

ABREVIATIONS

- 3TC** : Lamivudine
ABC : Abacavir
AEI: Amical des étudiants ivoiriens au Mali
ALAT : Alanine Aminotransférase(transaminase)
ARV : (médicaments) antirétroviraux
AZT : Zidovudine
CD4 : Cluster of différenciation 4
CV : Charge virale
CRF :circulating recombinant
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
LGE : Ligue des Gentlemen extraordinaires
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 Acquisse
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

M3 : 3mois

M1 : 1 mois

Eff : effectif

% : pourcentage

VCN : Vatican Cosa Nostra

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

I. INTRODUCTION

Les infections dues aux virus de l'immunodéficience humaine (VIH) constituent de nos jours un problème mondial de santé publique et leurs conséquences psycho-sociales et économiques sont préoccupantes. [1] Selon l'OMS, la prévalence mondiale du VIH s'est stabilisée et le nombre de nouvelles infections a chuté, partiellement en raison de l'impact des programmes de lutte contre le VIH [2]. Toutefois, on estime que 33,2 millions de personnes vivaient avec le VIH en 2007, que 2,5 millions de personnes ont été nouvellement infectées, et que 2,1 millions de personnes sont décédées du sida. Il y a eu 1,7 million de nouvelles infections en Afrique subsaharienne une baisse significative depuis 2001. La région reste toutefois très sévèrement touchée. Quelque 22,5 millions de personnes vivant avec le VIH, soit 68% du total mondial, se trouvent en Afrique subsaharienne. Huit pays de la région représentent désormais près du tiers de toutes les nouvelles infections à VIH et de tous les décès dus au sida dans le monde. [2]

Selon l'EDMS IV(2006) la prévalence du VIH au Mali était de 1,3%.

Les antirétroviraux et la trithérapie ont contribué à améliorer la santé des personnes vivant avec le VIH, de prévenir la transmission du VIH de la mère à l'enfant, diminuer le risque de transmission du VIH en cas d'exposition accidentelle au sang, d'abaisser les charges virales jusqu'à ce qu'elle devienne indétectable et renforce l'état immunologique des patients [2]

L'utilisation des antirétroviraux dans le traitement des personnes vivant avec le VIH à été instituée au Mali depuis 2001 dans le cadre de l'Initiative Malienne d'Accès aux l'Antirétroviraux (IMAAV).

Pendant longtemps le coût élevé des antirétroviraux a été un frein au traitement des patients.

A partir de 2004, la gratuité des antirétroviraux a permis l'accès et le suivi des traitements plus faciles, ce qui a contribué à l'augmentation rapide du nombre de personne prise en charge.

Depuis janvier 2006, la politique nationale de prise en charge des personnes vivant avec le VIH a décidé de mettre 80% des nouvelles inclusions sous triomune en première ligne thérapeutique composé de 3Tc+D4T +NVP[3]. La stavudine (D4T) est un antirétroviral qui agit en empêchant la multiplication du virus de l'immunodéficience humaine(VIH) elle fait partie de la classe de médicaments appelée inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse, elle agit en inhibant une enzyme appelée la transcriptase inverse, l'utilisation de la stavudine chez les personnes vivant avec le VIH bien que jouant un

rôle très important dans l'amélioration de la qualité de vie cause certains effets secondaire parmi lesquels :

- Neuropathie périphérique
- Lipodystrophie.

II. OBJECTIFS

a. Objectif général

Etudier la tolérance clinique et biologique de la stavudine chez les personnes vivant avec le VIH/SIDA sous traitements au CESAC de BAMAKO.

b. Objectifs spécifiques :

- 1- Déterminer les effets secondaires cliniques liés à la prise de la stavudine
- 2- Déterminer les effets secondaires biologiques liés à la prise de la stavudine
- 3- Identifier la période de survenue des effets secondaires liés à la stavudine
- 4- Comparer les effets secondaires cliniques et biologiques au 1^{er} mois et 12^{ème} mois.

III. GENERALITES

A) La Stavudine

1. Définition : [47]

La stavudine ou d4T est un anti rétroviral qui agit en empêchant la multiplication du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) . Elle fait partie d'une classe de médicaments appelée les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse, elle agit en inhibant une enzyme appelée la transcriptase inverse, le virus a besoin de cette enzyme pour sa multiplication dans l'organisme.

2. Indication: [36]

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

3. Posologie recommandée : [36]

Chez l'adulte :

1 gél à 30 mg matin et soir

Chez l'enfant > 3 mois

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

Poids 30 kg : cf. posologie adulte

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

4. Effets secondaires: [36]

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 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.

5. Description des principaux effets secondaires [47]

➤ Neuropathies périphériques :

Elles sont habituellement caractérisées par un engourdissement persistant, des fourmillements ou des douleurs des pieds ou des main avec la sensation de marcher sur des œufs

➤ La lipodystrophie est caractérisée par une fonte grasseuse du visage des fesses et des membres et aussi une accumulation des graisses au niveau du ventre et du dos (bosse de bison)

➤ Pancréatite : est caractérisée par des fortes fièvres, des douleurs musculaires et dorsale, des maux de ventre et des éruptions cutanées.

6. Contre indications [36]

Allergie a la stavudine 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.

7. Association déconseillée [36]

Avec la Zalcitabine augmentation des risques de neuropathies périphériques.

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

8. Mécanisme d'action[47]

La stavudine, un analogue de la thymidine est un anti rétroviral qui présente une activité in vitro contre le VIH dans les cellules humaines. Elle est phosphorylée par les kinases cellulaires en D4T triphosphate qui inhibe la transcriptase reverse du VIH par compétition avec le substrat naturel, la thymidine triphosphate, elle inhibe également la synthèse de l'ADN viral en induisant une terminaison de la chaine d'ADN par manque du groupement 3'-hydroxyle nécessaire à l'élongation de l'ADN.

l'ADN polymérase gamma cellulaire est également sensible à la D4T triphosphate, tandis que les polymérases alpha et beta cellulaires sont inhibées à des concentrations respectivement 4000 à 40 fois plus supérieures à la quantité nécessaire pour inhiber la transcriptase inverse du VIH.

B) LE VIH

1-Classification :

Les virus de l'immunodéficience humaine appartiennent à la famille des rétrovirus, à la sous famille des lentivirus, identifiés en 1982 par l'équipe de Luc Montagnier à l'institut Pasteur [3].

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

2.1. DANS LE MONDE

En 2007, l'OMS/ONUSIDA estimait à 33,2 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'EDMS IV en 2006 la prévalence est estimée à 1,3% [2].

Dans la région de Sikasso la prévalence est estimée à 0,7% [2].

3-Structure du VIH (figure 1) [5]

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).

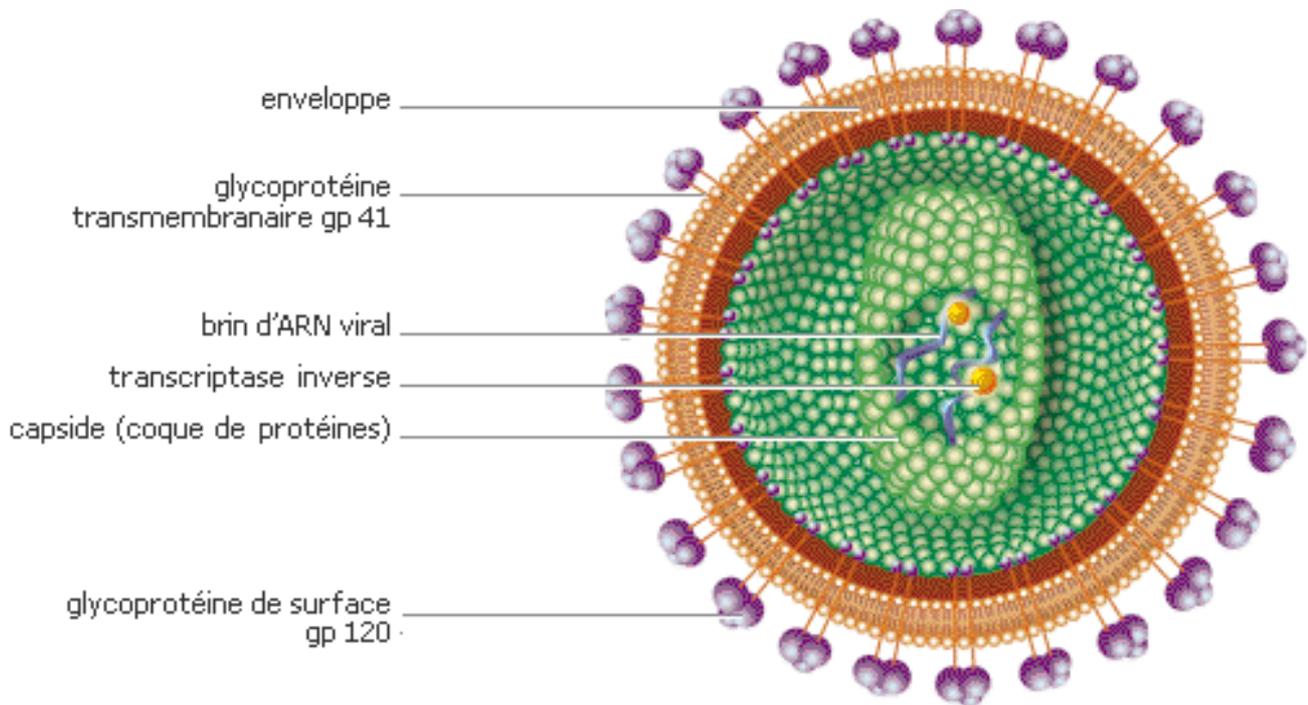


Figure 1 : Structure du Virus HIV [5]

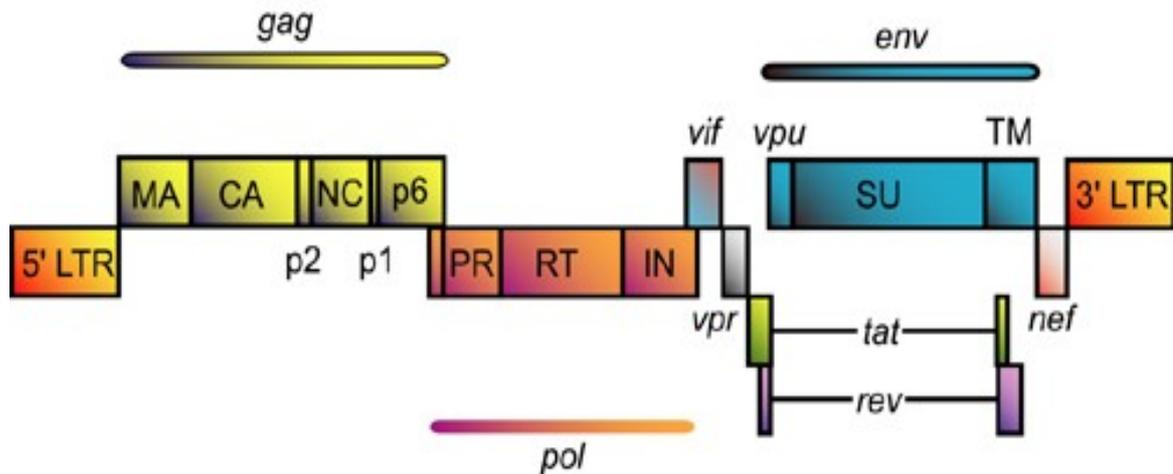
4-Organisation Génétique du Virus : [6,7]

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 [8]

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 outher
- ✓ Le groupe N : groupe non M et non O

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

5-Physiopathologie du VIH : [9, 10, 11, 12,13]

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 : [3, 14,15]

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 répllication. Les principales étapes du cycle répllicatifs 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 d'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 marquera la fin.

5-2-6- Le bourgeonnement :

La capsidie 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, capsidie et nucléocapsidie) pour que les virions soient infectieux. Suite aux clivages, les virions sont prêts à infecter de nouvelles cellules.

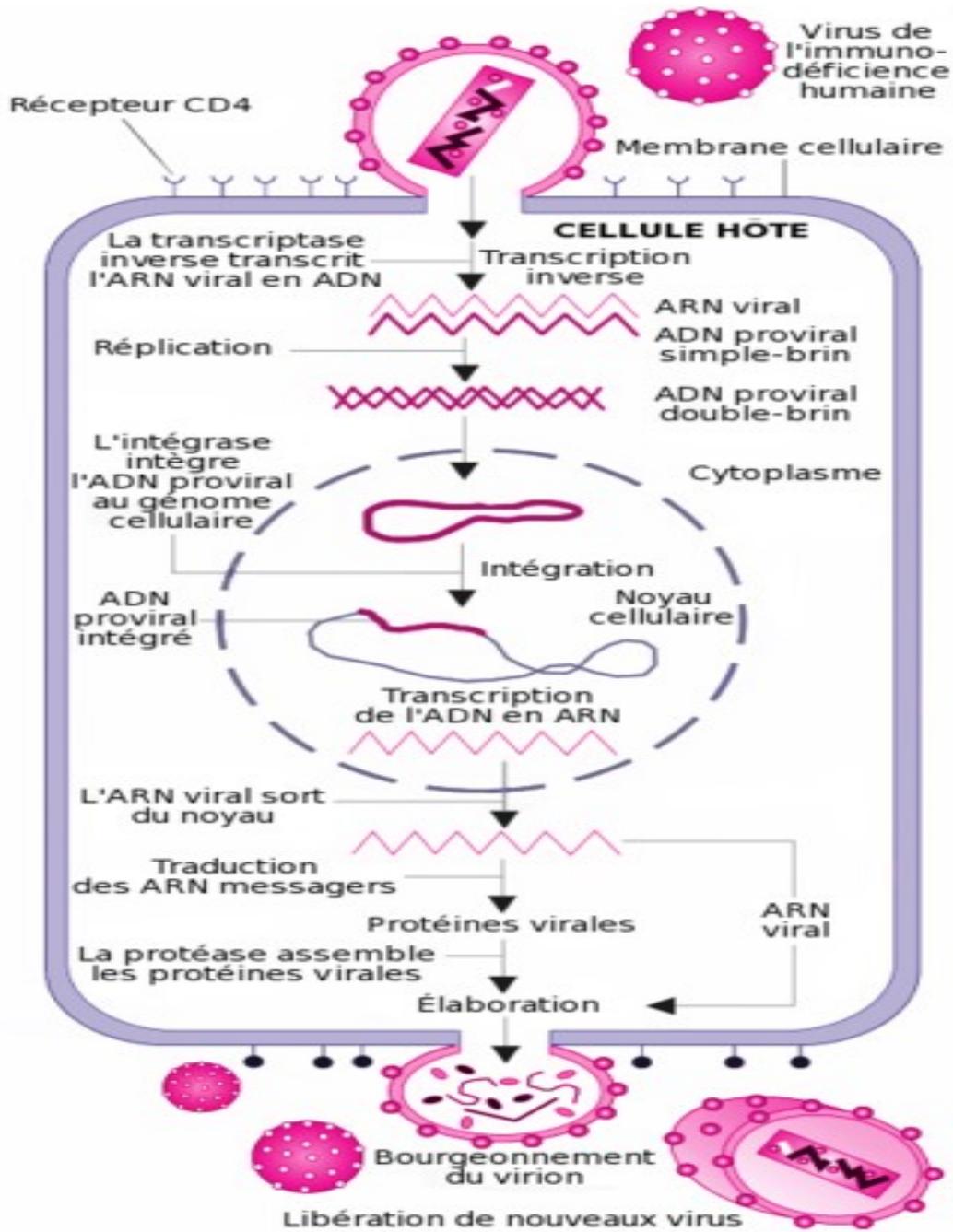


Figure3 : schéma du cycle de réplication du (VIH)

5.3. Perturbation de l'hémogramme au cours de l'infection à VIH [16, 17,18]

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 du 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 observées 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 [19].

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 est 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 [20,21].
- 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.

5.4. 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 [22].

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 glucidique [23].

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 [24]. 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 [25].

C) 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. [26]

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. [27,28]

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 [29]. 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. [30]

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. [31]

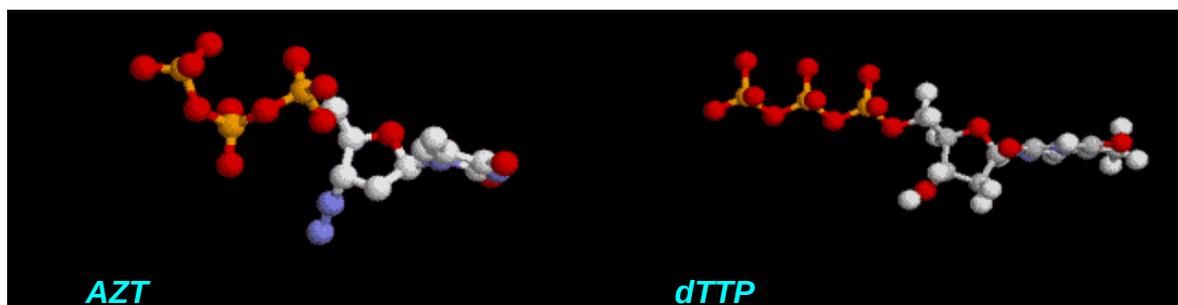


FIGURE4 :schéma de la molécule de AZT

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'antirétroviraux fut disponible, les inhibiteurs de la protéase qui feront naître de nouveaux espoirs, par la trithérapie. [32]

3 - Objectifs du traitement :

Les objectifs du traitement antirétroviral 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. [33,34]

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. [35]

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 [36]

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. [37]

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. [38]

6.1.3 – Monographie [39]

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- foetale 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 hyper bilirubinémie 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 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 [40]

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 [39]

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.

Tableau 1 : 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 terfénadine, 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)

Tableau2 : 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 INGELHEIM)

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.

Tableau3 : 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 Quinke. 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 grave. 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*, la *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.

Co administration 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 gamma GT, 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, névirapine 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 [40,41].

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. [42]

6.3.2 - Structures chimiques (voir annexes)

6.3.3 - Monographie [39]

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.

Tableau 4: Posologie recommandée

Augmentation progressive des doses :

Adulte	Capsule :	Solution :	Association avec
	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.	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.	Invirase ou BOOSTING 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 péribuccales (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.

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

Hyperbilinémie 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, hypertriglycémie, 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).

Tableau 5 : 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 terfénadine	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, hypertriglycémie, hypercholestérolémie).

Contre indication:

Allergie connue à l'un des constituants.

Terfénaire, astémizole, cisapride, amiodarone, quinidine, rifampicine, dérivés de l'ergot de seigle comme ergotamine ou dihydroergotamine, triazolam et midazolam : 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.

Tableau 6 : 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	cisapride	amiodarone	Ergotamine	Rifampicine	triazolam
Terfénadine		quinidine	Dihydroergotamine		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 hypertriglycémie, hypercholestérolémie).

Augmentation des saignements spontanés chez les patients hémophiles.

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

Tableau 7 : 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 cutané-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, hypertriglycéridémie, 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.

Hypocholestérolémiants 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 [39]

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 indiqué= analogues thymidine:

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

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

Le Tenofovir (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'efavirenz chez les patients co-infectés VIH/Tuberculose. L'efavirenz 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 [39]

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.

Tableau 8 : Les effets secondaires

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 [43]

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		TDF ou ABC
+		+
3TC	⇒	ddl
+		+
NVP ou EFV		LPV/r ou SQV/r

C- Les Antirétroviraux au Mali :

1 - L'accès aux antirétroviraux [44]

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 antirétroviral, 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 [46].

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 – Le tableau 9 : Les différents ARV utilisés au Mali [46]

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 Fl/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	

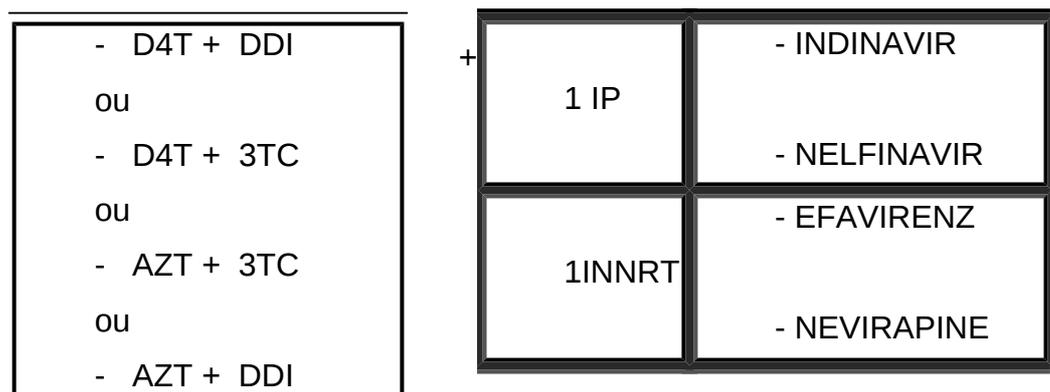
DCI	SPECIALITÉ	GÉNÉRIQUE DE MARQUE
Didanosine 50mg comp Bte 60	Videx® (Lab. BMS)	
Didanosine 100mg comp Bte 60	Videx® (Lab. BMS)	
Didanosine 150mg comp Bte 60	Videx® (Lab. BMS)	
Didanosine 400mg comp Bte 30		
Didanosine 250mg comp Bte 30		
Didanosine 200mg comp Bte 60	Videx® (Lab. BMS)	
Didanosine Solution 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	Viramune®	Nevipan®

Flacon	50mg/ml-		(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 [45]

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)



2 INRT

IV. METHODOLOGIE

1. Lieu d'étude :

Notre étude a été effectuée dans la pharmacie /unité biologique et aux archives 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/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/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.

Ces 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:

- Quatre 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/SIDA un lieu d'accueil, de rencontre, d'orientation, d'information, de soutien médical et psychosocial ;
- ✓ Offrir aux PVVIH et SIDA, 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 rétrospective qui s'est déroulée de novembre 2008 à novembre 2009.

3. Population d'étude :

Patients adultes vivant avec le VIH/SIDA sous traitement antirétroviral, suivi au CESAC de Bamako ayant la stavudine dans leur schéma thérapeutique.

3.1. Critère d'inclusion :

- VIH positif
- Tous les patients ayant initié leur traitement antirétroviral et suivis au CESAC de Bamako, ayant la stavudine dans leur schéma thérapeutique.
- Adulte \geq 18 ans
- Consentant de participer à l'étude
- Eligible aux ARV

3.2. Critère de non inclusion :

- Les patients n'ayant pas initié le traitement antirétroviral au CESAC de Bamako et tout patient n'ayant la stavudine dans son schéma thérapeutique
- 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).
- Tout patient n'ayant pas un dossier complet.

3.4. Echantillonnage :

La taille de notre échantillon était de 138 patients.

4. Variables mesurées :

4.1. Variables qualitatives :

Sexe, profession, schéma thérapeutique, situation matrimoniale, signes cliniques.

4.2. Variables quantitatives :

Age, poids, paramètres biologiques tels que : le taux de CD4, de leucocytes, de polynucléaires neutrophiles, de plaquettes, de lymphocytes, d'hémoglobines, d'albumine, de créatinine, de triglycérides, de cholestérol, la glycémie, le VGM.

Rapport-gratuit.com 

5. Déroulement de l'étude :

5.1. Aspects éthiques

L'étude a été réalisée avec l'accord du Médecin Coordinateur du CESAC.

Les dossiers des malades ont été consultés avec le consentement du médecin prescripteur après un accord verbal ou écrit du patient.

Aucune identité des patients ne sera divulguée car les questionnaires ne comportaient ni noms, ni prénoms des patients.

5.2. Collecte des données :

Les données ont été recueillies à partir des dossiers médicaux des patients et du logiciel de saisie ESOPE (c'est un logiciel d'archivage des dossiers médicaux des patients) et rapportées sur un questionnaire.

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.

7. Définition opérationnelle des termes : [15]

-Les effets secondaires : ou effets indésirables sont les effets du médicament qui peuvent créer des préjudices aux malades.

-Les critères d'imputabilité des effets à la stavudine :

La stavudine entraîne une toxicité mitochondriale qui se manifeste par une neuropathie périphérique et une lipodystrophie. Elle entraîne aussi une hyper triglycémie aboutissant à une pancréatite.

-Définition clinique des principaux effets secondaires :

Neuropathie : est la présence d'une douleur aux membres inférieurs avec sensation de marcher sur des œufs.

- ✓ Lipodystrophie : est la répartition irrégulière des graisses dans l'organisme, elle est constituée de deux formes :
 - Lipo-atrophie : est une fonte graisseuse du visage, des fesses, et des membres.

 - Hyper-lipo-atrophie : est une accumulation des graisses au niveau du ventre et du dos (bosse de bison).

Les limites de l'étude :

Comme tous les ARV, la stavudine n'est pas utilisée en monothérapie, Elle est utilisée en association ce qui rend difficile son étude.

V. RESULTATS

L'analyse des données de notre questionnaire nous a permis d'obtenir les résultats suivants :

A. CARACTERISTIQUES SOCIO-DEMOGRAPHIQUES

Tableau I : Répartition selon le sexe

Sexe	Effectif	Pourcentage
Homme	42	30,43
Femme	96	69,56
Total	138	100

Les femmes étaient majoritairement représentées avec 69,56%.

Tableau II : Répartition selon la situation matrimoniale

Situation matrimoniale	Effectif	Pourcentage
Marié (e)	84	60,87
Célibataire	32	23,19
Veufs /Veuves	15	10,86
Divorcé (e)	7	5,07
Total	138	99,99

Les mariés (es) représentaient 60,87% des patients (es), 10,86% étaient des hommes/femmes veufs/veuves et 5,07% divorcés (es).

Tableau III : répartition des patients selon leurs tranches d'âge

Tranche d'âge	Effectif	Pourcentage
18 - 25	17	12,32
26 - 35	51	29,71
36 - 45	47	34,06
46 - 55	25	18,11
>55	8	5,8
Total	138	100

Les tranches d'âge majoritaires étaient de [26 35] et [36 45] avec respectivement 29,71% et 34,06%.

Tableau IV : Répartition des patients selon leurs professions

Profession	Effectif	Pourcentage
Ménagère	54	39,13
Commerçant	18	13,04
Élève/Étudiant	8	5,8
Paysan	21	15,22
Profession libérale	37	26,81
Total	138	100

Les ménagères et les professions libérales étaient majoritaires avec respectivement 39,13% et 26,81%

B. MOLECULES PRESCRITES

Tableau V : Répartition selon le schéma thérapeutique utilisé

Molécules	Effectif	Pourcentage
3TC + D4T + NVP	108	78,26
3TC+D4T+LPV/R	19	13,77
3TC+D4T+EFV	11	7,97
Total	138	100

Le schéma thérapeutique 3TC+D4T+NVP était prescrit à 78,26% en première ligne.

A. LES EFFETS SECONDAIRES LIES AUX SCHEMAS THERAPEUTIQUES AYANT LA STAVUDINE

Tableau VI : Répartition selon les signes observés au niveau neurologique

SIGNES	M1		M3		M6		M12	
	Eff	%	Eff	%	Eff	%	Eff	%
Céphalée	69	50	33	23,91	7	5,07	0	0
Vertige	42	30,43	3	2,17	5	3,62	0	0
Vision trouble	12	8,7	1	0,72	1	0,72	1	0,72
Insomnie	22	15,94	8	5,79	4	2,9	1	0,72

Nous constatons que le 1^{er} mois du traitement est dominé par les effets secondaires tels que céphalées à 50% suivies des vertiges à 30,43% Cependant peu de troubles de vision avaient été signalés par les patients.

Tableau VII : Répartition selon les signes observés au niveau digestif

SIGNES	M1		M3		M6		M12	
	Eff	%	Eff	%	Eff	%	Eff	%
Douleur abdominale	39	28,26	3	2,17	0	0	0	0
Nausées	86	62,31	15	10,87	2	1,44	0	0
Vomissement	17	12,31	0	0	0	0	0	0
Ballonnement	13	9,42	0	0	0	0	0	0
Diarrhée	26	18,84	0	0	0	0	0	0

Au premier mois du traitement les nausées et les douleurs abdominales étaient majoritaires avec respectivement 62,31% et 28,26%; les effets baissent au cours du traitement.

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

SIGNES	M1		M3		M6		M12	
	Eff	%	Eff	%	Eff	%	Eff	%
Myalgie	31	22,46	21	15,22	12	8,70	1	0,72
Faiblesse musculaire	34	24,64	13	9,42	25	18,11	6	4,35
Urticaire	6	4,35	11	7,97	1	0,72	0	0
Picotement	9	6,52	7	5,07	4	2,9	5	3,62
Fourmillement	13	9,42	19	13,77	22	15,94	27	19,56

Au premier mois les fourmillements, faiblesses musculaires picotements et la myalgie étaient beaucoup plus importants. Les fourmillements augmentent de manière fulgurantes du M1 au M12 soit de 9,42% à 19,56%.

Tableau IX: Répartition selon les signes observés au niveau cutano-muqueux.

SIGNES	M1		M3		M6		M12	
	Eff	%	Eff	%	Eff	%	Eff	%
coloration de peau	21	15,21	7	5,07	0	0	0	0
Eruption cutanée	40	28,98	17	12,31	5	3,62	0	0

Nous constatons qu'au 1^{er} mois du traitement 15,21% des patients avaient une coloration de la peau.

Tableau X : Répartition selon le taux de lipodystrophie au cours du traitement

Taux de lipodystrophie	M3	M6	M12
EFFECTIF	13	22	29
Pourcentage	9,42	15,94	21,01

Nous constatons que la lipodystrophie augmente de manière significative au cours du traitement.

Tableau XI Répartition des patients selon les différents effets secondaires

SIGNES	M1		M3		M6		M12		Totaux	
	Eff	%	Eff	%	Eff	%	Eff	%	Eff	%
					f			f		

Neuromusculaires	238	50	116	24,37	81	17,02	41	8,61	476	56,60
Cutano- muqueuse	61	67,77	24	26,66	5	5,55	0	0	90	10,10
Digestifs	181	90,05	18	8,95	2	1	0	0	201	24,00
Lipodystrophie	10	7,25	13	9,42	22	15,94	29	21,01	74	8,8

Il ressort de ce tableau recapitulatif que le 1^{er} mois du traitement était dominé par les effets secondaires digestifs à 90,05% suivi des effets cutano-muqueux à 67,77%, et des effets neuromusculaires à 50%. Ces effets étaient moins importants au 3^{ème} et 6 mois disparaissaient presque au 12^{ème} mois du traitement. Sauf les signes neuromusculaires qui persistent. Quant à la Lipodystrophie, elle augmente de manière très significative au cours du traitement, C'est-à-dire de M1 7,25% et M12 21,01%.

B. MODIFICATION DES PARAMETRES BIOLOGIQUES

Tableau XII : Répartition des patients selon la moyenne de poids et de CD4 au 1^{er} mois et 12^{ème} mois

Moyenne Poids et CD4	Mois de traitement		
	M1	M12	Gain
Moyenne Poids en Kg	53	62,5	9,5
Moyenne CD4 Cel/mm3	187	415	228

Nous constatons un gain de 9,5 Kg et 228 CD4 cel/mm3 entre le 1^{er} et 12^e mois de traitements.

Tableau XIII: Répartition selon le taux de leucocytes au 1^{er} mois et au 12^e mois

Taux de leucocytes	Au 1er mois		Au 12e mois	
	Eff	Pourcentage	Eff	Pourcentage
Leucopénie	35	25,36	16	11,6
Normal	88	63,77	117	84,78
Hyperleucocytose	15	10,87	5	3,62
Total	138	100	138	100

Au premier mois 63,77% des patients avaient un taux de leucocytes normal à M1, nous constatons une augmentation de ce taux à M12 soit 84,78%.

Tableau XIV : Répartition selon le taux de polynucléaire neutrophile au 1^{er} mois et au 12^e mois

Polynucléaire Neutrophile	Au 1er mois		Au 12e mois	
	Eff	Pourcentage	Eff	Pourcentage
Neutropénie	9	6,52	7	5,07
Normal	118	85,51	123	89,13
Polynucleose Neutrophile	11	7,97	8	5,8
Total	138	100	138	100

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

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

Taux de plaquettes	Au 1er mois		Au 12e mois	
	Eff	Pourcentage	Eff	Pourcentage
Thrombopénie	10	7,25	4	2,9
Normal	86	62,32	81	58,7
Hyperplaquettose	42	30,43	53	38,4
Total	138	100	138	100

L'Hyperplaquettose était observée chez 30,43% des patients à M1 et 38,4% à M12.

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

Taux de Lymphocytes	Au 1er mois		Au 12e mois	
	Eff	Pourcentage	Eff	Pourcentage
Lymphopenie	12	8,7	3	2,17
Normal	82	59,42	57	41,3
Lymphocytose	44	31,88	78	56,53
Total	138	100	138	100

La lymphocytose était de 31,88% à M1 et à M12 elle était de 56,53%

Tableau XVIII: Répartition selon le VGM au 1^{er} mois et au 12^{ème} mois

VGM	Au 1er mois		Au 12e mois	
	Eff	Pourcentage	Eff	Pourcentage
Microcytose	52	37,68	9	6,52%
Normocytose	79	57,25	68	49,28%
Macrocytose	7	5,07	61	44,20%
Total	138	100	138	100

Plus du tiers patients avaient une microcytose à M1 soit 37,68% et 44,20% avaient une macrocytose à M12.

Tableau XIX : Répartition selon le taux d'hémoglobine au 1^{er} et au 12^e mois

Taux d'hémoglobine	Au 1er mois		Au 12e mois		
	Eff	Pourcentage	Eff	Pourcentage	
Patient anémiés	≤8	17	12,32	4	2,9
	8,01 - 10	36	26,08	12	8,7
	10,1 - 12	61	44,2	89	64,5
>12		24	17,4	33	23,9
Total		138	100	138	100

Au premier mois 82,6% des patients avaient une anémie, au douzième mois ce taux baisse de 6,5%.

Tableau XIX : Répartition selon le taux des ALAT au 1^{er} mois et au 12^e mois

Taux d'ALAT	Au 1er mois		Au 12e mois	
	Eff	Pourcentage	Eff	Pourcentage
<40	104	75,36	133	96,38
≥40	34	24,64	5	3,62

Total	138	100	138	100
--------------	-----	-----	-----	-----

A M1 75, 36% des patients avaient une ALAT normale, ce taux augment à 96,38% a M12.

Tableau XX : Répartition selon la créatinémie au 1^{er} mois et au 12^e mois

Créatinémie (umol)	Au 1er mois		Au 12e mois	
	Eff	Pourcentage	Eff	Pourcentage
<120	126	91,3	111	80,43
sup120	12	8,7	27	19,57
Total	138	100	138	100

La créatinémie était normale chez la majorité de nos patients à M1 soit 91,3%, nous constatons une baisse significative de ce taux à M12 soit 80,43%

Tableau XXI : Répartition selon la Glycémie au 1^{er} mois et au 12^e mois

Glycémie	Au 1er mois		Au 12e mois	
	Eff	%	Eff	%
Hypoglycémie	69	50	102	73,91
Normal	63	45,65	35	25,36
Hyperglycémie	6	4,35	1	0,73
Total	138	100	138	100

L'hypoglycémie était observé chez 50% des patients à M1 et à M12 ce taux augmente à 73,91%.

Tableau XXII : Répartition selon le taux de triglycérides au 1^{er} mois et au 12^e mois

Taux de triglycérides	Au 6e mois		Au 12e mois	
	Eff	%	Eff	%
≤1,70	128	92,75	119	86,23
>1,70	10	7,25	19	13,77
Total	138	100	138	100

Au 6^{ème} mois 7,25% des patients avaient un taux de triglycéride élevé et ce taux augmenta à 13,77% à M12.

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

Tableau XXII : Répartition selon le taux de cholestérol au 1^{er} mois et au 12^e mois

taux cholestérol	Au 6e mois		Au 12e mois	
	Eff	%	Eff	%
≤5,68	131	94,93	129	93,48
>5,68	7	5,07	9	6,52
Total	138	100	138	100

Au 6^{ème} mois 5,07% des patients avait une cholestérolémie élevée et ce taux n'a pas connu de changement significatif à M12 soit 6,52%.

NB : la détermination du taux de cholestérol n'est pas demandée à M0 et M1.

Tableau XXIII : Répartition selon le taux d'amylase au 1^{er} mois et au 12^e mois

Taux d'amylase	Au 6e mois		Au 12e mois	
	Eff	%	EFF	%
≤82	97	70,29	76	55,07
>82	41	29,71	62	44,93
Total	138	100	138	100

Au sixième mois 29,71% des patients avaient un taux d'amylase élevé à M6 et 44,93% à M12

NB : la détermination du taux d'amylase n'est pas demandée à M0 et M1.

VI. COMMENTAIRES ET DISCUSSION

1. Données sociodémographiques :

A/LE SEXE :

Les femmes étaient majoritairement représentées avec 69,56%. Cela s'explique par une importante fréquentation des services sanitaires par les femmes et aussi par la vulnérabilité de la femme face au VIH. Ce résultat est superposable à celui du rapport 2006 du CESAC avec 68,5%.

B/ L'AGE :

La moyenne d'âge était de 38 ans avec des extrêmes de 16 et 63 ans. Les tranches d'âge majoritaires étaient de [26 -35] et [36-45] avec respectivement 29,71% et 38,06%. 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.

C/ Les Molécules:

Parmi les combinaisons de molécules avec la stavudine, la combinaison 3TC, Stavudine et Névirapine(3TC+D4T+NVP) a été la plus utilisée soit 78,26 %, conforme avec les recommandations nationales de la prise en charge antirétrovirale du VIH/SIDA.

2. 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 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.

AI Tolérance clinique :

Au plan clinique nous avons observé des effets secondaires neurologiques, cutané muqueux, des troubles digestifs, des effets secondaires musculaires et Lypodystrophie.

Au niveau neurologique:

Nous avons constaté que le 1^{er} mois de traitement était dominé par les effets secondaires neurologiques avec au premier plan la céphalée à 50% suivie des vertiges à 30,43%, l'insomnie était de 15,94% et les troubles de vision étaient de 8,7%.

On assiste à une diminution des effets au fur à mesure que le traitement dure.

Au niveau cutané-muqueux :

Au 1^{er} mois les manifestations cutané-muqueuses étaient dominées par les éruptions cutanées à 28,98% et la coloration de la peau à 15,21%. On a observé une disparition progressive de ses signes au 6^{ème} et au 12^{ème} mois.

Au niveau digestif :

Nausée 62,31%, la douleur abdominale 28,26%, la diarrhée 18,84% les vomissements 12,31% et le ballonnement 9,42% avaient été observés chez nos patients au 1^{er} mois. Ces signes avaient diminué considérablement au 3^{ème} et au 6^{ème} mois et avaient disparus au 12^{ème} mois.

Ces données corroborent avec celles obtenues 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 musculaire :

La myalgie était de 22,46% au 1^{er} mois et diminue au 3^{ème} et 6^{ème} pour presque disparaître au 12^{ème}, Contrairement au fourmillement qui augmente du 1^{er} au 12^{ème} mois respectivement de 9,42% à 19,56%. La faiblesse musculaire était aussi importante jusqu'au 6^{ème} mois. Les picotements n'ont pas connu un changement durant les 12 mois de traitement. La faiblesse musculaire était le signe le plus important au 1^{er} mois.

Au niveau du poids corporel et de la morphologie :

Au 1^{er} mois la moyenne des poids était de 53 kg et au 12^{ème} mois la moyenne était de 62,5 kg ce qui donne un gain de 9,5 kg.

La Lypodystrophie augmente de manière très significative au cours du traitement du 3^{ème}, 6^{ème} et 12^{ème} mois les valeurs respectives étaient de 9,42%, 15,94%, 21,01% .

B/Tolérance biologique

• **Au plan hématologique**

- Taux d'hémoglobine

Au 1^{er} mois l'anémie a été constatée chez la majorité de nos patients avec une fréquence de 82,6%. Nous avons constaté, un nombre important de patients avait une anémie assez élevée soit 70,28%. Ce taux de patients anémiés a subi une régression au 12^{ème} mois soit 76,1%. Ce taux élevé de patients anémiés est très souvent lié au fait que ces personnes arrivent au centre en retard.

- Le nombre de leucocyte

Nous avons constaté au cours de notre étude qu'au 1^{er} mois 63,77% de nos patients avaient un taux de leucocytes assez normal. Nous avons obtenu à la fin de l'étude que ce taux a augmenté de 21,01%, soit 84,78%.

- Le taux de polynucléaires neutrophiles

Au 1^{er} mois chez 85,51% normal de nos patients ont un taux de polynucléaires neutrophiles et en fin de l'étude ce taux avait augmenté de 3,62%.

- Le nombre de plaquettes

Au 1^{er} mois du traitement 30,43% des patients avaient une hyperplaquettose, ce nombre a augmenté de 7,97% au 12^{ème} mois (38,4%)
Le nombre de patients qui avaient une thrombopénie a baissé allant de 7,25% à 2,9%.

-Le taux de lymphocytes

Nous avons observé qu'au 1^{er} mois 31,88% de nos patients avaient une lymphocytose et 56,53% au 12^{ème}.

Le nombre de patients qui avaient une lymphopénie a baissé de 8,7% au 1^{er} mois à 2,17% au 12^{ème} mois.

-VGM

Nous constatons une baisse de 31,16% de la microcytose du 1^{er} mois au 12^{ème} mois.

Quant à la macrocytose elle augmente de 39,13% du 1^{er} mois au 12^{ème}.

- **Au plan biochimique**

- Le taux d'alanine transférase (ALAT)**

75,36 % de nos patients avaient une valeur normale d'alanine transférase (ALAT) au début du traitement. Au sixième mois du traitement nous avons constaté que 96,38% de nos patients avaient eu une valeur normale, soit une augmentation de 21,02%.

- Le taux de créatinine**

Au 1^{er} mois la majeure partie de nos patients avait une créatinémie normale soit 91,3%. Au 12^{ème} mois nous constatons une baisse de 10,87%.

- La Glycémie**

L'hypoglycémie a été constatée chez plus de 50% de nos patients au 1^{er} mois. Ce taux avait augmenté de 23,91% au 12^{ème} mois. Et ceux qui avaient une hyperglycémie ont diminués de 4,35% à 0,73% de 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]

- Le taux de triglycérides**

En ce qui concerne le taux de triglycérides au 6^{ème} mois 7,25% de nos patients avait un taux élevé, ce taux a augmenté de 6,52% au 12^{ème} mois soit 13,77% et le nombre de patient ayant un de taux normal a subie une légère baisse.

- Le taux de cholestérol**

94,93% de nos patients avaient un taux de cholestérol normal au 6^{ème} mois ce taux n'a pas connu de changement significatif au 12^{ème} mois.

- Le taux d'amylase

Nous avons constaté qu'au 6^{ème} mois 29,71% de nos patients avaient un taux élevé d'amylase et au 12^{ème} mois c'était de 44,93% ce qu'il fait une augmentation de 15,22%.

-Sur le plan immunologique

Nous constatons qu'au cours des 12 mois de traitements la moyenne du taux de CD4 est passée de 187cellules/mm³ à 415cellules/mm³ avec un gain de 228cellules/mm³. Nous pouvons ainsi dire que les schémas thérapeutiques avec la stavudine entraîne une augmentation très significative du taux de CD4 des personnes vivant avec le VIH/SIDA.

VII. CONCLUSION

Dans cette étude rétrospective réalisée sur la tolérance clinique et biologique de la stavudine dans le traitement de personnes vivant avec le VIH/SIDA au CESAC, nous avons observé la survenue des effets secondaires aussi bien cliniques que biologiques. Sur le plan clinique les effets étaient très fréquents au 1^{er} mois du traitement soit 90,05% pour les effets secondaires digestifs ; 71,76% des effets cutaneo-muqueux mais ces effets disparaissaient au 6^{ème} et au 12^{ème} mois du traitement sauf les effets neuromusculaires qui persistaient durant tout le traitement avec une légère baisse à chaque numération. Quant à la lypodystrophie nous avons remarqué qu'elle augmentait au fur et mesure que le traitement durait.

Sur le plan biologique les effets secondaires constatés au 1^{er} mois du traitement ont régressé progressivement. Néanmoins nous notons une augmentation de certains paramètres tels que : l'hyperplaquettose, la lymphocytose, l'hypoglycémie et l'hypertriglycémie.

Par ailleurs nous notons une très bonne augmentation du poids corporel moyen et du taux moyen de CD4 qui traduit l'efficacité clinique et biologique de la stavudine.

VIII. RECOMMANDATIONS

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

Aux autorités sanitaires

1. Eviter les ruptures de stock des médicaments ARV à la Pharmacie populaire du Mali.
2. Former continuellement des prescripteurs des ARV sur la gestion de ces effets secondaires.
3. Intensifier la lutte préventive

Aux médecins prescripteurs

1. Un bilan clinique et biologique rigoureux avant la prescription des ARV.
2. La prescription de la stavudine conformément aux recommandations de la politique nationale de prise en charge des PVVIH.
3. Etablir une relation de confiance avec son patient et afin de permettre à celui-ci d'aborder sans tabous les éventuelles difficultés liées à la prise des médicaments

Aux personnes vivant avec le VIH et le SIDA

1. Faire confiance à leurs médecins et pharmaciens en leur rapportant tous effets secondaires constatés afin de bénéficier d'une bonne prise en charge et d'un accompagnement adéquat.
2. Respecter les rendez vous des visites chez le médecin ainsi que ceux des bilans biologiques.

A la société malienne

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.

IX. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Dalgallarondo S. Une recherche négociée ; la thérapeutique VIH en France. Social travail 2000 ; 42 ; 160-18

2-ONU/SIDA-OMS : Le point sur l'épidémie de sida ,2007 :

<http://www.acdi.cida.gc.ca/sida.htm>

consulté le 10 février 2010

**3-MINISTERE DE LA SANTE DU MALI EDSM IV :
Enquête démographie et de sante 2007**

4- 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.

5- Dr Comba Touré-Kane

Atelier AAVP : Séquençage-caractérisation moléculaire.

Dakar(Sénégal) :2007.

6- Coffin JM

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

7- Barre Sanoussi F.

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

8-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.

9-] : 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.

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

11- Goff SP

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

12- Levy JA.

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

13- 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 Flammarion, 1998 ; P 37-41.

14- Nielsen MH, Pedersen FS, Kjærns j. Molecular strategies to inhibit HIV-1 replication. *Retrovirology* 2005; 2:10.

15- [File:///F:/Virus de l'immunodéficience humains Wikipédia.htm](#)

consulté le 10 février 2010

16- Sloan E.

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

17- 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.

18- 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.

19- Scaradavou A. HIV-related

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

20- Fauci AS

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

21- Janossy G, Autran B, Miedema F.

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

22- 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.

23- 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.

24- 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.

25- 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.

26- 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

27- 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.

28- 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 prolongea suppression of plasma viremia *Science*, 1997; 278: 1291-1295.

29- 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.

30-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.

- 31-Chirac P** Médecins sans frontière Les enjeux économiques et réglementaires de l'accès aux antirétroviraux Transcriptase, hiver 2001 ; 6 : 34-38.
- 32- OMS/ONUSIDA** Module d'information module n° 1 : présentation des traitements antiretroviraux Genève, 1998 ;12.
- 33-Katzestein 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.
- 34- Hirsch M S; Conway B; D'Aguila 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.
- 35- Guedj R** Mode d'action des inhibiteurs nucleosidiques de la transcriptase inverse du VIH. Virologie, mars 1999 ; Spécial 3 :17-27
- 36 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.
- 37- Dolin R; Masur H; Saag M S** Aids therapy Churchill- Levingston Philadelphie, 1999.
- 38- Centre national d'information sur le médicament hospitalier Antiretroviraux dans le sida.** Dossiers du CNIMH 12, 1996 ; 2-3 : 52-153.
- 39- Gimenez F ; Brazier M ; Calop J ; Dine T ; Tchiakpe L** Pharmacie et thérapeutique. Edition n°000300 Paris Masson, 2000 ; 1065.
- 40- Katlama C ; Tubliana R** Les traitements Antiretroviraux : bilan des stratégies et indications thérapeutiques 2000 : 23-37.
- 41-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.

- 42- 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.
- 43- OMS/ONUSIDA** Journée de réflexion sur l'IMAARV Sommaire livret participant Bamako 5 Janvier 2004.
- 44- 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.
- 45- IMAARV ;** Initiative Malienne d'Accès aux Antiretroviraux, Plan d'action, Atelier, Bamako 2001.
- 46. OMS. Rev info Mali.** Septembre2001.23 ; 2. OMS.
- 47** www.doctissimo.fr/medicament-zerit consulté le 10 février 2010

ANNEXE

FICHE SIGNALÉTIQUE

Nom : KONE

Prénom : BRAHIMA

N° de téléphone : 00223 79 26 21 89

Adresse mail : brahimakone79@yahoo.fr

Titre de la thèse : La tolérance clinique et biologique de la stavudine chez personnes vivants avec le VIH/SIDA au CESAC de BAMAKO

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 : clinique, Immunologie, hématologie et la biochimie.

Résumé :

Dans cette étude rétrospective réalisée sur la tolérance clinique et biologique de la stavudine dans le traitement de personnes vivant avec le VIH/SIDA au CESAC, nous avons observé la survenue des effets secondaires aussi bien cliniques que biologiques. Sur le plan clinique les effets étaient très fréquents au 1^{er} mois du traitement soit 90,05% pour les effets secondaires digestifs ; 71,76% des effets cutaneo-muqueux mais ces effets disparaissaient au 6^{ème} et au 12^{ème} mois du traitement sauf les effets neuromusculaires qui persistaient durant tout le traitement avec une légère baisse à chaque numération. Quant à la lypodystrophie nous avons remarqué qu'elle augmentait au fur et à mesure que le traitement durait.

Sur le plan biologique les effets secondaires constatés au 1^{er} mois du traitement ont régressé progressivement ; néanmoins nous notons une modification de certains paramètres tels que : le taux de plaquettes, taux de lymphocytes, taux de cholestérol, la glycémie.

Par ailleurs nous notons une très bonne augmentation du poids corporel moyen et du taux moyen de CD4 qui traduit l'efficacité clinique et biologique des schémas contenant la stavudine.

Mais toutefois, l'étude doit se poursuivre pour confirmer sur un plus long terme les résultats obtenus.

Mots clés : Stavudine – VIH – SIDA- Lypodystrophie – CESAC – Tolérance

Summary :

In this retrospective study on clinical and biological tolerability of stavudine in the treatment of people living with HIV / AIDS to CESAC, we observed the occurrence of clinical side effects as well as biological. The clinical frequent effect in the first month of treatment was 90.05% for gastrointestinal effects, 71.76% of mucocutaneous effects, but they disappeared in the 6th month of treatment and in the 12th except neuromuscular effects persisted throughout the treatment with a slight decrease for each count. As for the lypodystrophy we noticed that it increased progressively as the treatment lasted.

On the biological side-effects noted in the first months of treatment declined gradually, however, we note a change in some parameters such as platelet count, lymphocyte count, cholesterol, blood glucose levels.

Furthermore we note a very good increase in average body weight and the average rate of CD4 reflecting the clinical and biological patterns containing stavudine.

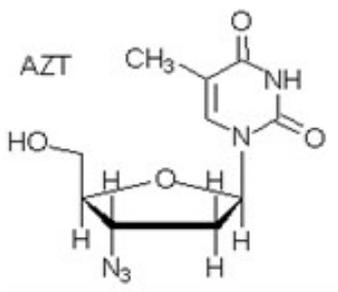
However, consideration is needed to confirm a longer-term result.

Keywords: Stavudine - HIV - AIDS- Lypodystrophy - CESAC - Tolerance

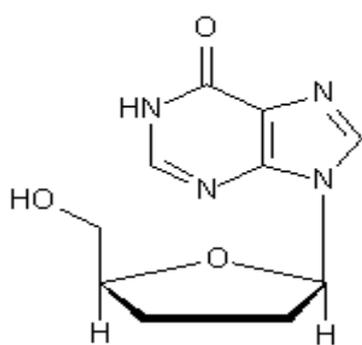
LES VALEURS NORMALES DES PARAMETRES BIOLOGIQUES SELON L'INRSP DE BAMAKO

NATURE DE L'EXAMEN	METHODE UTILISEE	VALEURS NORMALES
Glycémie	Chimique ou enzymatique	3,90 à 5,55 mmol/l
Cholestérol total	Enzymatique	3,6 à 7mmol/l
Triglycéride	Enzymatique	Homme=0,46 à 1,60mmol/l Femme=0, 68 à 1,88mmol/l
Créatinine	Cinétique	Homme=62 à 120mmol/l Femme=53 à 100mmol/l
Transaminase SGPT	Transaminase-Kit	<45 URF/ml
Amylase	Enzyline amylase direct unitaire	< 82UI/l
Hémoglobine	NFS	12 à 15 grammes/dl
VGM	NFS	75 à 95 fl
Hématies	NFS	(4,5 à 5,5)^10 ⁶ /ul
Leucocytes	NFS	(4 à 10) ^10 ³ /ul
Polynucléaire neutrophiles	NFS	(2,5 à 7,5) ^10 ³ /ul
Plaquettes	NFS	(150 à 500) ^10 ³ /ul

ZIDOVUDINE

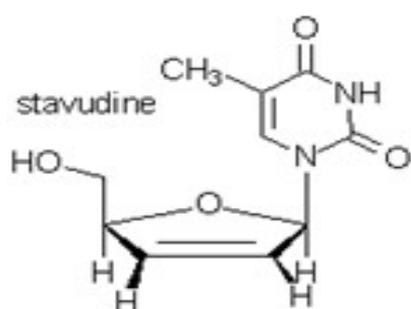


DIDANOSINE

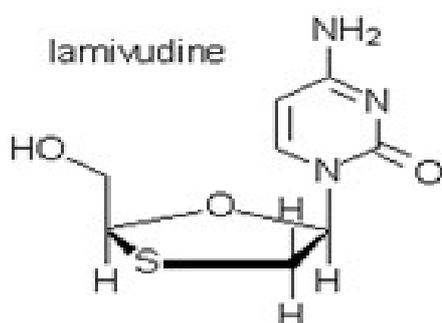


Didanosine

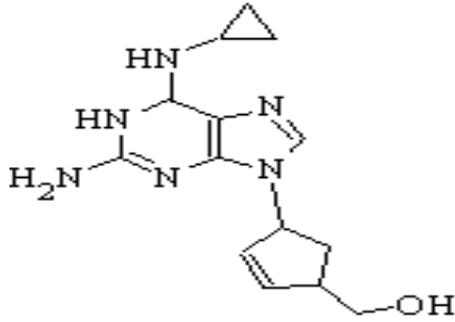
STAVUDINE



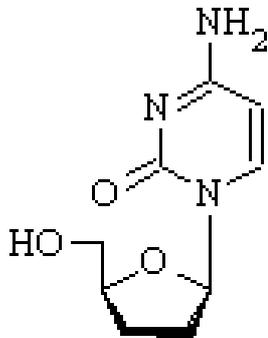
LAMIVUDINE



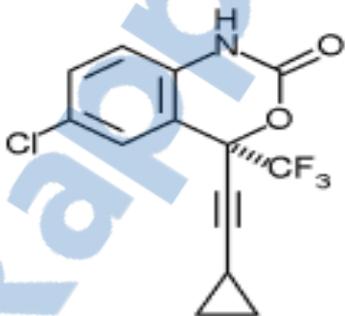
Abacavir



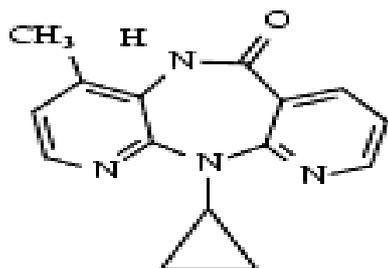
Zalcitabine



EFAVIRENZ

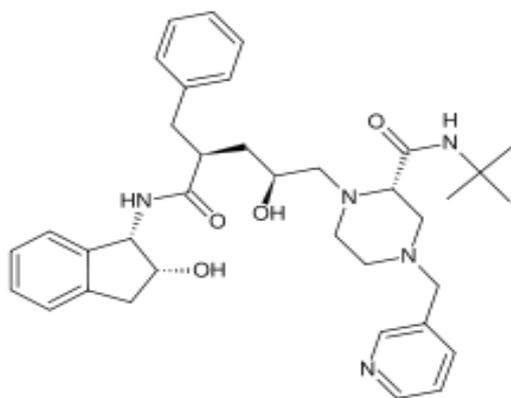


NEVIRAPINE



Névirapine

INDINAVIR



FICHE D'ENQUETE

I. IDENTIFICATION DU MALADE

Dossier : /___/

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

Profession :

Lieu de résidence :

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 :

2. Parmi les signes cliniques suivant lesquels avez-vous ressenti au cours de ce mois ? :

1 : Céphalées 2: Insomnie 3: Anorexie 4 : Prurit 5 : Urticaire 6 : Fièvre

7 : Myalgies 8 : Faiblesse 9: Urticaire 10: Engourdissement 11 : picotement

12 : Douleur 13 : Nausées 14 : Vomissement 15 : Diarrhée

16 hypoatrophie : 17 hyperatrophie 18 Fatigue 19 Perte de poids 20 Sensation de brulure

Premier mois du traitement (quinze jours)

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

changement du traitement Oui Non

Si oui Motif du changement

Traitement dispensé

.....

Deuxième mois du traitement

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

changement du traitement Oui Non

Si oui Motif du changement

Traitement dispensé

.....

Troisième mois du traitement

.....
.....



changement du traitement

Oui

Non

Si oui Motif du changement

Traitement dispensé

Quatrième mois du traitement

changement du traitement

Oui

Non

Si oui Motif du changement

Traitement dispensé

Cinquième mois du traitement

changement du traitement

Oui

Non

Si oui Motif du changement

Traitement dispensés

Sixième mois du traitement

changement du traitement

Oui

Non

Si oui Motif du changement

Traitement dispensé

Douzième mois du traitement

Taux de CD4 : /_____/

Transaminase : /_____/

Créatinémie : /_____/

Glycémie : /_____/

Lipasémie : /_____/

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

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 en leur enseignement ;

D'exercer dans l'intérêt de la santé publique ma profession avec conscience et 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 les 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