douleurs abdominales (10%), troubles neurologiques à type de paresthésies, neuropathie périphérique.

Biologiques : augmentation des transaminases, des gammas GT, des triglycérides, cholestérol, amylase, acide urique.

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

Interactions médicamenteuses :

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'où l'effet BOOST.

Contre indications :

- Allergie connue à l'un des constituants,
- Insuffisance hépatique sévère.

2.3.2.2. L'Indinavir (IDV)

Famille : inhibiteur de la protéase virale : IP

Spécialité : Crixivan® (Labo. Merck Sharp & Dohme-Chibret)

Présentation :

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

Indication :

Infection à VIH de l'adulte.

Posologie recommandée :

- ❖ 2400 mg/jour en 3 prises de 800 mg toutes les 8 heures.

Modalités de prise : administration à jeun, 1 heure avant ou 2 heures après les repas.

Apport hydrique d'au moins 1,5 litres/jour afin de limiter le risque de lithiase rénale.

Effets secondaires :

Lithiase des voies urinaires possibles

Contre indication :

- ❖ Insuffisance rénale.
- ❖ Insuffisance hépatique.

Interaction médicamenteuse : L'indinavir est un inducteur de cytochromes P450, il peut donc interagir avec les médicaments utilisant le même mécanisme tels que les antituberculeux (la rifampicine), les psychotropes et les antihistaminiques.

Précaution d'emploi :

- ❖ En prévention des lithiases urinaires, il est recommandé de boire suffisamment (1,5 litres) d'eau.

2.3.2.3. Le Nelfinavir (NVF)

Famille : inhibiteur de la protéase virale : IP

Spécialité : Viracept* (Labo. Roche)

Présentation :

- Comprimé pelliculé à 250 mg, boîte de 270
- Poudre orale à 50mg/1 g, flacon de 144g.

Indication :

Infection à VIH-1 de l'adulte et de l'enfant de plus de 2 ans.

Posologie recommandée :

- **Chez l'adulte :** 750mg x 3/jour ;
- **Chez l'enfant de 2 à 13 ans :** 25 à 30mg/kg x 3/j.

Administration : elle se fait par voie orale au cours d'un repas.

Effets secondaires :

- Rashes cutanés.
- Diarrhée.
- Elévation des transaminases.
- Diminution des polynucléaires neutrophiles.
- Elévation des triglycérides, cholestérol.
- Lipodystrophie.

Contre-indication :

Hypersensibilité au produit.

2.3.2.4. Le Saquinavir (SQV)

Famille : inhibiteur de la protéase virale : IP

Spécialité : Invirase*(Labo.Roche)

Présentation :

- Gélule à 200mg
- Comprime à 500mg

Indication :

Infection à VIH-1 de l'adulte et l'adolescent de plus de 16 ans.

Posologie recommandée :

- 1800 mg/jour en 2 prises de 400 mg soit 2 gélules à 200mg matin et soir.

Effets secondaires :

L'Invirase est, en général, bien toléré.

Lipodystrophie et troubles métaboliques.

Contre indication :

Hypersensibilité connue au produit.

2.3.2.5. Fos-Amprénavir

Famille : inhibiteur non peptidique de la protéase

Spécialité : Telzir® (Labo.GlaxoSimthKline)

Présentation :

- Comprimés à 700mg (600mg d'amprénavir).
- Suspension orale à 50mg/ml (43mg/ml d'amprénavir).

Indication :

Infection à VIH-1 chez l'adulte et l'enfant de plus de 4 ans.

Posologie recommandée :

- **Adultes et adolescents de plus de 13 ans et de plus de 50kg.**

Capsules molles : 2400mg/j en 2 prises, soit 8 capsules à 150mg matin et soir.

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

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

Solution buvable : 45mg (3ml)/kg/j, en 2 prises, soit 22,5mg (1,5ml)/kg matin et soir sans excéder la dose maximale de 2800mg/j.

Effets secondaires :

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

3. Nouvelles molécules : [34]

3.1. Inhibiteurs de la fusion

L'inhibiteur de fusion le plus connu et actuellement disponible est l'enfuvirtide. Initialement appelé T20 il se fixe sur la gp41 empêchant ce dernier de remplir son rôle, inhibant ainsi la fusion des membranes et donc l'entrée du virus dans les cellules hôtes. Administre par voie sous-cutanée matin et soir (deux fois/j).

3.1.1. Enfuvirtide (T-20)

Famille : Inhibiteur de Fusion : IF

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

Présentation :

- Poudre pour solution injectable 90mg.

Indication : Infection à VIH en association.

Posologie :

- **Adulte** : Par voie sous-cutanée : 90mg (1ml) x 2 fois/jour, dans la partie haute du bras, la face antérieure de la cuisse ou l'abdomen.

Effets secondaires :

Réactions (papule érythémateuse) au site d'injection.

Contre indication :

- Hypersensibilité au produit.
- Allaitement.
- Grossesse : ne prescrire que si le bénéfice attendu justifie le risque potentiel pour le fœtus.

3.2. Inhibiteurs de l'intégrase :

Premiers représentants de cette classe, **MK-0518** et le **GS-9137** sont actifs sur les souches de VIH-1 résistantes aux autres classes d'antirétroviraux.

3.2.1. MK-0518

Famille : inhibiteur de l'intégrase du VIH-1

Présentation :

- Comprimé pelliculé de 400mg.

Indication :

Infection à VIH-1 de l'adulte.

Posologie :

- 1 comprimé (400mg) x 2 fois par jour, pendant ou dehors des repas.

Effets secondaires :

Les plus fréquents : céphalées, sensations de fatigue, prurit, insomnie, rêves étranges, nausées, diarrhées.

Les moins fréquents : vomissements, somnolence, altération du goût, douleur abdominale.

Biologies :

Hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie, élévation des transaminases, et de la bilirubinémie.

Contre-indications :

- Hypersensibilité au produit.
- Grossesse, allaitement.

3.3. Inhibiteurs des co-récepteur CCR5 et CXCR4 :

La classe des inhibiteurs de CCR5 comprenait trois composés (**aplaviroc, maraviroc, vicriviroc**).

Le développement de l'aplaviroc a été interrompu précocement du fait d'une hépatotoxicité.

Les essais du vicriviroc ont été interrompus chez les patients naïfs d'ARV du fait d'une efficacité inférieure à celle du comparateur (efavirenz). Il en a été de même avec le maraviroc lorsqu'il était administré en une prise par jour [35].

C. Traitement antirétroviral :

1. Objectif :

L'objectif du traitement antirétroviral est de rendre et maintenir la charge virale indétectable au mieux possible afin de restaurer l'immunité, permettant d'augmenter l'espérance de vie et d'améliorer la qualité de vie des patients.

2. Principes :

- C'est un traitement à vie, qui nécessite une excellente observance de la part des patients et un suivi intensif de la part des personnels soignant.
- Le traitement antirétroviral est une trithérapie associant généralement deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) à un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) ou un inhibiteur de protéase (IP).
- Les combinaisons thérapeutiques fixes doivent être privilégiées pour favoriser l'observance et diminuer le coût de la prise en charge pour le pays.
- Les molécules utilisées doivent figurer sur la liste des médicaments essentiels du Mali ou bénéficier d'une autorisation spéciale et seront nécessairement pré qualifié par l'OMS et une qualification.

3. Indication du traitement : [17, 36, 37,38]

L'indication du traitement sera fonction de l'état clinique, immunologique et/ou virologique du patient.

Asymptomatique :

Chez les patients asymptomatiques, ou peu symptomatiques ayant un taux de lymphocytes CD4 entre 350 et 500/mm³, le traitement sera discuté en fonction de :

- L'évolutivité clinique.
- La charge virale quand elle est disponible (charge virale supérieure à 100000copies/ml) à deux contrôles.
- La motivation du patient.
- Taux de CD4<15% des lymphocytes totaux.
- Les patients asymptomatiques avec des CD4 entre 350 et 500/mm³ et une charge virale <100000 copies/ml, le traitement n'est pas recommandé. Dans ce cas on surveillera les lymphocytes CD4 tous les 3 à 6 mois.

Symptomatique :

On instaure un traitement antirétroviral chez toutes les personnes ayant des symptômes de la maladie VIH ou stade sida.

4. Les schémas thérapeutiques :

Est considéré comme schéma de première ligne tout schéma de première intention chez un sujet naïf de tout traitement antirétroviral. Toute substitution en cas d'intolérance par exemple est aussi considérée comme un schéma de première ligne.

Est considéré comme schéma de deuxième ligne tout schéma après échec thérapeutique.

4.1. Schéma de première ligne pour le VIH1 :

Il associe deux (2) inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) et un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI).

4.2. Schéma de deuxième ligne :

Doit inclure au moins 2 nouvelles molécules dont l'une issue d'une famille différente des familles utilisées en première ligne.

5. Surveillance :

5.1. Information et préparation du patient :

Compte tenu de la chronicité du traitement ARV et de l'importance de l'observance pour l'efficacité, chaque patient recevra une éducation thérapeutique avant le début de son traitement.

5.2. Bilan initial :

Bilan clinique pré- thérapeutique : examen clinique minutieux incluant (poids et taille, tension) et recherche d'une grossesse chez les femmes en âge de procréer.

Pré inclusion : sérologie VIH et CD4

Le bilan minimum recommandé à l'initiation du traitement :

- ❖ NFS
- ❖ Test de grossesse
- ❖ ALAT
- ❖ Glycémie
- ❖ Créatininémie

Jour 15 évaluation de l'observance et de la tolérance, transaminases chez les patients sous névirapine.

Mois 1 : examen clinique incluant le poids, évaluation de l'observance et le bilan biologique suivant : NFS, transaminases, créatininémie, glycémie.

Après le 1^{er} mois de traitement, le suivi clinique sera maintenu à un rythme mensuel jusqu'au 3^{ème} mois.

Mois 2 : examen clinique incluant le poids, évaluation de l'observance.

Mois 3 : examen clinique incluant le poids, évaluation de l'observance, et le bilan biologique suivant :

- NFS
- Transaminases

- Créatininémie
- Glycémie
- Amylase
- Cholestérol et triglycérides.

Mois 6, Mois 12 et tous les 6 mois : examen clinique incluant le poids, évaluation de l'observance, la tolérance, l'efficacité clinique, le bilan biologique standard (NFS, transaminases, créatininémie, glycémie, lipidémie) et immunovirologique (CD4, charge virale).

Après le troisième mois de traitement, le suivi clinique sera maintenu à un rythme au maximum trimestriel.

L'évaluation de la réponse immunovirologique (numération des CD4 et la charge virale) au traitement ARV sera effectuée tous les six mois.

6. Altérations métaboliques au cours des traitements antirétroviraux :

Les altérations métaboliques représentent un ensemble d'anomalies biologiques qui sont souvent, mais pas toujours, associées à une lipodystrophie chez les patients infectés par le VIH.

Compte tenu de l'impact des traitements antirétroviraux sur le métabolisme lipidique et glucidique, les évaluations métaboliques sont à effectuer avant la mise sous traitement antirétroviral puis à intervalles réguliers pendant le traitement.

Même si l'infection par le VIH et surtout le stade sida s'accompagne d'anomalies métaboliques, les anomalies les plus sévères et les plus fréquentes ont été rapportées après l'introduction des IP de première génération et en particulier du ritonavir [26].

Il est admis que la majorité des IP perturbent les paramètres lipidiques et entraînent une élévation des triglycérides et des cholestérols. Dans le cas de lopinavir on observe une augmentation du cholestérol et une dégradation de la

glycémie. Quant à l'indinavir on observe également des perturbations du métabolisme glucidiques [27].

Parmi les INTI, les analogues de la thymidine, en particulier la stavudine, peuvent être responsables d'une dyslipidémie généralement modérée, portant surtout sur les triglycérides [28]. L'association stavudine et didanosine, induit également des perturbations glucidiques.

Parmi les INNTI, la névirapine qui modifie les paramètres lipidiques, avec augmentation du cholestérol, mais sans augmentation des triglycérides.

L'efavirenz augmente le cholestérol, néant moins, l'étude des sous fractions de lipoprotéines retrouve un profil moins athérogène que celui induit par la névirapine [29].

IV. METHODOLOGIE

1. Lieu d'étude :

Notre étude a été effectuée dans la pharmacie /unité biologique du CESAC de Bamako.

1.1. Présentation du CESAC :

Le Centre d'écoute, de soins, d'animation et de conseils (CESAC) pour les personnes vivant avec le VIH et le SIDA a été créé en septembre 1996 afin d'apporter une réponse médicale et psychosociale adaptée aux problèmes de la prise en charge des personnes confrontées au fardeau de l'infection par le VIH et le SIDA.

Ce centre a vu le jour grâce au soutien financier de la Coopération Française en collaboration avec le ministère de la santé, des personnes âgées, de la solidarité et de l'ARCAD SIDA (association de recherche, de communication et d'accompagnement à domicile des personnes vivant avec le VIH et SIDA).

Le CESAC est situé au centre ville de Bamako à l'Est du ministère de l'administration territoriale ; rue Archinard porte 526.

Ses activités s'articulent autour de 5 grandes unités qui composent la structure :

- Accueil.
- Conseil dépistage.
- Soins médicaux.
- Unité biologique/pharmacie.
- Assistance sociale.

Il se compose de :



- Une salle d'accueil et d'un secrétariat.
- Une salle de documentation.
- Une salle de soins et de prélèvement ; une salle d'hospitalisation de jour possédant cinq (5) lits, cinq (5) bureaux pour les consultations médicales et les conseils.
- Une salle de réunion.
- Deux salles de pharmacie.
- un bureau pour le coordinateur.

Le personnel est pluridisciplinaire et est composé:

- Trois médecins dont un coordinateur.
- Deux pharmaciens.
- quatre travailleurs sociaux dont deux en charges des orphelins et enfants vulnérables.
- un secrétaire.
- deux techniciens de laboratoire d'analyses médicales.
- trois infirmiers et un aide soignant dont deux chargés des Soins à domicile.
- quatre (4) opérateurs de saisies.
- un chauffeur.
- un archiviste.
- un planton.
- un technicien de surface.
- trois gardiens.

L'équipe d'appui se compose de :

- un pharmacien assistant.
- trois conseillers psychosociaux.

1.2. Objectifs du CESAC

Le Centre a pour objectifs :

- ✓ Promouvoir une prise en charge globale de qualité dans le respect de l'éthique et des droits des personnes ;
- ✓ Faciliter l'accès au conseil, au dépistage et aux soins ;
- ✓ Offrir aux personnes affectées par le VIH et le SIDA un lieu d'accueil, de rencontre, d'orientation, d'information, de soutien médical et psychosocial ;
- ✓ Offrir aux PVVIH, une prise en charge médicale en milieu extrahospitalier (accompagnement, soins à domicile...).
- ✓ Améliorer la qualité de vie et le bien être des PVVIH.

2. Type et période d'étude :

Il s'agit d'une étude prospective descriptive qui s'est déroulée de janvier 2009 à janvier 2010 soit une période de 13 mois.

3. Population d'étude :

Patients adultes vivant avec le VIH et le SIDA sous traitement antirétroviral, initiés et suivis au CESAC de Bamako.

3.1. Critère d'inclusion :

-Tout patient ayant initié le traitement antirétroviral au CESAC de Bamako durant la période de janvier à février 2009, ayant accepté de participer à l'étude.

3.2. Critère de non inclusion :

-Les patients n'ayant pas initié le traitement antirétroviral au CESAC de Bamako durant la période de janvier à février 2009 ou non consentant à participer à l'étude.

-Les enfants de moins de 15 ans.

3.3. Critère d'exclusion :

-Tout patient transféré ou perdu de vue (patient ayant arrêté le traitement et ne disposant pas de contact).

3.3. Echantillonnage :

La taille de notre échantillon était de 85 patients en faisant référence aux critères d'inclusion de notre étude parmi les 105 patients initiés au traitement ARV du 1^{er} janvier au 28 février 2009.

4. Variables mesurées :

4.1. Variables qualitatives :

Sexe, résidence, type de VIH, schéma thérapeutique utilisé, observance au traitement.

4.2. Variables quantitatives :

Age, poids, taux de CD4, charge virale, taux d'hémoglobine, numération de plaquettes, ALAT, glycémie, créatininémie, cholestérolémie, triglycéridémie, amylasémie.

5. Déroulement de l'étude :

5.1. Aspects éthiques :

L'enquête s'est déroulée dans la plus grande confidentialité après consentement éclairé sans aucune influence des patients. La langue Bambara a été notre principal moyen de communication.

5.2. Collecte des données :

Les données ont été recueillies à partir des dossiers médicaux des patients et le logiciel de saisie Logone de la pharmacie.

5.3. Techniques de mesure des variables :

Ces variables ont été mesurées en fonction des données sociodémographiques et para cliniques recueillies sur une fiche d'enquête élaborée à cet effet (CF annexes).

Les échantillons de sang ont été prélevés dans la salle de soins du CESAC et transportés dans les conditions optimales au Laboratoire ALGI.

L'analyse des paramètres du bilan biologique s'est effectuée au laboratoire ALGI.

- ❖ Au laboratoire ALGI il utilise le DIANA et XENIA pour la détermination de la numération formule sanguine (NFS).

DIANA /XENIA compte par impédance le nombre de globules blanc, les globules rouges et les plaquettes.

Les cellules en suspension dans un milieu isotonique traversent un orifice ou un champ est établi. En passant à travers l'orifice, les cellules provoquent une augmentation d'impédance proportionnelle à leur volume. L'instrument compte le nombre de cellules et les trie en fonction de leur taille, permettant ainsi l'analyse de leur distribution.

Au cours de notre étude on avait considéré comme cas d'anémie tout taux d'hémoglobine < 12g/dl, thrombocytopénie (taux de plaquette < 150 10³/mm³).

- ❖ La méthode de numération des LT CD4+ et TCD8+ utilisée au laboratoire ALGI est basée sur la cytométrie en flux. La cytométrie est une technique biophysique d'analyse qualitative et quantitative de cellules ou de particules en suspension.

La mesure simultanée des différentes caractéristiques physiques ou chimiques des cellules est effectuée pendant que les cellules défilent (1/1) dans une chambre d'analyse, à une vitesse de 50 à 30 000 cellules/seconde.

Selon le protocole national de la prise en charge antirétrovirale.

Le degré d'immunodépression a été classé comme suit :

CD4 < 200 cellules/mm³ (**sévère**).

CD4 compris entre 200-350 cellules/mm³ (**avancée**).

CD4 > 350 cellules/mm³ (**modérée**).

L'appareil utilisé est le FASCOUNT.

- ❖ La charge virale est déterminée par le Nuclisens EasyQ du Laboratoire Merieux et le M2000RT du Laboratoire Abbott.

Le Nuclisens EasyQ offre un type d'amplification isotherme, NASBA (Amplification à Base de Séquence d'Acide Nucléique) combinée à une étape de détection simultanée.

Le dosage Abbott RealTime HIV-1 utilise la PCR (Polymérase Chain Réaction) avec une détection homogène de la fluorescence en temps réel.

- ❖ Les paramètres biochimiques sont déterminés par le LISA XS, qui est un système d'analyses complet et répond aux besoins de productivité en biochimie : module à électrodes sélectives intégré, chargement continu des échantillons, réalisation en continu de la charge de travail.

Le seuil de ALAT étant de 40 UI/l dans notre étude toute ALAT > 40UI/l était considéré comme anormale.

Une valeur de créatininémie supérieure à 120umol/l était considérée comme anormale.

Toute valeur de glycémie > 6mmol/l était considérée comme un cas d'hyperglycémie dans notre étude.

Une triglycéridémie inférieure ou égale à 1,7mmol/l était considérée comme normale.

Toute valeur de cholestérolémie totale inférieure ou égale à 5,68mmol/l était considérée comme normale.

Une amylasémie inférieure à 82UI/l était considérée comme normale dans notre étude.

6. Saisie et analyse des données :

Les textes ont été saisis sur Windows dans le logiciel Word et les données ont été analysées avec le logiciel Epi Info 6 version 6.04dfr.

Le test statistique utilisé a été le test de Chi² pour comparer les proportions.

Une valeur de $p < 0,05$ a été considérée comme statistiquement significative.

V. RESULTATS

Nous avons mené une étude prospective sur l'évolution des paramètres du bilan biologique chez 85 patients sous traitement antirétroviral de janvier 2009 à janvier 2010 au CESAC de Bamako.

Tableau 1 : Répartition des patients selon le sexe.

Sexe	Fréquence	Pourcentage
Féminin	55	64,7%
Masculin	33	35,3%
Total	85	100%

Le sexe féminin a été le plus représenté soit 64,7% des patients.

Tableau 2 : Répartition des patients selon l'âge.

Tranche d'âge en année	Fréquence	Pourcentage
15-24	8	9,4%
25-34	33	38,8%
35-44	23	27,1%
≥ 45	21	24,7%
Total	85	100%

La tranche d'âge (25 ans à 34 ans) représente la majorité de notre échantillon soit 38,8%.

Tableau 3 : Répartition des patients selon le lieu de résidence.

Résidence	Fréquence	Pourcentage
Bamako	75	88,2%
Hors de Bamako	10	11,8%
Total	85	100%

Seulement 11,8% de nos patients résidaient hors de Bamako.

Tableau 4 : Répartition des patients selon le poids à l'inclusion.

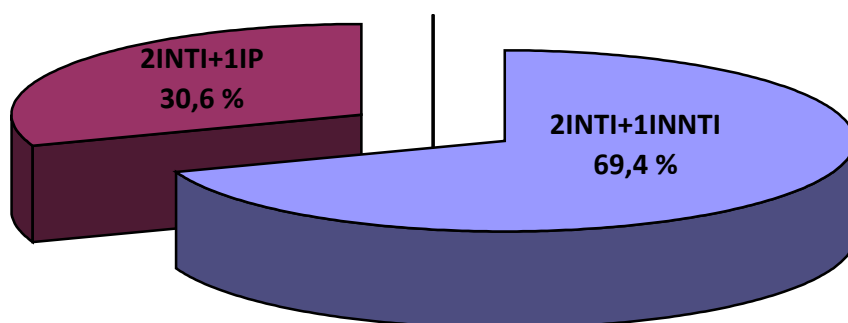
Poids au début du traitement	Fréquence	Pourcentage
< 60	52	61,2%
≥ 60	33	38,8%
Total	85	100%

Seulement 38,8% de nos patients avaient un poids supérieur ou égal à 60kg au début du traitement.

Tableau 5 : Répartition des patients selon le type de VIH.

TYPE VIH	Fréquence	Pourcentage
VIH 1	82	96,5%
VIH 2	3	3,5%
Total	85	100%

Les patients infectés par l'agent pathogène VIH1 étaient majoritaires soit 96,5%.



Graphique 1 : Répartition des patients selon le schéma thérapeutique utilisé au début du traitement.

L'association 2INTI + 1INNTI était la plus utilisée au début du traitement antirétroviral soit 69,4%.

Tableau 6 : Evolution des changements de schéma thérapeutique à M0, M6 et M12 du traitement.

Changement de schéma thérapeutique	M1	M6	M12
Oui	8	12	5
	10,4%	17,1%	7,4%
Non	69	58	63
	89,6%	82,9%	92,6%
Total	77	70	68
	100%	100%	100%

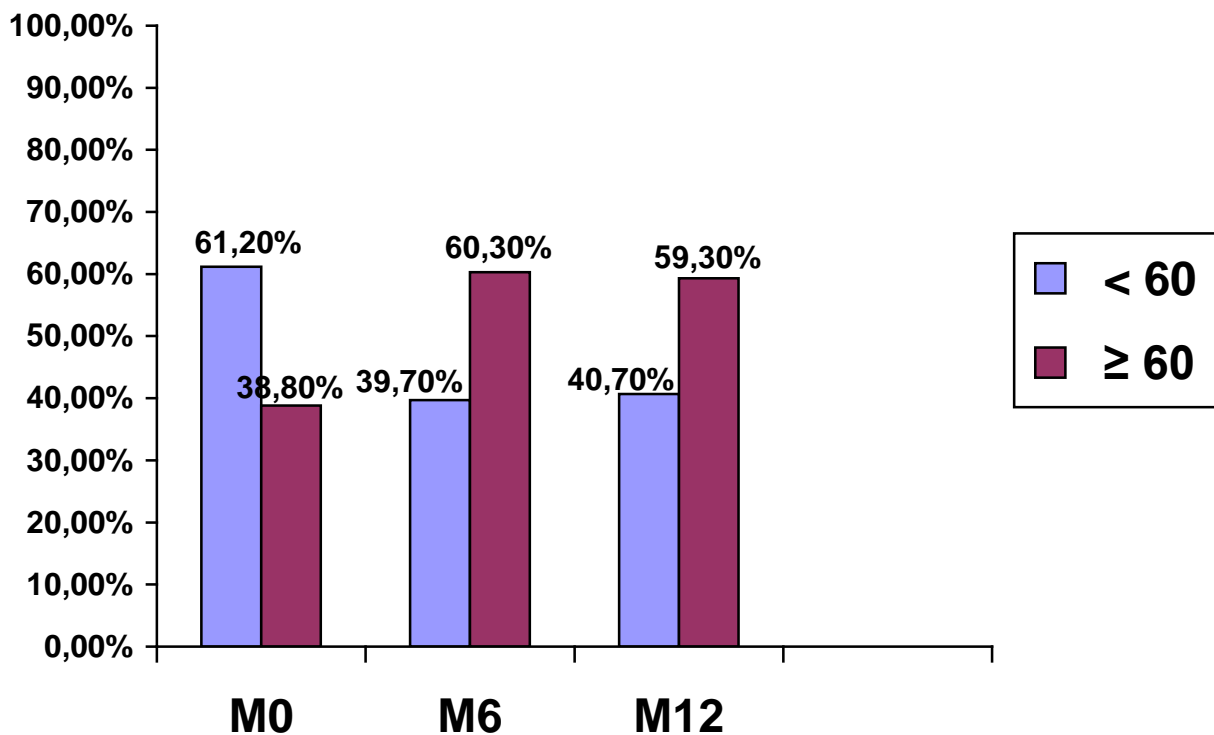
Le taux de patient ayant effectué un changement de schéma thérapeutique n'a pas connu de changement statistiquement significatif de M1 (10,4%) à M6 (17,1%) et à M12 (7,4%). $p=0,232$

Tableau 7 : Répartition des patients selon la raison du changement de schéma thérapeutique à M1, M6 et M12 du traitement.

Raison du changement de schéma thérapeutique	M1	M6	M12
Effets secondaires	8 100%	3 25%	2 40%
Rupture de stock	00 00%	9 75%	2 40%
Grossesse	00 00%	00 00%	1 20%
Total	8 100%	12 100%	5 100%

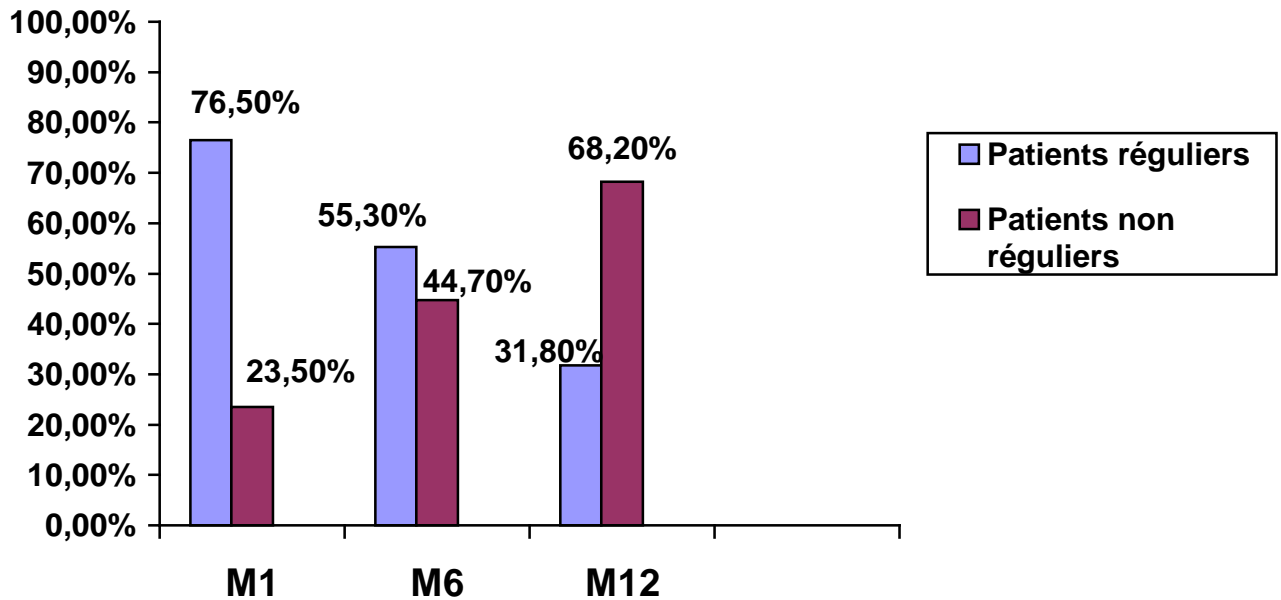
Les effets secondaires des ARV étaient les principales causes de changement de schéma thérapeutique : 100% à M1 ; 25% à M6 ; 40% à M12.

La différence était statistiquement significative. $p=0,0037$



Graphique 2 : Evolution des patients selon le poids à M0, M6 et M12 du traitement.

Le taux des patients ayant un poids ≥ 60 kg a statistiquement augmenté de l'inclusion (38,8%) à M12 (59,3%). $P=0,0088$



Graphique 3 : Répartition des patients selon la régularité à M1, M6 et M12 des bilans biologiques.

Le taux des patients réguliers aux bilans biologiques a connu une régression statistiquement significative : 76,5% à M1 ; 55,3% à M6 ; 31,8 à M12. $p=0,0000004$

Tableau 8 : Evolution des patients selon l'observance à M1, M6 et M12 du traitement.

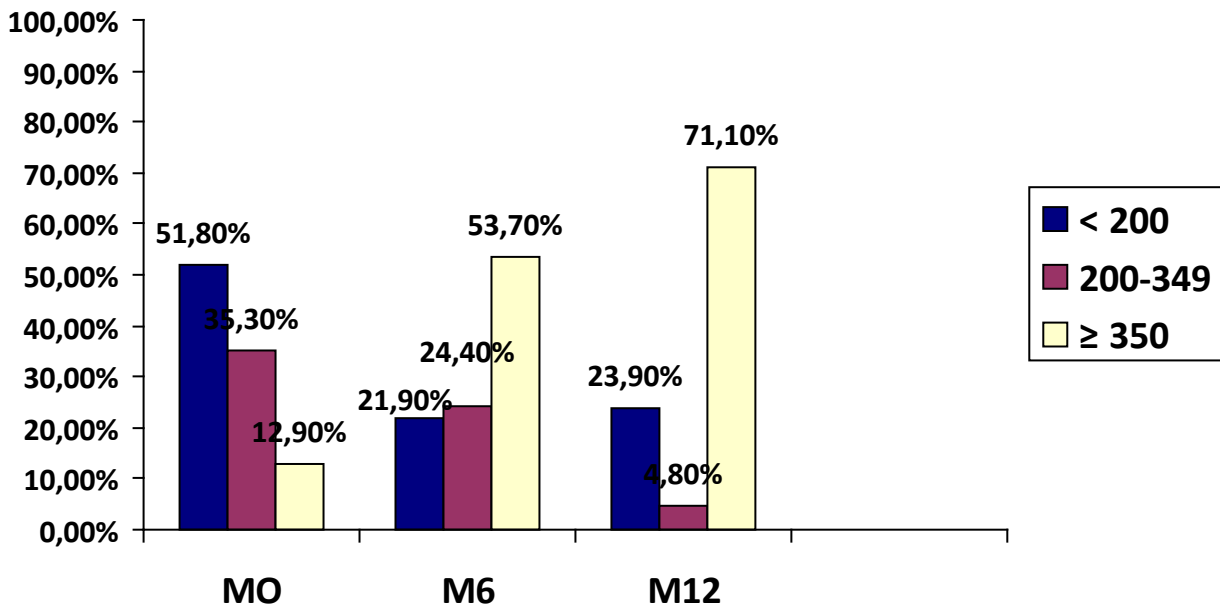
Observance	M1	M6	M12
Oui	66	67	61
	86,8%	94,4%	89,7%
Non	10	4	7
	13,2%	5,6%	10,3%
Total	76	71	68
	100%	100%	100%

Le taux de patient non observant n'a pas connu de changement statistiquement significatif : 13,2% à M1 ; 5,6% à M6 ; 10,3 à M12. P=0,302

Tableau 9 : Répartition des patients selon la raison de l'inobservance M1, M6 et M12 du traitement.

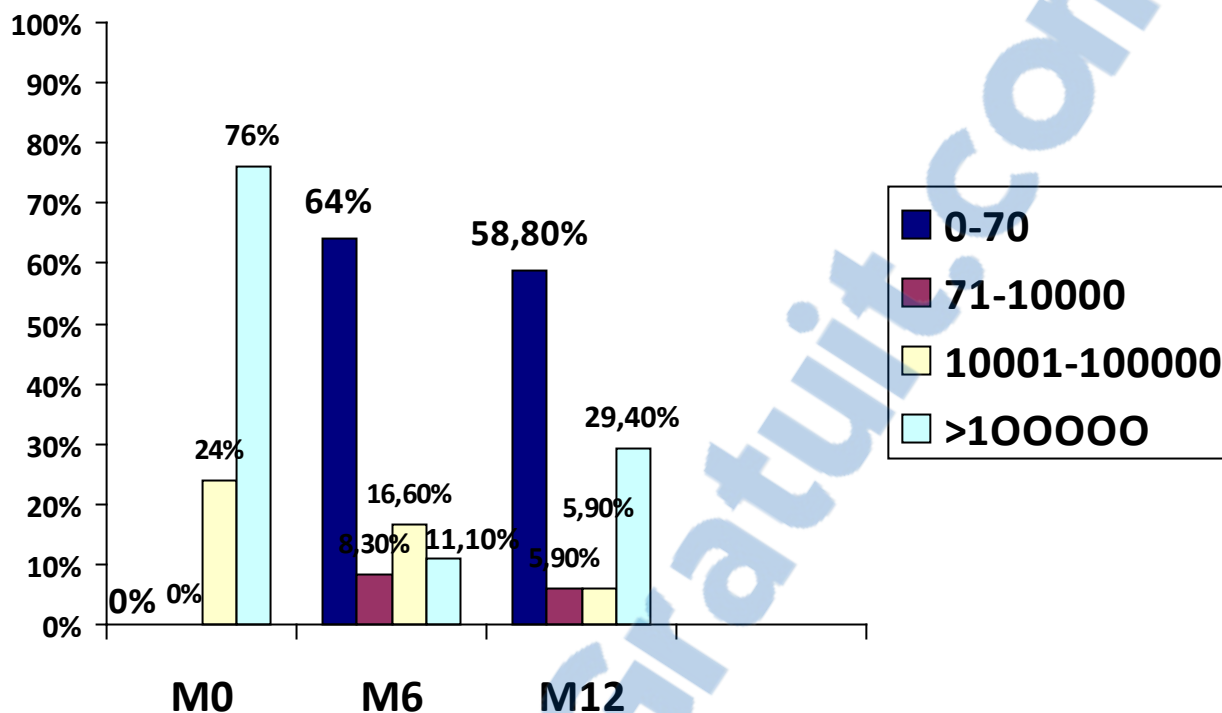
Raison de l'inobservance	M1	M6	M12
Effets secondaires	1 10%	0 00%	0 00%
Manque de moyen financier	3 30%	2 50%	5 71,4%
Oubli	2 20%	0 00%	2 28,6%
Arrêt volontaire	1 10%	1 25%	0 00%
Accouchement	1 10%	0 00%	0 00%
Voyage	2 20%	1 25%	0 00%
Total	10 100%	4 100%	7 100%

Le manque de moyen financier a été la raison principale de l'inobservance soit à M1 (30%), M6 (50%), M12 (71,4%).



Graphique 4 : Evolution du taux de CD4 des patients à M0, M6 et M12 du traitement (cellule/mm³).

Le taux des patients sévèrement immunodéprimés a connu une régression statistiquement significatif : 51,8% à M0 ; 21,9% à M6 ; 23,8% à M12. $p=0,0000007$



Graphique 5 : Répartition des patients selon la charge virale à M1, M6 et M12 du traitement (copies/ml).

Le taux des patients ayant une CV indétectable a connu une augmentation statistiquement significative : 00% à M0 ; 64% à M6 ; 58,8% à M12. $P=0,0000013$

Tableau 10 : Comparaison du taux d'hémoglobine des patients entre M0, M6 et M12 (g/dl)

Taux d'hémoglobine	M0	M6	M12
	56	21	13
< 12	65,9%	52,5%	61,9%
	29	19	8
≥ 12	34,1%	47,5%	38,1%
	85	40	21
Total	100%	100%	100%

Le taux des patients ayant une anémie légère n'a pas connu de changement statistiquement significatif : 65,9% à M0 ; 52,5% à M6 ; 61,9% à M12. P=0,356

Tableau 11 : Evolution du nombre de plaquettes des patients à M0, M6 et M12 du traitement ($10^3/mm^3$).

Taux de plaquettes	M0	M6	M12
	8	1	1
< 150	9,4%	2,1%	3,8%
	77	46	25
≥ 150	90,6%	97,9%	96,2%
Total	85	47	26
	100%	100%	100%

A l'inclusion 9,4% des patients avaient une thrombopénie, ce taux n'a pas connu de changement statistiquement significatif à M6 (2,1%) et M12 (3,8%).

P=0,2195

Tableau 12 : Evolution d'ALAT des patients à M0, M6 et M12 du traitement (UI/l).

ALAT	M0	M6	M12
≤ 40	62 87,3%	40 87%	25 96,2%
> 40	9 12,7%	6 13%	1 3,8 %
Total	71 100%	46 100%	26 100%

Le taux des patients ayant une ALAT élevée n'a pas connu de changement statistiquement significatif : 12,7% à M0 ; 13 % à M6 et 3,8% à M12. P=0,421

Tableau 13 : Evolution de la glycémie des patients à M0, M6 et M12 du traitement (mmol/l).

Glycémie	M0	M6	M12
	84	45	25
≤ 6	98,8%	97,8%	96,2%
	1	1	1
> 6	1,2%	2,2%	3,8%
Total	85	46	26
	100%	100%	100%

Le taux des patients ayant une glycémie normale n'a pas connu de changement statistiquement significatif : 98,8% à M0 ; 97,8% à M6 et 96,2% à M12. $p=0,676$

Tableau 114 : Comparaison de la créatinémie des patients à M0, M6 et M12 du traitement (**mmol/l**).

Créatininémie	M0	M6	M12
≤ 120	81	46	26
	95,3%	100%	100%
> 120	4	00	00
	4,7%	00%	00%
Total	85	46	26
	100%	100%	100%

Le taux des patients ayant une créatininémie normale n'a pas connu de changement statistiquement significatif : 95,3% à M0, 100% à M6, 100% à M12. P=0,175

Tableau 15 : Comparaison de la cholestérolémie des patients à M6 et M12 du traitement (mmol/l).

Cholestérolémie	M6	M12
$\leq 5,68$	31	12
	100%	100%
$> 5,68$	00	00
	00%	00%
Total	31	12
	100%	100%

Aucun patient n'avait une cholestérolémie élevée au terme de l'étude.

NB : la cholestérolémie n'est pas demandée à M0 et M1.

Tableau 16 : Comparaison de la triglycéridémie des patients à M6 et M12 du traitement (mmol/l).

Triglycéridémie	M6	M12
$\leq 1,70$	21	15
	100%	100%
$> 1,70$	00	00
	00%	00%
Total	21	15
	100%	100%

Aucun patient n'avait une triglycéridémie élevée au terme de l'étude.

NB : la triglycéridémie n'est pas demandée à M0 et M1.

Tableau 17 : Comparaison de l'amylasémie des patients à M6 et M12 du traitement (UI/l).

Amylasémie	M6	M12
< 82	30	13
	66,7%	59,1%
≥ 82	15	9
	33,3%	40,9%
Total	45	22
	100%	100%

A M6 33,3% des patients avaient un taux d'amylase élevé et ce taux n'a pas connu de changement statistiquement significatif à M12 (40,9%). $p=0,543$

NB : l'amylasémie n'est pas demandée à M0 et M1.

VI. COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS

Le but de notre étude était de suivre l'évolution des paramètres biologiques chez les patients sous traitement antirétroviral à M0, M1, M6 et à M12 au CESAC de Bamako. Pour cela nous avons procédé à la numération des CD4, des plaquettes et au dosage des taux d'hémoglobines et des paramètres biochimiques (la glycémie, la créatininémie, cholestérolémie, triglycéridémie, amylasémie, et ALAT) et la charge virale.

A. Caractéristiques sociodémographiques :

➤ Le sexe

Le sexe ratio a été de 1,7 en faveur des femmes. Ce résultat est comparable à celui obtenu par EDS-IV qui a rapporté un sexe ratio de 1,5 en faveur des femmes [3]. Il pourrait s'expliquer par leur vulnérabilité, les contraintes socioculturelles et leur constitution physiologique exposant plus facilement à l'infection à VIH [39].

➤ Age

La moyenne d'âge était de 36ans avec des extrêmes de 18 et 68ans. Les classes d'âge (25-34) et (35-44) étaient majoritaires avec respectivement 38,8% et 27,1%. Ce résultat est comparable à celui de KIBANGOU au Congo [40], qui a obtenu dans son étude sur l'évolution clinique et biologique des patients sous ARV, une classe d'âge majoritaire de 29 à 51ans avec des extrêmes de 15 à 67 ans.

Ces tranches d'âge correspondent à des couches les plus sexuellement actives de la population [39].

➤ Résidence :

La presque totalité de nos patients résident à Bamako (88,2%). Ceci peut s'expliquer la présence du CESAC en pleine ville de Bamako.

B. Régularité au bilan biologique :

La régularité au bilan biologique a statistiquement régressé au terme de notre étude ($p=0,0000004$). Cet état de fait est du d'une part à une méconnaissance de l'importance du bilan biologique et d'autre part à un manque de moyen financier des patients pour venir au centre.

C. Paramètres étudiés :

➤ Le poids

A l'inclusion la majorité de nos patients avait un poids inférieur à 60kg avec une fréquence de 61,2%, ce résultat est comparable à ceux de Sanogo M [41] et Maiga OI [42] qui ont trouvé respectivement 57,8% et 83%. Ce taux s'expliquerait par un état général altéré des malades à l'arrivée.

Au terme de notre étude on a remarqué une augmentation statistiquement significative des patients ayant un poids ≥ 60 kg ($p=0,0088$), ce qui montre un effet bénéfique de la trithérapie antirétrovirale dans le gain du poids qui est un des paramètres de l'efficacité du traitement.

➤ Taux de CD4

A l'inclusion, 51,8% des patients étaient à un niveau d'immunodépression sévère avec un taux de CD4 < 200 cellules/mm³. Cette sévère lymphopénie CD4 serait essentiellement due à un dépistage tardif. Ce déficit immunitaire marqué a été observé par Diaby [43] en cote d'ivoire et Maiga OI [42] qui ont rapporté respectivement 75% et 56,4%.

Après douze mois de traitement ARV, nous avons noté une régression significative des immunodéprimés sévères ($p=0,0000007$).

Nos résultats sont comparables à ceux obtenus par Maiga OI [42] qui a trouvé $p=0,007703$ et ceux obtenus par Coulibaly SD [45] au Mali, signifiant ainsi un gain considérable de CD4 au cours du traitement ARV.

➤ **Charge virale**

Le taux des patients ayant une CV indétectable a connu une augmentation significative ($p=0,0000013$).

Laurent et col ont trouvé une charge virale indétectable chez 80% des patients après 6 mois de traitement. [46]

Ceci montre l'efficacité du traitement ARV du point de vue virologique d'autant plus que la montée des CD4 est corrélée à la baisse de la charge virale (évolution en miroir).

➤ **Taux d'hémoglobine**

Une légère anémie a été constatée chez la majorité de nos patients à l'inclusion avec une fréquence de 65,9%, cela s'expliquerait par un état général altéré des patients à l'arrivée [44].

Au terme de notre étude le taux d'hémoglobine n'a pas connu une évolution significative $p=0,356$. Par contre à l'université Leopold-Franzens en Australie, Sarcletti et col ont obtenu en janvier 2003 une élévation du taux d'hémoglobine après 6 mois de trithérapie ($p=0.0001$) [48].

➤ **Le nombre de plaquettes**

Le taux des patients ayant une thrombopénie n'a pas évolué de façon significative ($p=0,2195$). Nos résultats sont proches de ceux de Maiga OI [42] $p=0,311390$ et différents de ceux obtenus en Mai 2002 à l'université de Miami en Floride ($p=0,005$) chez les patients sous ARV dont le nombre de plaquettes était déterminé tous les 6 mois [49].

➤ **Résultats biochimiques (glycémie, créatininémie, ALAT, cholestérolémie, triglycéridémie, amylasémie).**

A inclusion, 87,3% de nos patients avaient une ALAT normale, 95,3% avaient une créatininémie normale et la majorité de ces patients avaient aussi une glycémie normale soit 98,8%. A M12 ces différents taux n'ont pas connu de changement significatif avec respectivement $p=0,421$; $p=0,175$; $p=0,676$.

Nos résultats sont comparables à ceux de Coulibaly et col [45] qui ont trouvé ($p>0,05$) dans une étude similaires menée au CHU de point G en 2007 où les 102 patients suivis n'ont pas connus une augmentation significative de ces paramètres biochimiques après six mois de trithérapie, ce qui montre la bonne tolérance biologique du traitement ARV.

Au sixième mois du traitement, 66,7% des patients avaient un taux d'amylase sanguin normal et tous les patients sans exception avaient également une cholestérolémie et une triglycéridémie normales.

Ces taux n'ont pas connu de changement significatif à M12 avec respectivement 59,1% ; 100% et 100%.

VII. CONCLUSION

Nous avons réalisé une étude prospective sur l'évolution des paramètres biologiques chez 85 patients sous traitement antirétroviral au CESAC de Bamako à M0, à M6 et à M12.

La tranche d'âge de 25 ans à 34 ans représentait 38,8% et le sexe ratio a été de 1,7 en faveur des femmes. La majorité des nos patients (88,2%) résident à Bamako. L'association 2INTI + 1INNTI a été le schéma thérapeutique le plus utilisé au début du traitement avec 69,4% parce que le VIH1 était prédominant soit 96,5% des patients. On a remarqué très peu de changement de schéma thérapeutique au cours de l'étude. Les ruptures de stock et les effets secondaires des ARV consistaient les principales raisons de ces changements.

L'observance des malades n'a pas connu de changement significatif ($p=0,302$). Le manque de moyen financier a été la raison principale de l'inobservance pendant les douze mois de traitement.

La numération et le dosage des paramètres biologiques à M0, à M6, et à M12 nous ont permis d'observer :

- ✓ Une amélioration significative du nombre de patient immunodéprimé ($p=0,0000007$).
- ✓ Une augmentation significative des patients ayant une CV indétectable ($p=0,0000013$).
- ✓ Le taux des patients anémiés n'a pas statistiquement évolué ($p=0,356$) ; même constat pour les paramètres biochimiques.

Il ressort de cette étude que les troubles biologiques constatés avant l'instauration du traitement ARV ont régressé progressivement démontrant ainsi l'efficacité de la trithérapie antirétrovirale sur l'infection, qui conduit à une amélioration de la qualité de vie des personnes vivant avec le VIH.

VIII. RECOMMANDATIONS

Au terme de notre étude, nous formulons les recommandations suivantes :

❖ Aux autorités sanitaires

- Assurer et pérenniser la disponibilité des médicaments ARV à la Pharmacie populaire du Mali.
- Intensifier la lutte préventive.

❖ Au CESAC de Bamako

- Approfondir cette étude au delà de 12 mois en tenant compte des paramètres cliniques pour évaluer l'efficacité du traitement ARV.
- Assurer la formation continue de tout le personnel soignant, afin d'assurer une meilleure prise en charge des PVVIH.

❖ Au Médecin prescripteur

- Améliorer le suivi clinique et biologique des patients par un respect strict du protocole.
- Veiller au remplissage correct des dossiers des malades.
- Expliquer profondément le rôle et l'importance des bilans biologiques aux patients afin de leur motiver à les faire.

❖ **Aux personnes vivant avec le VIH et le SIDA**

- Respecter les rendez vous des séances d'éducation thérapeutique ainsi que ceux des bilans biologiques.
- Ecouter et pratiquer les conseils donnés par le personnel soignant.

IX. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

[1]: Saliou M

Suivi clinique et biologique des patients sous ARV

05-M-41

[2] : ONU/SIDA:

Rapport sur l'épidémie de l'infection à VIH 2007.

[3] : Ministère de la santé du Mali EDS IV 2007

Enquête démographie et de santé 2006, EDSIV

[4] : Sissoko M

Complications rénales au cours du VIH et du traitement antirétroviral à l'hôpital national du point G

These , Med, Bamako, 2005 n° 05-M-81

[5] : Maiga OI

Etude de quelques paramètres biologiques chez les personnes vivant avec le VIH/SIDA traitées par l'association fixe (D4T + 3TC + NVP), l'hôpital de Sikasso et au Cerkes.

[6] : Coulibaly S

La tolérance clinique et biologique de la névirapine chez les malades du SIDA sous traitement à l'hôpital national du point G.

Thèse pharm , Bamako, 06-P-66

[7] : Kassogué O

Etude de quelques paramètres biologiques de suivi des patients vivant avec le VIH.

These, pharm, Bamako, 03-P-46

[8]: Siby M :

« Suivi de l'observance des patients sous antirétroviraux au service de Médecine du CHU Gabriel Touré

Thèse pharm. Bamako, 2006, p2 ; 06-p-37.

[9] : Dr Comba Touré-Kane

Atelier AAVP : Séquençage-caractérisation moléculaire.

Dakar (Senegal): 2007.

[10]: Coffin JM

Structure and classification of retroviruses in Levy JA ed the retroviridae vol 1 New York Plenum, 1992; 19-50.

[11]: Barre Sanoussi F.

HIV as the cause of AIDS. Lancet, 1996; 348; 31-5.

[12] : Paterson DL, Swindells S ,Mohr J,Brester M ,Vergis E N, Squier C et coll.

Adherence to protease inhibitor therapy and out comes in patients With HIV infection. Ann Intern Med 2000; 133(1): 21-30.

roviridae vol 1 New York Plenum, 1992; 19-50.

[13]: DIOUF.A ; AVRIL A ; CISSE ML ;BOUAICHA JC ;SOW ;CISSE G

Prévention de la transmission mère enfant du VIH en milieu Hospitalier à Dakar (Sénégal) Sa go:2005.

[14]: Lekkerkerker AN, van Kooyk Y, Geijtenbeek TB. Viral piracy: HIV-1 targets dendritic cells for transmission. Curr HIV Rev 2006; 4: 169-76.

[15]: Goff SP

Genetic control of retrovirus susceptibility in mammalian cells. Annu Rev Genet 2004; 38:61-85.

[16]: Levy JA.

Acute HIV infection and cells susceptible to HIV infection. In: Levy JA, ed. HIV and the pathogenesis of AIDS. 2nd ed. Washinhgton DC: ASM Press; 1998:75-96.

[17] : Dormont J S Groupe d'experts

Nouveaux antirétroviraux et hydroxyurée, une stratégie d'utilisation d'antirétroviraux dans l'infection par le VIH

Rapport 1998, Ministère de l'emploi et de la solidarité, Paris Flamation, 1998 ; P 37-41.

[18]: Nielsen MH, Pedersen FS, Kjerns j. Molecular strategies to inhibit HIV-1 replication. Retrovirology 2005; 2:10.

[19]: <File:///F:/Virus de l'immunodéficience humains Wikipédia.htm>.

[20]: Sloand E.

Hematologie complication of HIV infection AIDS Rev 2005; 7:187-96.

[21]: Chelucci C, Casella I, Federico M et al.

Lineage-specific expression of human immunodeficiency virus receptor, coreceptors with susceptibility to T- and M-tropic HIV and chemokine-mediated HIV resistance. *Blood* 1999; 94:1590-600.

[22]: Kinter A, Arthos J, Cicala C et al.

Chemokines cytokines and HIV: a complex network of interaction that influence HIV pathogenesis. *Immunol Rev* 2000; 177:88-98.

[23]: Scaradavou A. HIV-related

Thrombocytopenia. *Blood Rev* 2002; 16: 73-6.

[24]: Fauci AS

Multifactorial nature of human immunodeficiency virus diseases implication for therapy. *Science* 1993; 262:104.

[25]: Janossy G Autran B, Miederma F.

Immunodeficiency in HIV infection and AIDS. *Bale: karger*; 1991.

[26] : Savès M Raffi F, Capeau C et al.

Factors related to lipodystrophy and metabolic alterations in patients with human immunodeficiency virus infection receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin infect Dis* 2002; 34:1396-405.

[27]: Young J , Weber R, Ricken bach M et al.

Lipid profiles for antiretroviral naive patients starting PI-and NNRTI-based therapy in the swisse HIV cohort Study. *Antivir Ther* 2005; 10:585-91.

[28]: Gallant JE, Staszewskikis, Pozniak AL et al.

for the 903 study group efficacy and safety of Tenofovir DF vs. Stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: A 3-year randomized trial. JAMA 2004; 292:191-201.

[29]: Simon GL, Liappis AP,

Granger SL et al. Antiretroviral therapy-induced changes in lipoproteine subclass phenotype: comparison of protease inhibitor and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor regimen. Antiviral therapy 2002; 7:19.

[30] : Trazi Bi Gosse

Suivi de la dispensation des antirétroviraux du service de maladie infectieuses et tropicale du CHU Treichville d'Octobre 1998 à Décembre 2000.

[31] : Ischrive, ss Parfel, Ballereau F

Les médicaments du sida ; Pairs Marketing SA, 1995 ; P124.

[32] : Gimenez F ; Brazier M ; Calop J ; Tchiakpe L Pharmacie et thérapeutique. Edition n°000300 Paris Masson, 2000 ; 1065.

[33] : Katlama C ; Tubliana R Les traitement antirétroviraux : bilan de stratégies et indications thérapeutiques 2000 :23-37.

[34]:J.-M.Dariosecq, A.-M.Taburet, P.-M. Girard

Service des Maladies infectieuses et tropicales Hôpital St. Antoine, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris : Pharmacie, Hôpital Bicêtre Mémento thérapeutique 2007.

[35]: OMS/ONUSIDA

Module d'information n°1: présentation des traitements antirétroviraux Genève, 1998.12.

[36]: Politique et Protocoles de prise en charge antirétrovirale du VIH/SIDA

Principes du traitement antirétroviral.

Mali, 2007.

[37]: Delfraissy J F

Prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH. Paris : Flammarion, 2000 :342P.

[38]: Trottier B, Walmsleg S, Reynes J et al.

Safety of enfuvirtide over 48 weeks in heavily treatment. Experienced HIV-1 infected patients in the T-20 versus optimized background regimen only 1 and 2 clinical trials. J Acquir immune defici syndr 2005; 40:413-21.

[39] : NICOLAS MEDA, MD PhD

Epidémiologie de l'infection à VIH dans le Monde et en Afrique

Burkina 2008.

[40] : 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].

[41] : SANOGO M.

Enquête sero-épidémiologique sur l'infection par le VIH au CESAC de 2001 à 2003.

Thèse : pharmacie, Bamako, 2004 ; 36.

[42] : Maiga OI

Etude de quelques paramètres biologiques chez les personnes vivant avec le VIH traités avec l'association fixe (D4T+3TC+NVP), à l'hôpital de Sikasso et au Cerkes.

[43] : Diaby D

Evaluation de l'efficacité immuno-virologique des traitements antirétroviraux en usage dans trois centres accrédités de Cote d'Ivoire, bilan de 36 mois de prescription.

Thèse Pharmacie 2002; n°26

[44] : Haidara Y

Evaluer l'évolution de la charge virale et du taux de CD4 dans une population de malades traités par l'association fixe (D4T+3TC+NVP) au service d'Hépatologie Gastro Entérologie du CHU Gabriel Touré.

Thèse, de Pharm. Bamako 2008 ; 9.

[45] : Coulibaly SD, Oumar AA, Ag Aboubacrine S, Coulibaly S, Koumare BY, Mariko E, Traoré HA, Harama M.

Etude de la tolérance clinique et biologique de la névirapine chez les malades du Sida sous traitement à l'hôpital du point G. 2007.

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

[47] : Memento thérapeutique du VIH/SIDA en Afrique 2009.page 34.

[48]: Sarcletti M., Quirchmair G., Weill G., FuchsD., Zangerle R.

Increase of haemoglobin levels by anti-antiretroviral therapy is associated with a decrease in immune activation.

Leopold-Franzens University Innsbruck, Australia.

Eur J Haematol 2003 Jan; 70(1):71-25.

[49]: Miguez MJ., Burbano X., Rodriguez A., Lecusay R., Rodriguez N., Shor-Posner G.

Development of thrombocytosis in HIV+ drug users: impact of antiretroviral therapy.

University of Miami School of Medicine, Florida, USA.

Platelets 2002 May; 13(3):183-5.

-Biochimie : 1-Transaminase : ALAT : /...../ ASAT : /...../

2-Créatininémie : /...../

4-Traitement associé :

5-Observance : /...../ 1=Oui 2=Non

Si non préciser la raison : /...../ 1=effet secondaire

2=manque de moyen financier 3=situation géographique

4=oubli 5=accouchement 6=arrêt volontaire 7=voyage

D- A M6

1-Poids : /...../ kg

2-Changement de schéma thérapeutique initial: /...../ 1=oui 2=non

Si oui quel est la raison du changement: /...../ 1=effet secondaire

2=échec clinique 3=échec immunologique 4=échec virologique 5=rupture de stock.

3-Nouveau schéma thérapeutique : /...../ 1=2INRT + 1INNRT

2=2INRT + 1IP 3=3INRT

Molécules utilisées :

-Hématologie: 1-Taux d'hémoglobine: /...../2-Globules rouges : /...../

3-Hématocrite : /...../ 4-Globules blancs : /...../ 5-Plaquettes : /...../

-Biochimie : 1-Transaminase : ALAT : /...../ ASAT : /...../

2-Amylasémie : /...../ 3-Créatininémie : /...../

4-Triglycéridémie : /...../5-Cholestérolémie : /...../

6-Glycémie : /...../

-Immunologie : 1-Taux de CD4 : /...../

-Virologie : 1-Charge virale : /...../

4-Traitement associé :

5-Observance : /...../ 1=Oui 2=Non

Si non préciser la raison : /...../ 1=effet secondaire 2=manque de

moyen financier 3=situation géographique 4=oubli 5=accouchement

6=arrêt volontaire 7=voyage

E- A M12

1-Poids : /...../kg

2-Changement de schéma thérapeutique initial: /...../ 1=oui 2=non

Si oui quel est la raison du changement: /...../ 1=effet secondaire
2=échec clinique 3=échec immunologique 4=échec virologique
5=rupture de stock.

3-Nouveau schéma thérapeutique : /...../1=2INRT+1INNRT

2=INRT+1IP 3=3INRT

Molécules utilisées :.....

-Hématologie: 1-Taux d'hémoglobine: /...../2-Globules rouges : /...../
3-Hématocrite : /...../ 4-Globules blancs : /...../ 5-Plaquettes : /...../

-Biochimie : 1-Transaminase : ALAT : /...../ ASAT : /...../

2-Amylasémie : /...../ 3-Créatininémie : /...../

4-Triglycéridémie : /...../ 5-Cholestérolémie : /...../

6-Glycémie : /...../

-Immunologie : 1-Taux de CD4 : /...../

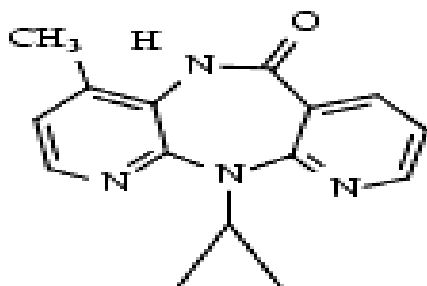
-Virologie : 1-Charge virale : /...../

4-Traitement associé :.....

5-Observance : /...../ 1=Oui 2=Non

Si non préciser la raison : /...../ 1=effet secondaire
2=manque de moyen financier 3=situation géographique
4=oubli 5=accouchement 6=arrêt volontaire 7=voyage

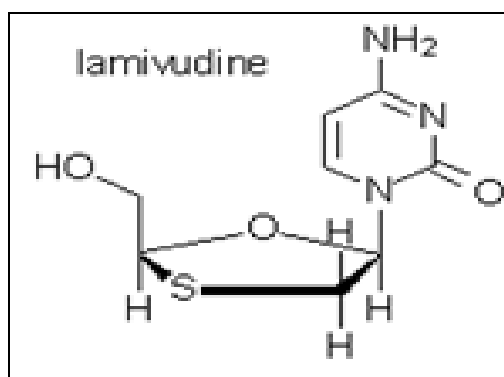
NEVIRAPINE



Névirapine

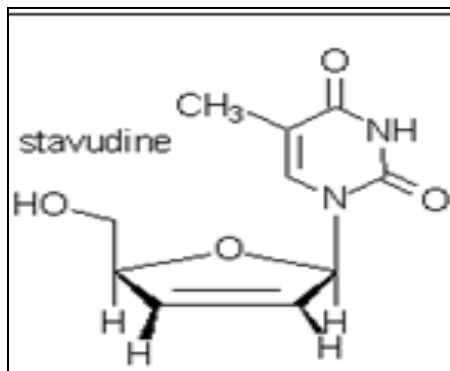
DCI : Névirapine Viramune® (Boehringer-Ingelheim)

LAMIVUDINE

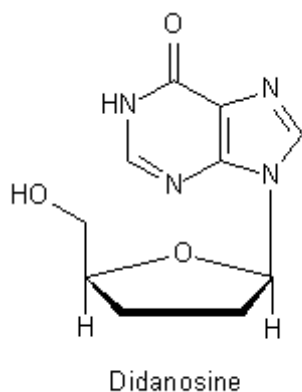


DCI : Lamivudine (3TC) **EPIVIR®**

STAVUDINE



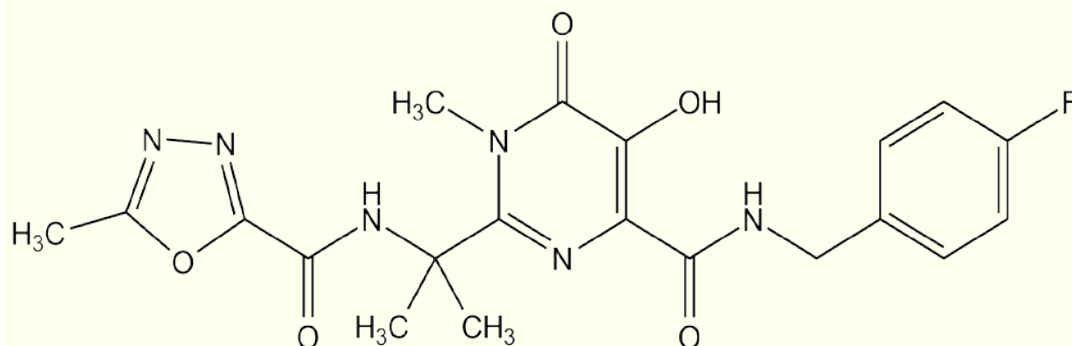
DCI : Stavudine (D4T) **ZERIT®**



Ac-Tyr-Thr-Ser-Leu-Ile-His-Ser-Leu-
Ile-Glu-Glu-Ser-Gln-Asn-Gln-Gln-Glu-
Lys-Asn-Glu-Gln-Glu-Leu-Leu-Glu-
Leu-Asp-Lys-Trp-Ala-Ser-Leu-Trp-Asn-
Trp-Phe-NH₂

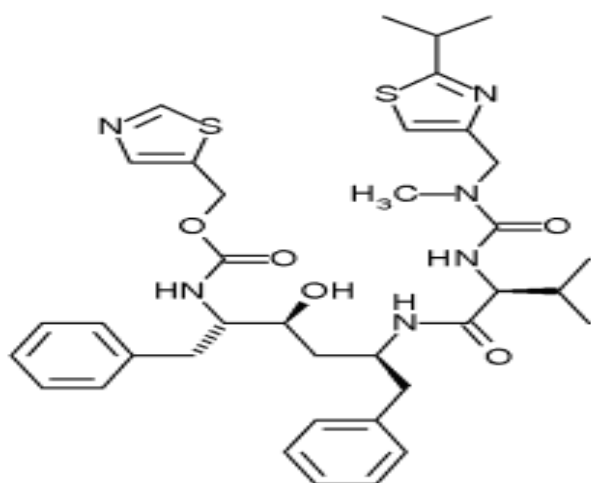
Enfuvirtide (T20) Fuzeon® (Trimeris, commercialisé par Roche).

Raltegravir



Le Raltegravir l'Isentress©,

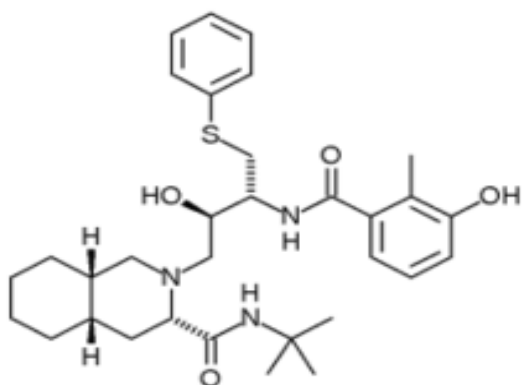
RITONAVIR.



Présentation :

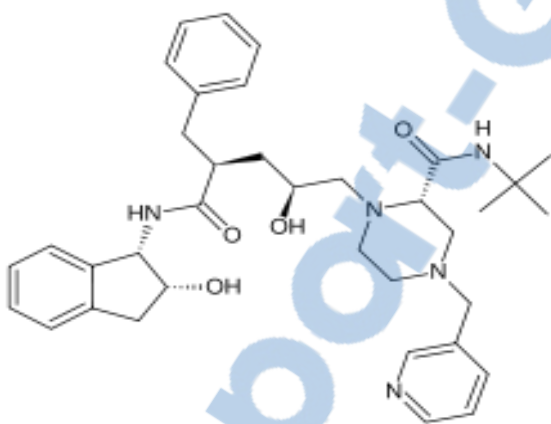
DCI : Ritonavir (RTV) Norvir® (Abbott).

Nelfinavir.



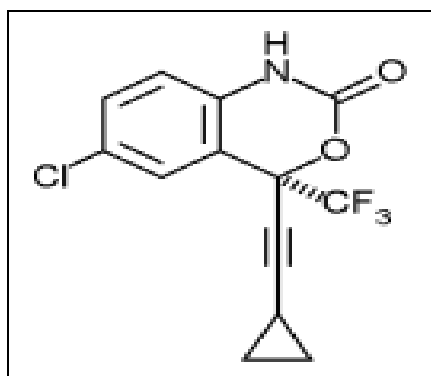
DCI : Nelfinavir Viracept® (Agouron, commercialisé par Roche).

INDINAVIR.



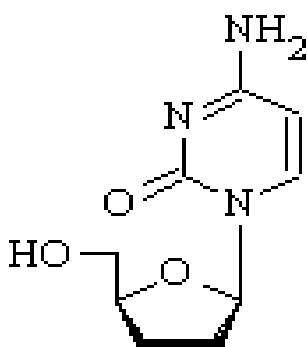
DCI : Indinavir Crixivan® (Merck Champ & Dohme-Chibret).

EFAVIRENZ.



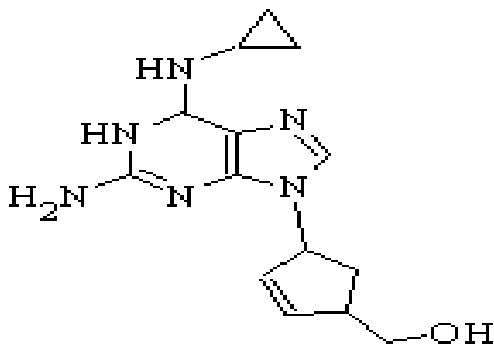
DCI: Efavirenz (EFV) Sustiva®(Bristol-Myers-Squibb).

Zalcitabine.



La Zalcitabine (ddC) commercialisée sous le nom de HIVID ® par le laboratoire ROCHE

Abacavir.



DCI : Abacavir, ABC **ziagen®** (GLAXO-SMITHKLINE).

Fiche signalétique :

Nom : COULIBALY

Prénom : Bréma

N° de téléphone : 79 24 45 30

Titre de la thèse : Suivi du bilan biologique chez les personnes vivant avec le VIH et le SIDA sous traitement antirétroviral (ARV) au CESAC de Bamako du 1^{er} janvier 2009 au 31 janvier 2010.

Année universitaire : 2009-2010.

Ville : Bamako

Pays : République du Mali

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la faculté de médecine de pharmacie et d'odontostomatologie (FMPOS).

Secteurs d'intérêt : Pharmacologie, immunologie, hématologie et la biochimie.

Adresse mail : cbrema2008@yahoo.fr

Résumé :

Le but de notre étude était de suivre l'évolution des paramètres biologiques chez les patients sous la trithérapie antirétrovirale. Pour cela nous avons procédé à la numération des taux de CD4, de la charge virale, du nombre de plaquettes et au dosage (du taux d'hémoglobine la glycémie, la créatinémie, l'ALAT, la cholestérolémie, la triglycéridémie, et l'amylasémie), à M0, à M6 et à M12.

Il s'agit d'une étude prospective de janvier 2009 à janvier 2010.

Ont été inclus dans l'étude : tous patients adultes ayant initié le traitement ARV de janvier à février 2009 et ayant accepté de participer à l'étude.

Les patients n'ayant pas commencé le traitement ARV de janvier à février 2009, les patients transférés, référés et n'ayant pas accepté de participer n'ont pas été inclus dans l'étude.

La moyenne d'âge était de 36ans et le sexe ratio a été de 1,7 en faveur des femmes.

Après douze mois de traitement antirétroviral, nous avons constaté une amélioration considérable des paramètres biologiques à des degrés d'évolutions différentes chez les patients

Le gain du poids

Les taux de lymphocytes TCD4

La charge virale

Le taux d'hémoglobine n'a pas connu d'évolution.

Cette amélioration révèle l'efficacité du traitement ARV.

La bonne tolérance de la trithérapie a été démontré par la non évolution significative après 12 mois de traitement des paramètres (le nombre de plaquettes, la glycémie, la créatinémie, l' ALAT, la cholestérolémie, la triglycéridémie, et l'amylasémie).

Par la suite la qualité et la durée de vie des patients sont ainsi améliorées par le traitement ARV.

Nous n'avons enregistré aucun décès au terme de l'étude.

Mots Clés : VIH- ARV- PARAMETRES BIOLOGIQUES.

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 leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur

Enseignements.

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 les

Malades et de sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et

Mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes

Criminels.

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

Promesses.

Que je sois couvert d'opprobres et méprisé de mes confrères si

J'y manque.

Je le jure