

RÉPUBLIQUE DU MALI

\*\*\*\*\*

**UN PEUPLE- UN BUT- UNE FOI**

\*\*\*\*\*

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE DES SCIENCES, DES TECHNIQUES ET DES TECHNOLOGIES DE BAMAKO (USTTB)



**FACULTE DE PHARMACIE(FAPH)**

**Année universitaire 2013-2014**

**N°.....**

**TITRE**

**PROFIL IMMUNOLOGIQUE ET THERAPEUTIQUE DES  
PATIENTS ADULTES VIH+ A L'INITIATION AU  
TRAITEMENT ARV DE JUIN 2010 A JUIN 2013 AU CHU  
GABRIEL TOURE DE BAMAKO**

**THESE**

**Présentée et Soutenue publiquement le 06/11/2014 devant la Faculté  
de Pharmacie**

**Par M. Ibrahima Djibril KANTE**

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

**JURY**

**Président : Pr. Anselme KONATE**

**Membres : Dr. Abdoulaye KALLE**

**: Dr. Dramane KONE**

**Co-directeur : Dr. Loséni BENGALY**

**Directeur : Pr Moussa Y MAIGA**

## DEDICACE:

Nom d'ALLAH le tout Puissant, clément et miséricordieux

Je dédie ce travail à :

- ❖ **Mon Père**, ce travail est le fruit de l'éducation que j'ai reçu de toi. Tu as toujours porté d'importance à mes études depuis primaire jusqu'ici, je n'ai pas de mots pour te remercier. Que DIEU te donne une longue vie pleine de bonheur et prospérité.
- ❖ **Ma Mère**, une maman digne, descente et attentionnée, ce travail n'aura sans doute lié si tu n'étais pas auprès de moi. Mille fois merci.
- ❖ **Mes frères**: Ousmane, Boubacar Sidiki, Mamadou, Cheick Oumar, Aboubacar et Badra Aliou; Votre attention à mon égard et votre souci permanent pour ma réussite ne me sont jamais passés inaperçus; je vous serai toujours reconnaissant
- ❖ **Mes Tontons et Tantes**: Ibrahim, Oumou, Ali Badra et Aminata : tout ce que j'exprimerai ne saura exprimer ce que je ressens. Je vous souhaite longue vie, pleine de bonheur pour que nous puissions être utiles pour vous.
- ❖ **Mes cousins et cousines**: les mots me manquent pour exprimer ce que je ressens. Vous m'aviez été d'un grand soutien pendant mes études et au cours de l'élaboration de ce travail. Puisse Allah récompenser tous les sacrifices consentis.
- ❖ **Mes amis**: Abdoul Salam Sissoko, Ousmane Sow, Amadou Diallo, Ismaël Doumbia, Ali Camara, Mohamed Kourékama. Vous m'avez aidé à surmonter des moments difficiles au cours de ce travail. Trouvez le gage de mes sincères considérations.

## REMERCIEMENTS:

- A Docteur Salam Bah et Docteur Salimata Souaré : pour tout le service rendu.
- A mes collègues internes : Boubacar Ouattara, Maimouna Dembélé, Abdourhamane, Moussa Diawara qui m'ont apporté leur sympathie et leur solidarité.
- A mes cadets d'ordre académique : Mohamed Sidibé, Moustapha Daou, Moussa Koné, Je vous souhaite bon courage. Trouvez ici toute ma reconnaissance.
- A tout le personnel du service de pharmacie du CHU Gabriel Touré: Madou Camara, Mamadou Keita, Mariam Traoré, Saloum Traoré, Awa Kanta, Fatoumata Keita, Aoua Sissoko, Moussa Traoré, Angelina Dembélé, Amadou Bah, pour leur collaboration.
- A tout le personnel du service de l'Hépatogastro-entérologie du CHU GT : Dr Katilé, Dr Malla, Dr Dicko, Dr Déborah, Dr Sangaré, Dr Maiga, Dr Guindo ; je vous remercie pour m'avoir facilité la réalisation de ce modeste travail.
- A tout le personnel du CHU Gabriel Touré
- A tout le personnel du CESAC
- A toutes les personnes vivant avec le VIH/Sida
- A l'association Sabunyman

## **HOMMAGE AUX MEMBRES DU JURY**

### **A notre Maitre et président du jury**

#### **Professeur Anselme KONATE**

Maitre de conférences agrégé

Spécialiste d'hépatogastro-entérologie

Spécialiste d'endoscopie digestive

Praticien hospitalier au CHU Gabriel TOURE

### **CHER MAÎTRE**

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de présider ce jury malgré vos multiples occupations. Votre disponibilité, votre grande culture scientifique, vos qualités pédagogiques, votre amour du travail bien fait, expliquent l'estime que vous portent tous les étudiants de la faculté de pharmacie et de la faculté de médecine et d'odontostomatologie.

Veuillez accepter cher Maître, l'expression de notre profond respect.

### **A notre Maitre et juge**

#### **Docteur Abdoulaye KALLE**

Spécialiste d'hépatogastro-entérologie

Spécialiste d'endoscopie digestive

Praticien hospitalier au CHU Gabriel TOURE

### **CHER MAÎTRE**

Nous sommes fiers de vous choisir comme juge. Vos compétences scientifiques, votre abord facile, votre modestie font de vous un exemple.

L'opportunité nous est offerte pour vous témoigner notre haute considération.

Que Dieu vous garde longtemps.

### **A notre Maitre et juge**

#### **Docteur Dramane KONE**

Spécialiste en pharmacie hospitalière ;

Spécialiste de la dispensation des ARV ;

Pharmacien chargé du suivi de l'approvisionnement et de la gestion de stock au secrétariat Exécutif au haut conseil national de lutte contre le Sida.

### **CHER MAÎTRE**

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce modeste travail.

Vos qualités d'homme de science très méthodique, votre dévouement, votre courage et votre sens élevé d'humanisme font de vous un Pharmacien très sollicité. Auprès de vous, nous avons su vous apprécier à votre juste valeur.

Soyez rassuré cher maître, de notre sincère reconnaissance.

Puisse le TOUT PUISSANT vous aider à aller jusqu'au bout de vos ambitions professionnelles.

### **A notre Maitre et codirecteur de thèse**

#### **Docteur Loséni BENGALY**

Spécialiste en pharmacie hospitalière

Maitre-Assistant à la faculté de pharmacie

Praticien hospitalier au CHU Gabriel TOURE

Chef de département médico-technique au CHU Gabriel TOURE

### **CHER MAÎTRE**

Cher Maître, votre rigueur scientifique, votre engagement pour la formation et la réussite des jeunes font de vous un maître sûr et respecté.

Nous sommes très fiers et ravis d'être parmi vos élèves.

Veillez accepter cher maître, nos sincères remerciements et notre respect.

Que le Seigneur vous protège et vous assiste dans toutes vos entreprises

### **A notre Maitre et directeur de thèse**

#### **Professeur Moussa Y MAIGA**

Maitre de conférences agrégé

Spécialiste d'hépatogastro-entérologie

Spécialiste d'endoscopie digestive

Chef de service d'hépatogastro-entérologie au CHU Gabriel TOURE

### **CHER MAÎTRE**

Nous sommes très fiers, à l'honneur que vous avez fait en nous acceptant dans votre service. Votre sens élevé de l'humanisme nous a émerveillés durant notre formation à vos côtés. Votre encadrement plein de modération, votre enseignement clair et concis font de vous un homme aux qualités recherchées.

Cher maître, puisse ce travail me permettre de vous témoigner toute ma reconnaissance, mon profond respect et mon attachement.

Qu'Allah vous accord longue vie et santé afin que vous puissiez continuer à contribuer pour la réussite de la médecine.

### **ABRÉVIATIONS:**

ABC : Abacavir

ADCC: Cytotoxicité des Cellules Dépendante d'Anticorps

ADN :Acide Désoxyribonucléique

APROFEM : Association pour la Promotion de la Femme et de l'Enfant au Mali

ARN :Acide Ribonucléique

ARV : Antirétroviraux

AZT : Zidovudine

CMH: CellulesMajeuresd'Histocompatibilité

CDC: Center for Disease Control

CD4: Cellules de différentiations4

CSCOM :Centre de Santé Communautaire

D4T: Stavudine

DDI:Didanosine

EDS:Enquête Démographie et de Santé

EFV:Efavirenz

Gp:Glycoprotéine

HNF: Hôpital NianankoroFomba

HSV: HerpesSimplex Virus

HTLV: Human T- Cell Leukemia Virus

IDV: Indinavir

IMAARV :Initiative Malienne d'Accès aux Antirétroviraux

INRT:Inhibiteurs Nucléotidiques de la Reverse Transcriptase

INNRT: Inhibiteurs Non Nucléotidiques de la Reverse Transcriptase

IO: Infections Opportunistes

IP:Inhibiteurs de la Protéase

LCR: Liquide Céphalo-Rachidien

Nef: facteur négative du virus

NK: Natural Killer

NFV: Nelfinavir

NVP:Névirapine

OMS:Organisation Mondiale de la Santé

ONG:Organisation Non Gouvernementale  
PTME:Prévention de la Transmission Mère Enfant  
PV: Personnes vivant  
Rev:Régulateur de Virion  
RTV: Ritonavir  
SIDA:Syndrome d'ImmunodéficienceAcquise  
SIV : SimianImmunodéficience Virus  
STLV: SimianT-CellLeukemiaVirus  
Tat: Trans-activateur  
VIH: Virus de l'Immunodéficience Humaine  
Vif: facteur infectant du virus

## **SOMMAIRE :**

Dédicace et remerciement ;

Hommagesaux membres du jury ;

Abréviations

1-Introduction .....1

2-Objectifs.....4

2-1-Objectif général.....	5
2-2-Objectifs spécifiques.....	5
3-Généralités.....	6
3-1-Historique.....	7
3-2-Epidémiologie	
3-2-1-Situation dans le monde.....	7
3-2-2-Situation au Mali.....	7
3-3-Agent pathogène	
3-3-1-Classification.....	8
3-3-2-Structure du génome .....	8
3-3-3-Variabilités génétiques.....	9
3-4-Modes de contaminations.....	11
3-5-Physiopathologie .....	12
3-6-Diagnostic biologique.....	17
3-7- Traitement.....	20
3-8-Prise en charge selon les directives du document de politique et protocole de prise en charge antirétrovirale du VIH et du Sida version 2013.....	33
4-Méthodologique.....	51
5-Résultats.....	53
6-Commentaires et Discussion.....	65
7-Conclusion et Recommandation.....	69
8-Annexe .....	72
9- Références bibliographiques .....	82

# INTRODUCTION

## **I) INTRODUCTION:**

Le syndrome de l'immunodéficience acquise (SIDA) décrit pour la première fois en 1981 chez les homosexuels porteurs chroniques de pneumocystis jirovecii à Atlanta (USA) est devenu l'un des problèmes majeurs de santé publique dans le monde. [1]

Le SIDA constitue l'expression clinique d'une infection virale chronique dont la cible est le système immunitaire humain. Il est la phase grave et tardive de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) qui rend le système immunitaire incapable de lutter contre les autres infections dont certaines sont dites opportunistes.

Le rapport de situation de l'année 2013 de l'OMS, de l'ONU/SIDA, et de l'UNICEF estime que 34 millions de personnes vivent aujourd'hui avec le VIH et le SIDA. [2]

Au Mali, Les résultats de la dernière étude de séroprévalence de l'infection à VIH réalisée en 2012, ont montré une baisse du taux de prévalence du VIH de 1,3% en 2006 à 1,1% en 2012 faisant du Mali un pays à faible prévalence. [3]

Le VIH détruit le système immunitaire en infectant les lymphocytes TCD4+.

La déplétion progressive en lymphocyte TCD4+, marqueur pronostique essentiel de la maladie, constitue la principale manifestation immunopathologie induite par l'infection du VIH.

Le but d'un premier traitement antirétroviral est de rendre la charge virale indétectable (inférieure à 50 copies/ml) en 6 mois, et ceci de façon durable et d'atteindre un chiffre de lymphocytes TCD4 supérieur à 500 cellules/mm<sup>3</sup>.

Le taux de lymphocytes TCD4 est le critère principal pour la mise en route d'un traitement antirétroviral au Mali. [4]

Dans la plupart des cas la mise en route d'un traitement antirétroviral s'effectue chez des patients symptomatiques ayant des lymphocytes TCD4 inférieur à 500 cellules/mm<sup>3</sup> ou inférieur à 15% des lymphocytes totaux au Mali.

Le traitement antirétroviral est toujours indiqué en cas d'infection par le VIH

Symptomatique (infection opportuniste majeure définissant le SIDA ou autres infections sévères ou récidivantes).

La valeur de la charge virale est cependant un critère secondaire pour décider l'instauration d'un traitement mais reste un facteur pronostic péjoratif quand elle est supérieure à 100 000 copies/ml quel que soit le taux de lymphocyte T CD4. [5]

Le traitement antirétroviral est une trithérapie associant généralement deux inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI) à un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) ou à un inhibiteur de protéase (IP) ou à un inhibiteur d'intégrase. [6]

Le choix de molécules pour le traitement ARV dépend du type de VIH et de l'état clinique du patient. Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) ne sont pas utilisés chez les patients infectés par VIH2+ ou ceux infectés par VIH1+2 du fait de leur inefficacité sur le VIH de type 2.

Le traitement antirétroviral doit être encadré par un bilan biologique et clinique, afin non seulement d'apprécier l'efficacité et la tolérance, mais aussi d'adapter la prise en charge perpétuelle du malade. [7]

Le Mali dans ses efforts de prise en charge du VIH et du Sida, a fixé des protocoles qui définissent les limites immunologiques à 500 cellules/mm<sup>3</sup> pour la mise au traitement et a proposé des choix de schémas et de molécules, à cet effet, qu'en est-il dans la pratique au CHU Gabriel Touré ?

Pour répondre à cette question, nos objectifs ont été les suivants.

# OBJECTIFS

## **II) OBJECTIFS :**

### **1-OBJECTIF GÉNÉRAL:**

- Etudier le profil immunologique et thérapeutique des patients adultes VIH+ à l'inclusion au traitement ARV de juin 2010 à juin 2013.

### **2-OBJECTIFS SPÉCIFIQUES :**

- Déterminer la fréquence des initiations au traitement ARV ;
- Etablir le profil de lymphocyte TCD4+ des patients VIH+ à l'initiation ;
- Déterminer les autres facteurs biologiques (AgHBs, taux d'hémoglobine) et cliniques influençant le choix des molécules à l'initiation ;
- Identifier les schémas et combinaisons thérapeutiques appliqués.

# *GÉNÉRALITÉS*

## 1-Historique : [8]

C'est le 5 juin 1981 que le Center for Disease Control d'Atlanta rapporte quelques cas d'une forme rare de pneumonie qui touche spécifiquement des jeunes hommes homosexuels. En 1983, le virus a été isolé par l'équipe du professeur Luc Montagnier à l'institut Pasteur de Paris.

## 2-Épidémiologie:

### 2-1 Situation dans le monde:[2]

Le rapport de situation de l'année 2013 de l'OMS, estime que 34 millions de personnes vivent aujourd'hui avec le VIH et le Sida, dont 23million (70 %) en Afrique subsaharienne. Il y avait 2,5 millions de nouvelles infections et environ 1,7 millions de décès liés au Sida en 2011.

### 2-2 Situation au Mali:[3]

Au Mali, les résultats de la dernière étude de séroprévalence de l'infection à VIH réalisée en 2012, ont montré une baisse du taux de prévalence du VIH de 1,3% en 2006 à 1,1% en 2012 faisant du Mali un pays à faible prévalence.

Toutefois, ces résultats révèlent des caractéristiques variables selon:

- Le sexe : Globalement les femmes sont plus touchées que les hommes (respectivement 1,5% et 1%).
- Les régions: La région de Bamako reste la plus touchée (1,9%), suivie de Mopti et Ségou (1,4% et 1,3%). Par contre les régions de Sikasso (0,6%), Kayes (0,7%) et Tombouctou (0,5%) sont faiblement touchées.
- Les tranches d'âge : Le pic de séroprévalence se situe aussi bien chez les femmes que chez les hommes, dans la tranche d'âge 30-34 ans (2,2%).
- Le milieu : La séroprévalence est plus élevée en milieu urbain (1,3%) qu'en milieu rural (0,6%).

### 3 - Agent pathogène:

#### 3-1- Classification: [9]

Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) appartient à la famille des *Retroviridae* et à la sous-famille des *Orthoretrovirinae*, car il possède la transcriptase inverse, qui a la propriété de "rétro transcrire" le matériel génétique viral (ARN) en ADN proviral.

Son genre est celui des *Lentivirus*, c'est à dire les virus qui provoquent une maladie à évolution lente.

#### 3-2- Structure du génome: [10]

Elle comporte, de l'extérieur vers l'intérieur :

Une enveloppe membranaire ou péplos dont la bicouche lipidique provient de la membrane cytoplasmique et se trouve hérissée de spicules glycoprotéiques. La membrane cytoplasmique comporte une partie interne, la gp41 ou glycoprotéine transmembranaire (TM) et une partie externe, la gp120 ou glycoprotéine de surface (SU).

La face interne de l'enveloppe est tapissée d'une matrice protéique faite de la p17 (MA). La capsid virale en forme de cône tronqué est faite de p24 (CA). À l'intérieur se trouve l'ARN, entouré de la protéine de nucléocapside (NC).

La structure est également constituée de 3 enzymes à savoir :

- ✓ une transcriptase inverse : qui intervient dans la transcription de l'ARN viral en ADN viral,
- ✓ une intégrase : enzyme nécessaire à l'intégration de l'ADN proviral dans l'ADN cellulaire,
- ✓ une protéase : Enzyme qui intervient dans la maturation du virus en clivant les précurseurs.

Ces 3 enzymes sont des cibles potentielles pour la chimiothérapie antirétrovirale.

Le génome viral comporte des gènes classiques de structure qui sont :

Gènes *gag* (groupe d'antigène), gène *pol* (polymérase virale), gène *env* (enveloppe).

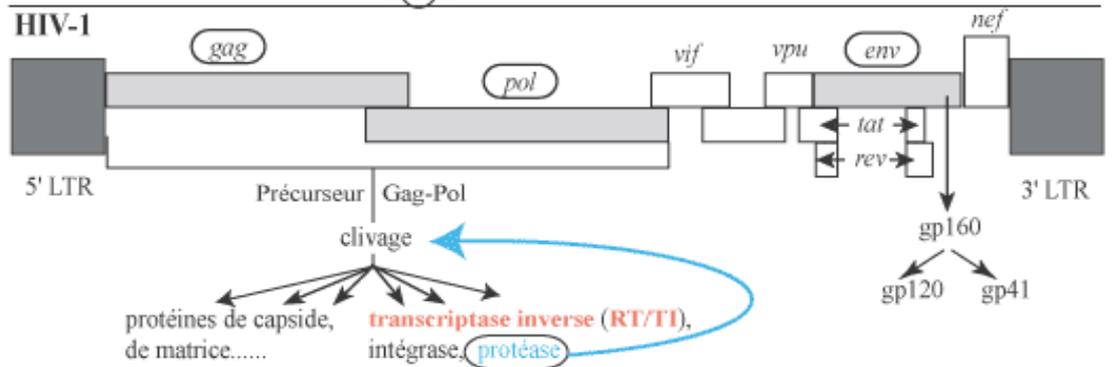
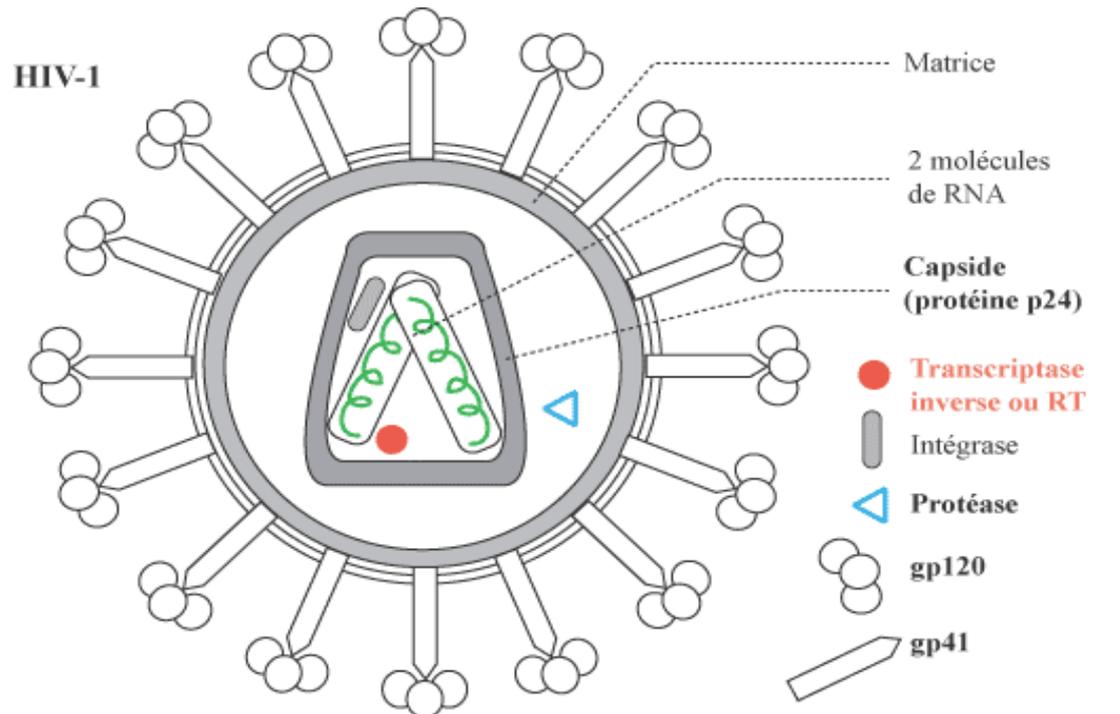
Il est également constitué des gènes accessoires appelés gènes de régulation qui ont un rôle essentiel dans le pouvoir pathogène du virus : parmi ces derniers *tat*, *rev* et *nef* ont été les premiers étudiés. Les autres sont *vif*, *vpr* pour VIH1, *vpx* pour VIH2.

Certains gènes expriment leur information sous forme de précurseurs polypeptidiques secondairement clivés. Il en est ainsi de Gag et Pol d'une part, et d'autre part de gp120 et gp41. Le clivage du précurseur Gag-Pol, assuré par la protéase virale, est nécessaire à l'accomplissement du cycle viral ; elle intervient en fin de cycle. En revanche, le clivage de la gp160, précurseur des deux glycoprotéines d'enveloppe, en gp41 et gp120, est assuré par des protéases cellulaires.

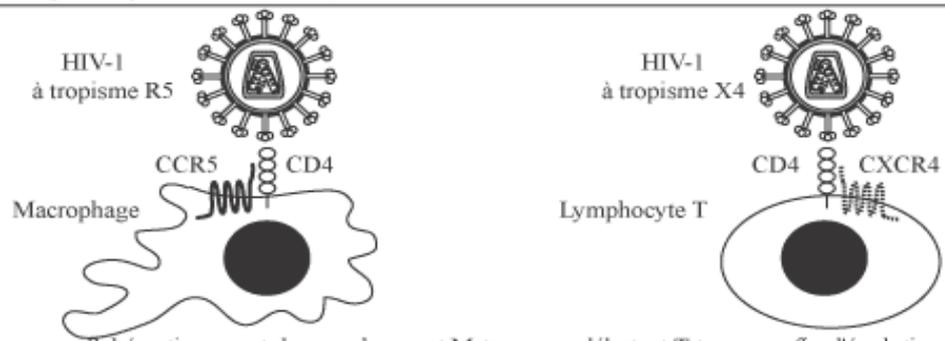
### **3-3-Variabilité génétique:**

Il existe deux (2) sérotypes de VIH : VIH1 et VIH2

- ❖ **Le VIH1** : Possède trois (3) sous groupes (**M, N, O**), ainsi que les virus recombinants appelés **CRF** (Circulating Recombinant Forms) et **URF** (Unique Recombinants Forms).
  - ✓ Le groupe M (majoritaire) regroupe 11 sous types (A à K).
  - ✓ Le groupe O: groupe outlier.
  - ✓ Le groupe N: groupe non M et non O.
- ❖ **Le VIH2** : Possède Six (6) sous-types nommés de A à F.



Le clivage du précurseur Gag-Pol est un **autoclivage par la protéase virale** (celui du précurseur gp160 est assuré par des protéases cellulaires).



Schématiquement, les souches sont M-tropes en début, et T-tropes en fin d'évolution

Cours IV - illustration 1/8

Figure 1 : structure du VIH [10]

#### 4- Mode de contamination: [11], [23]

La contamination se fait selon trois voies.

##### **4-1-La voie sexuelle:**

Elle se fait par l'intermédiaire des muqueuses buccales, vaginales, ou rectales lorsqu'elles sont en contact avec les sécrétions sexuelles ou avec du sang contaminés.

##### **4-2-La voie sanguine:**

Elle se fait essentiellement par les matériels contaminés à travers lesquels les toxicomanes, le personnel sanitaire sont infectés.

##### **4-3-La voie mère-enfant:**

Elle peut se faire lors de l'accouchement à la faveur des micro- traumatismes engendrés par la traversée du fœtus dans la filière pelvienne et l'allaitement maternel.

#### 5- Moyens de prévention: [12]

Il se fait par l'incitation aux changements de comportement, par campagnes d'information collective, multiplication des sources d'information individuelle (internet, planning familiaux, associations...).

Le moyen le plus efficace d'éviter la transmission sexuelle est l'utilisation de préservatifs.

Autres moyens permettant de diminuer le risque de transmission sont : traitement des infections sexuellement transmissibles, circoncision, traitement antirétroviral post-exposition.

Le traitement antirétroviral du partenaire VIH+ permet une réduction de la transmission dans un couple séro-différent.

Chez les usagers de drogue IV: utilisation des seringues stériles à usage unique, stratégies de substitution des drogues opiacées.

Procéder à un Dépistage systématique des dons de sang et d'organes.

Mesures de précautions universelles vis-à-vis du risque d'AES (port de gants, réservoirs spéciaux pour aiguilles usagées...).

Traitement antirétroviral efficace de la future mère : réduction considérable du risque de transmission en cas d'indétectabilité de la charge virale VIH lors du dernier trimestre de grossesse.

Indiquer la Césarienne à vis prophylactique en cas de charge virale plasmatique supérieure à 400 copies/ml au dernier trimestre de la grossesse.

Traitement prophylactique systématique chez l'enfant dès la naissance jusqu'à 4 à 6 semaines de vie.

Proscrire l'allaitement lorsque cela est possible.

## **6-Physiopathologie:**

### **6-1-La multiplication virale:**

#### **6-1-1- les cellules cibles du VIH:[13]**

Ce sont essentiellement:

- ✓ Les lymphocytes TCD4 dans lesquels le VIH se réplique rapidement. A ce jour, on considère que l'élément essentiel dans la pathogenèse du VIH est le niveau massif de la production virale et de son renouvellement. Les estimations actuelles suggèrent qu'au moins 10 milliards de particules de VIH sont produites chaque jours et la demi-vie du virus dans le plasma est environ 6Heures.
- ✓ Les cellules présentatrices d'antigène, porteuses du récepteur CD4 telles que les macrophages, les cellules microgliales, les cellules de Langerhans, ou encore les cellules dendritiques. Dans la plupart de ces cellules présentatrices d'antigène, le VIH se réplique peu. Le rôle de ces cellules et de leur infection persistante en tant que réservoir du virus est démontré. De plus, les cellules de Langerhans et dendritiques jouent un rôle déterminant dans la transmission du virus au niveau des muqueuses génitales.

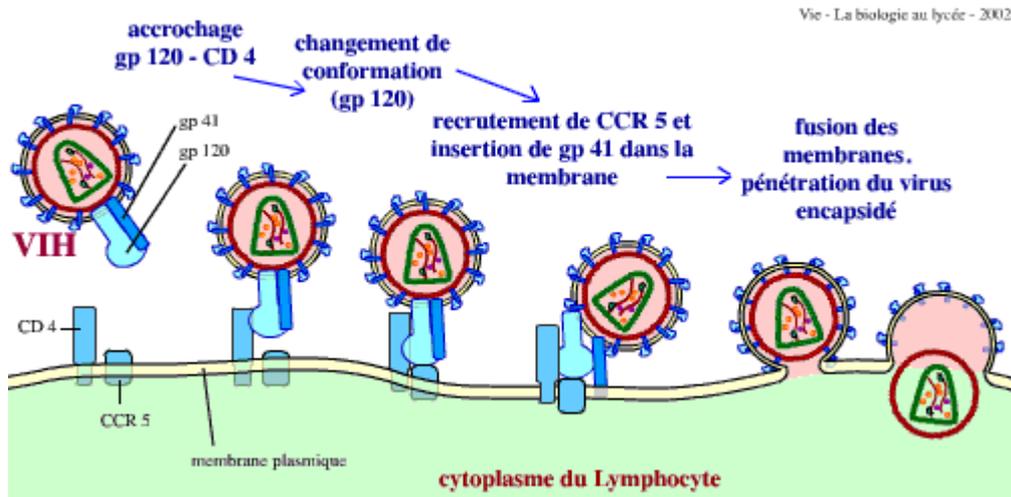
#### **6-1-2-le cycle de la multiplication virale:**

##### **6-1-2-1-Mécanisme d'entrée du virus dans la cellule hôte:[14], [22]**

Le virus du SIDA utilise pour entrer dans les cellules hôtes les protéines de sa membrane et celles de la cellule hôte. La protéine virale gp 120 possède en effet un domaine de liaison à la protéine CD<sub>4</sub>. Le virus du Sida est ainsi capable de se fixer spécifiquement aux lymphocytes T4, qui portent cette protéine membranaire.

Cette fixation de gp 120 sur le CD4 conditionne l'ensemble des étapes suivantes permettant la pénétration de la nucléocapside virale dans le lymphocyte.

La fixation de la gp 120 à la protéine CD<sub>4</sub> permet de démasquer une autre protéine membranaire virale : gp 41 Celle-ci s'insère alors dans la membrane du lymphocyte, permettant la fusion des deux membranes, et ainsi l'entrée du matériel viral dans la cellule.



**Figure 2 : Les étapes de l'entrée du VIH dans le lymphocyte [9]**

### ***6-1-2-2 Les étapes de la réplication virale: [15], [22]***

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

#### ***1 Attachement :***

Il se fait par reconnaissance entre la protéine virale gp120 et la protéine CD<sub>4</sub> du lymphocyte T CD<sub>4</sub> ainsi qu'un Co-récepteur (CCR5) nécessaire à la pénétration du virus.

#### ***2 Fusion :***

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

3 Décapsidation :

Les deux capsides vont alors se dissocier, libérant l'ARN viral dans le cytoplasme.

4 Transcription :

Grâce à la reverse transcriptase virale, l'ARN viral est rétro transcrit en ADN double brin. Cet ADN pénètre dans le noyau.

5 Intégration :

L'intégrase est l'enzyme nécessaire à l'intégration de l'ADN viral au génome du lymphocyte. Cet ADN est ensuite transcrit en ARN polymérase.

6 Traduction :

Après avoir été transcrit par l'ARN polymérase de la cellule, les ARN messagers viraux sont traduits en trois précurseurs protéiques. Ces précurseurs sont clivés par des protéases pour donner les différentes protéines du virus.

7 Assemblage :

Les protéines virales et l'ARN viral sont assemblés pour reformer des virus (sans membrane). Les protéines virales membranaires sont intégrées à la membrane du lymphocyte.

8 Bourgeonnement :

Le virus bourgeonne, emportant un fragment de la membrane du lymphocyte.

9 Libération :

Il va y avoir alors une libération des nouveaux virus dans le milieu extérieur. Ils peuvent infecter de nouveaux lymphocytes T4.

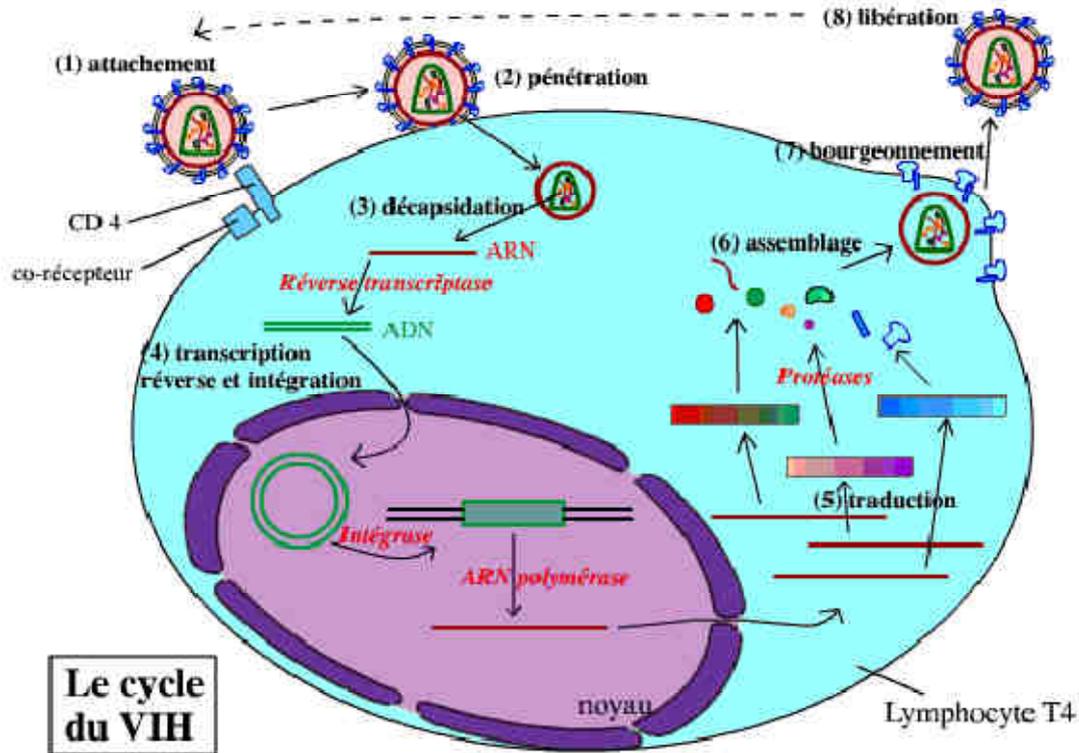


Figure 3: Les principales étapes de la réplication du VIH[9]

## 6-2-Aspect clinique :

### 6-2-1-Evolution de l'infection du VIH dans l'organisme: [9], [13]

#### 6-2-1-1-La primo-infection:

C'est la phase précoce de l'infection. A cette étape, comme le montre la courbe rouge de la figure 4 (page 17), le virus se multiplie de façon intensive dans les cellules mononuclées du sang circulant ainsi que dans les cellules mononuclées des ganglions.

Environ 3 à 8 semaines après l'infection initiale, 50% à 70% des personnes présentent des symptômes qui ressemblent à ceux de la grippe ou de la mononucléose. Cette étape de l'infection peut passer inaperçue ou s'accompagner de signes cliniques (présence de ganglions, fièvre, malaise général, maux de tête, courbatures et douleurs articulaires, éruption cutanée, ulcérations des muqueuses). Ces symptômes durent généralement environ une ou deux semaines, puis disparaissent. Au cours de cette phase, appelée syndrome rétroviral aigu, le VIH se reproduit en grandes quantités et diffuse dans l'ensemble de l'organisme.

### **6-2-1-2-La phase asymptomatique:**

Après la période de primo infection, la réplication du virus dans le sang diminue et se stabilise à un niveau qui varie selon les personnes. Dans certains cas la quantité de virus dans le sang reste faible. Les personnes dont le système immunitaire reste à peu près intact après 10 ans représentent environ 10% des personnes atteintes par le VIH. Plus souvent, la quantité de virus augmente dans le sang et le nombre de lymphocytes T-CD4 diminue sur des périodes pouvant s'étendre de 3 à 12 ans.

La phase de séropositivité sans symptôme clinique correspond à la période durant laquelle les effets toxiques du virus semblent apparemment contrôlés par l'organisme, notamment par le système immunitaire. Lorsque les personnes atteintes par le VIH ne présentent aucun signe physique de maladie, elles sont dites asymptomatiques.

### **6-2-1-3-La phase symptomatique ou la phase Sida:**

La déplétion lymphocytaire est compensée par la production de nouvelles cellules T CD4 jusqu'à ce que le processus de compensation s'effondre sous la poussée de la multiplication virale, apparaît alors le stade SIDA.

Cette évolution de l'infection se traduit par la survenue de pathologies plus ou moins graves. Certains symptômes d'allure banale peuvent apparaître (dermite séborrhéique, zona, herpès, candidoseœsophagienne). D'autres lésions sont plus spécifiques de l'infection par le VIH (leucoplasie chevelue de la langue). Le système immunitaire est maintenant en état d'insuffisance grave. Il se trouve alors dans l'incapacité de défendre correctement l'organisme contre la survenue de certaines infections.

Le SIDA correspond au stade avancé de l'infection par le VIH, c'est-à-dire de la forme la plus grave de l'infection par le VIH. Autrement dit, lorsqu'une personne séropositive est atteinte par l'une des maladies répertoriées dans la liste des pathologies définissant le sida selon l'OMS.

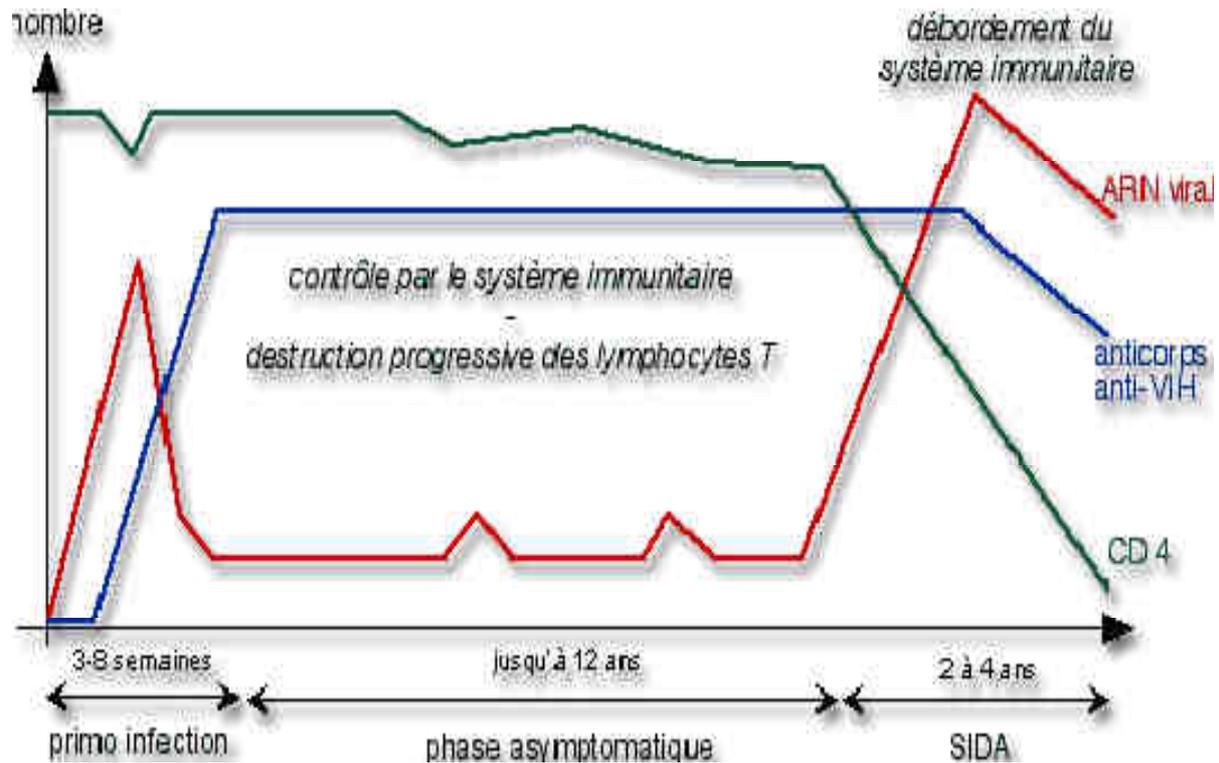


Figure 4: Evolution des différentes phases de l'infection à VIH et variation de paramètres virologiques et immunologiques. [9]

### ***6-2-2-Manifestations cliniques:[16]***

Elles peuvent survenir chez n'importe quel sujet. Toute infection peut donc survenir chez un patient infecté par le VIH sans que cela soit d'ailleurs synonyme de SIDA.

Les infections opportunistes les plus fréquentes sont la diarrhée chronique d'étiologies multiples, les pneumopathies bactériennes récurrentes, les infections neuroméningées.

Certaines infections sont d'une fréquence augmentée, c'est le cas particulier de la tuberculose qui est très souvent associée à l'infection VIH. Les infections bactériennes pulmonaires sont également plus fréquentes, de même que les atteintes bactériennes digestives, en particulier liées aux salmonelles

## **7-Diagnostic biologique de l'infection par le VIH: [17], [18]**

### **7-1-Diagnostic indirect:**

La détection des anticorps anti VIH est la technique de choix pour le diagnostic de l'infection chez l'adulte. Il existe deux sortes de technique : les techniques de dépistage et les techniques de confirmation.

#### **A- Tests de dépistage:**

##### **A-1 Technique immuno-enzymatique:**

Les tests sont réalisés en utilisant soit des virus complets purifiés à partir de lignées cellulaires infectés, soit des protéines recombinantes produites par génie génétique, soit des peptides synthétiques.

##### **A-2 Tests rapides:**

A cote des techniques classiques, il existe des tests rapides qui fonctionnent par agglutination ou par filtration sur une membrane recouverte d'antigène recombinant VIH1 et VIH2. Lorsque ces deux techniques sont négatives, le résultat est négatif. Lorsque le résultat est positif ou douteux un test de confirmation est nécessaire.

#### **B- Tests de confirmation:**

C'est la technique de western blot qui est le plus utilisée. Cette technique consiste à faire migrer les protéines virales dénaturées sur un gel de polyacrylamide. Ces protéines sont séparées selon leur poids moléculaire, puis transférées sur une feuille de nitrocellulose qui sera découpée en bandelette.

Chaque bandelette est incubée avec le sérum à étudier qui sera différent du sérum qui a permis le dépistage des anticorps afin d'éliminer toute erreur possible. La fixation des anticorps sur les protéines spécifiques sera mise en évidence par une anti globuline conjuguée à une enzyme, relevé par un substrat chromogénique.

Une bande colorée sera présentée au niveau de chaque protéine spécifique du virus contre laquelle le sérum possédait des anticorps

### **7-2- Diagnostic direct:**

### **A- Recherche d'antigène p24:**

Utile en cas de suspicion de primo-infection, il peut être présent transitoirement (1 à 2 semaines) avant l'apparition des anticorps. Chez les enfants nés de mères séropositives, la présence d'un Ag p24 même si elle est rare (environ 10% des enfants infectés) est d'importance puisqu'il signe l'infection.

### **B- Culture du virus:**

L'isolement du virus peut se faire par la mise en culture des Lymphocytes périphériques en présence de lymphocytes sains stimulés par la phytohémagglutinine.

Cet isolement a comme indication principale des infections VIH dans le cadre de la transmission mère-enfant, mais aussi chez le sujet séronégatif à risque ou chez les patients pour lesquels le western blot est indéterminé

### **C- Polymérase Chain réaction (PCR)**

La technique PCR a connu ces dernières années un développement spectaculaire tant en recherche qu'en diagnostique.

Il consiste à copier jusqu'à un milliard de fois dans un microtube d'analyse, une séquence d'ADN que l'on désire détecter ou étudier.

En effet, des études des génotypiques par PCR permettent de mettre en évidence des mutations caractéristiques sous entendant la résistance aux ARV ainsi que certaines propriétés biologiques particulières des espèces virales.

## **8- Le traitement de l'infection du VIH et du SIDA:[13], [19], [20], [21]**

### **8/1-Les antirétroviraux:**

Les Antirétroviraux (ARV) sont des molécules anti-infectieuses actives sur les virus du syndrome de l'immunodéficience acquise (VIH).

Il s'agit de médicaments essentiellement virostatiques qui agissent par inhibition enzymatique d'une étape cruciale de la réplication virale. D'autres agissent avant même la pénétration du virus dans la cellule (les inhibiteurs d'entrées et les inhibiteurs de fusion).

On peut classer les ARV en 5 classes thérapeutiques :

- 1- Les inhibiteurs de la transcriptase inverse (TI) : au nombre de 2 à savoir
  - ...Les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) et
  - ...Les inhibiteurs non nucléosidiques de la TI (INNTI)
- 2- Les inhibiteurs de protéase (IP)
- 3- Les inhibiteurs de fusion
- 4- Les inhibiteurs de l'intégrase
- 5- Les inhibiteurs du Co-récepteurCCR5

### 8/1-1-Les inhibiteurs de la transcriptase inverse (TI):

#### A- Les inhibiteurs nucléosidiques de la TI:

##### A/1-Mécanisme d'action :

Ils subissent tout d'abord une triphosphorylation par addition successive de 3 groupements phosphate en 5' au niveau de leur désoxyribose. La transcriptase inverse incorpore des nucléotides triphosphorylés naturels avec formation de liaison phosphodiester entre l'hydroxyl 3' du sucre du nucléotide précédent et le premier radical phosphate en 5' du sucre du nucléotide suivant avec libération d'un pyrophosphate.

Les analogues nucléosidiques, sous forme triphosphorylés, entrent en compétition au niveau du site de fixation de l'enzyme avec le nucléoside naturel endogène correspondant lors de la formation de la chaîne d'ADN viral par la transcriptase inverse. Ils induisent une terminaison de l'élongation de la chaîne du fait de l'absence de radical hydroxyl libre en 3'. En fait les analogues nucléosidiques triphosphorylés se lient à la transcriptase inverse beaucoup mieux que le nucléoside naturel. De plus, ils ont une affinité 100 fois plus grande pour la transcriptase inverse que pour les ADN polymérases cellulaires.

Le Ténofovir est un analogue nucléotidique de la transcriptase inverse. À la différence des analogues nucléosidiques, il ne nécessite qu'une double phosphorylation pour être actif.

Les inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse sont actifs sur le VIH 1 et le VIH 2.

**A/2-*Caractéristiques pharmacocinétiques des INTI :***

**Tableau 1 :**

DÉSIGNATION	B %	T ½heure	FP	ELIMINATION	ABSORPTION	INFLUENCE DU REPAS
Abacavir	83	1,5	49	Rein (83%) Fèces (17%)	Rapide et bien absorbé	Avec ou sans repas
Lamivudine	80 à 85	5 à 7	5 (faible)	Rénale	Bien absorbée	Avec ou sans repas
Zidovudine	60 à 70	1	34 à 38	Rénale (très significative)	Bien résorbée dans l'intestin	Avec ou sans repas
Emtricitabine	93	10	4 (faible)	Rein (86%) Fèces (14%)	Rapide et importante	Avec ou sans repas
Ténofovir	25	12 à 18	10	Rénale (très significative)	Rapide	Avec ou sans repas
Didanosine	40	1,4	5	rénale	Rapide à pH gastrique acide	A jeun
Stavudine : retirée à cause de ses effets secondaires						

B=biodisponibilité ; T<sub>1/2</sub>=demi-vie d'élimination ; Fp=fixation aux protéines plasmatiques.

**A/3-*Caractéristiques pharmacodynamiques des INTI :***

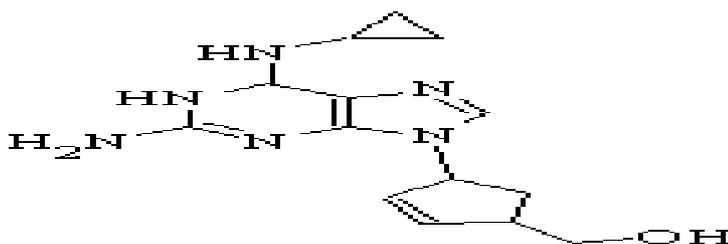
**Tableau 2**

DCI	PRESENTATION	POSOLOGIE	CONTRES-INDICATIONS

Abacavir	300mg cp 20mg/ml sp	Ad=300mg x2/j Enf=8mg/kgx2/j	-Hypersensibilité -Insuffisance hépatite severe -intolerance héréditaire au fructose
Didanosine	100-125-150- 250 mg gel 20mg/ml sp	Ad=250mg/j Enf=180mg/m <sup>2</sup> /j	-Hypersensibilité à la molécule ou à l'un des excipients.
Emtricitabine	200mg gel 10mg/ml sp	Ad=200mg/j Enf 33kg: 6mg/kg/j	-Hypersensibilité à la molécule ou à l'un des excipients Enfant « 33kg
Lamivudine	150mg cp 10mg/ml sp	Ad=150mg x2/j Enf=4mg/kgx2/j	-Hypersensibilité -Insuffisance rénale sevrère
Ténofovir	300mg cp	Ad=300mg x1/j	-hypersensibilité -insuffisance rénale sevrère
Zidovudine	300mg cp 100mg/10ml sp	Ad=300mg x2/j Enf=16mg /kgx2/j	-Hypersensibilité -Trouble hématologique sevrère(tx d'hb 7,5g/dl ou tx de neutrophiles 0,75x10 <sup>9</sup> /L)

*A/4- Quelques effets secondaires et interactions médicamenteuses :*

❖ Abacavir (ABC)



Effets secondaires :

- réaction d'hypersensibilité,
- douleur abdominale, dyspnée, léthargie, malaise, pharyngite, toux, essoufflement, arthralgie, paresthésie,
- insuffisance rénale sévère (arrêt du traitement).

Interactions médicamenteuses:

- lesinhibiteurs enzymatiques tels que la rifampicine, le phénobarbital ou le phénytoïne peuvent diminuer sa concentration plasmatique.

❖ Emtricitabine (FTC)

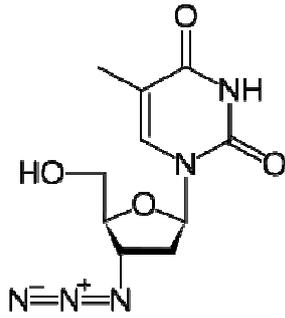
Effets secondaires :

- Très fréquent: diarrhée, nausées, vomissements, céphalée.
- Fréquent: prurit, douleur abdominale, dyspepsie, hyperpigmentation modérée des paumes des mains et des plantes des pieds.
- Hépatomégalie sévère (rare) avec stéatose hépatique ; exacerbation de l'hépatite B chez les patients co-infectés à VIH et VHB si l'Emtricitabine est arrêté.

Interactions médicamenteuses:

- L'Emtricitabine est principalement excrétée par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire active. A l'exception du Ganciclovir et du fumarate de Ténofovir disoproxil, l'effet de la co-administration d'Emtricitabine et d'autres médicaments excrétés par voie rénale ou de médicaments connus pour affecter la fonction rénale, n'a pas été évalué. La co-administration d'Emtricitabine et de médicaments éliminés par sécrétion tubulaire active peut conduire à une augmentation des concentrations sériques soit de l'Emtricitabine soit du médicament co-administré en raison de la compétition pour cette voie d'élimination.

❖ Zidovudine (AZT)



- Effets secondaires:

Toxicité hématologique : anémie, neutropénie

-céphalée, nausée (très fréquent), vomissement, douleur abdominale, asthénie

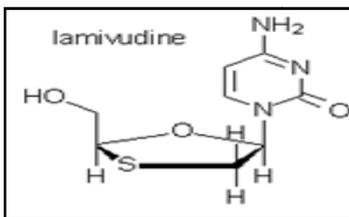
-Plus rares : myalgie, paresthésie, possibilité de polymyosite, étourdissement, pigmentation unguéale, hypertrichose ciliaire.

Interactions médicamenteuses:

-la rifampicine diminue la concentration plasmatique de l'AZT de 48%

-l'acide valproïque, le fluconazole diminuent la clairance de l'AZT.

❖ Lamivudine (3TC)



Effets secondaires :

- Plus fréquent: céphalée, malaise, fatigue, douleur abdominale, nausée, toux, douleur osteo-musculaire, insomnie.

-Plus rare: neutropénie et anémie.

Interactions médicamenteuses :

-Associations déconseillées :

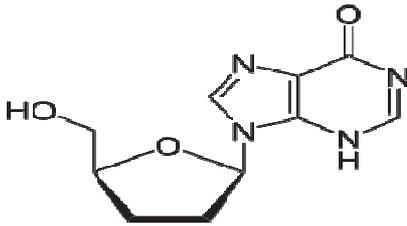
...L'association de la Lamivudine est déconseillée avec l'Emtricitabine qui est son dérivé fluorée

....Ténofovir, Abacavir : il y a risque d'échec virologique.

....L'administration de triméthoprime 160mg et de Sulfaméthoxazole 800mg entraîne une augmentation de 40% de l'exposition de la Lamivudine en raison de triméthoprime ; il n'a pas d'interaction avec la Sulfaméthoxazole.

Il n'est cependant pas nécessaire d'adapter la posologie de la Lamivudine, sauf en cas d'insuffisance rénale sévère.

#### ❖ Didanosine (DDI)



#### Effets secondaires :

- pancréatite pouvant être fatale,
- neuropathie périphérique (arrêt jusqu'à guérison)
- asthénie, céphalée, hyperuricémie
- Élévation de la transaminase avec rare cas d'hépatite imposant l'arrêt.

#### Interactions médicamenteuses :

- Ténofovir (échec virologique)
- les antifongiques azolés :(Ketoconazole, itraconazole) la prise nécessite un interval de 2heure avant ou 4heure après la DDI

#### ❖ Ténofovir (TDF) :

#### Effets secondaires :

- très fréquent : hypophosphatémie, nausée, vomissement
- fréquent: élévation de la créatinémie, flatulence, céphalée, vertige
- rare : toxicité rénale sévère, tubulopathie proximale (y compris syndrome de Fanconi)
- très rare : nécrose tubulaire aiguë, néphrite.

#### Interactions médicamenteuses:

- didanosine (toxicité majorée car biodisponibilité accrue de 40 à 60% et échec virologique)
- Adéfovir, les aminosides, Ganciclovir : risque élevé de néphrotoxicité

***B- Les inhibiteurs non nucléosidiques de la TI :***

***B/1-Mécanisme d'action :***

Ils se fixent directement sur la transcriptase inverse (TI) et bloquent les activités ARN-dépendantes et ADN-dépendantes de l'ADN-polymérase en perturbant le site catalytique de l'enzyme.

Ils ne sont actifs que sur le VIH de type 2.

Ils sont indépendants des capacités de phosphorylation intracellulaire.

***B/2-Caractéristiques pharmacocinétiques des INNRT:***

**Tableau 3 :**

<b>DÉSIGNATIONS</b>	<b>B %</b>	<b>T<sub>½</sub> heure</b>	<b>FP</b>	<b>ELIMINATION</b>	<b>ABSORP- TION</b>	<b>INFLUENCE DU REPAS</b>
Efavirenz	50	50(longue)	99,5	Rénale (très lente)	lente	Avec ou sans repas
Névirapine	91 à 93	25 à 30	60	Rénale (81%) Fèces (19%)	Très bonne	Avec ou sans repas
Etravirine	Non disponible	30 à 40	99,9	Fèces (80%) Rénale (20%)	Rapide après le repas	Avec ou sans repas

B=biodisponibilité ; T1/2=demi-vie d'élimination ; Fp=fixation aux protéines plasmatiques.

***B/3-Caractéristiques pharmacodynamiques des INNTI :***

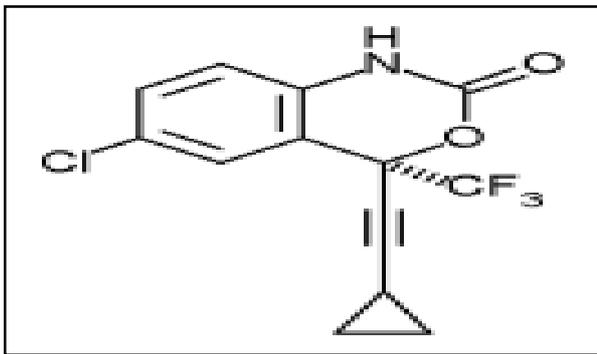
**Tableau 4 :**

<b>DCI</b>	<b>FORME ET DOSAGE</b>	<b>POSOLOGIE</b>	<b>CONTRE- INDICATIONS</b>
EFAVIRENZ	200-600mg cp ; 30mg/ml sp	Ad=600mg x1/j De préférence le soir au coucher	-Hypersensibilité -Insuffisance hépatique sevère

ETRAVIRINE	100mg cp	Ad=200mg x2/j	-Hypersensibilité Chez les enfants (données actuelle sont insuffisantes)
NEVIRAPINE	200mg cp 10mg/ml sp	Ad=200mg x2/j Enf=150mg/m <sup>2</sup>	-Hypersensibilité -Insuffisance hépatique sevère

B/4-Quelques effets secondaires et interactions médicamenteuses :

❖ Efavirenz (EFV)



Effets secondaires:

-Affections cutanées : en général au cours des 2 premières semaines, plus fréquent chez l'enfant : éruption maculo-papuleuse bénignes disparaissant après 1 mois malgré la poursuite du traitement, plus rarement l'éruption cutanées sevère (syndrome de Stevens-Johnson et de syndrome de Lyell) nécessitant l'arrêt du traitement.

-Affections Neuro-psychiques: anxiété, dépression (rare), Trouble vertigineux, céphalée, somnolence

Interactions médicamenteuses:

-Midazolam, Astemizole, ergotamine (risque fatal par inhibition de leur métabolisme)

-Millepertuis (Hp) peut diminuer la concentration plasmatique de l'EFV.

❖ Etravirine

Effets secondaires:

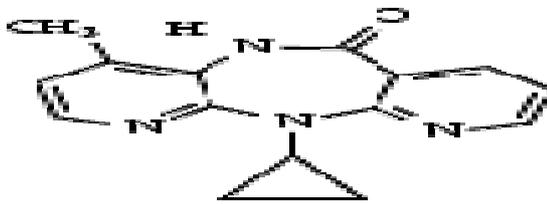
-Rare : éruption cutanée,

- fréquent : neuropathie périphérique, céphalée, diabète sucré, hyperglycémie, hypertriglycémie, hypercholestérolémie, HTA, anxiété, insomnie
- trouble de la vision

#### Interactions médicamenteuses:

- la rifampicine peut diminuer la concentration plasmatique de l'Etravirine (association non recommandée)
- l'Etravirine et Atazanavir, Lopinavir, Saquinavir boostés à Ritonavir peuvent être utilisés sans adaptation posologique.

#### ❖ Névirapine (NVP)



**Névirapine**

#### Effets secondaires:

- Eruptions cutanées de type maculo-papuleuses, plus rarement éruption sévère imposant l'arrêt du traitement
- phlyctènes, lésion buccales, conjonctive, douleur musculaire ou articulaire, malaise généralisée
- Hépatotoxicité sévère ;
- fièvre (imposant l'arrêt), asthénie, nausées, céphalée

#### Interactions médicamenteuses:

- rifampicine, Abacavir : hépatotoxicité additive : association déconseillée
- Saquinavir, contraceptifs oraux, Ketoconazole : association contre indiquées.

#### 8/1-2-Les inhibiteurs de la protéase:

##### A- Mécanisme d'action :

Les IP sont inhibiteurs des protéases du VIH1 et du VIH2 en rendant l'enzyme incapable de synthétiser le précurseur polyprotéique gag-pol, ce qui entraîne la production de particules VIH immatures et incapables d'initier de nouveaux cycles infectieux.

**B- Caractéristiques pharmacocinétiques des IP:**

Tableau 5

DÉSIGNATIONS	B %	T <sub>1/2</sub> heure	FP	ELIMINATION	ABSORPTION
Atazanavir		12	86	-Fèces (principalement) -Rénale	Bonne avec la nourriture
Indinavir	60	1,8	60	Fèces (principalement) -Rénale	A jeun
Lopinavir	Non établit chez l'homme	12	98	Rénale	Bonne avec ou sans la nourriture
Ritonavir	60		99	Essentiellement par les fèces	Bonne avec la nourriture
Saquinavir	4		97	-Fèces (principalement) -Rénale	Incomplète à cause de l'effet du 1 <sup>er</sup> passage hépatique

B=biodisponibilité ; T<sub>1/2</sub>=demi-vie d'élimination ; Fp=fixation aux protéines plasmatiques.

**C- Caractéristiques pharmacodynamiques des IP :**

Tableau 6 :

DCI	FORME ET DOSAGE	POSOLOGIE	CONTRE- INDICATION
Atazanavir	150-300mg cp	Ad=300mg/j	-hypersensibilité -insuffisance hépatique sévère

Indinavir	100mg, 200mg, 400mg ; gel	Ad=800mg toutes les 8h Enf 4ans: 500mg/m <sup>2</sup> /prise toutes les 8h	hypersensibilité -insuffisance hépatique sévère -Enfant à 4ans
Lopinavir	100mg, 200mg 80 mg/ml	Ad=400 x2/jour Enf=	-hypersensibilité -insuffisance hépatique sévère
Ritonavir	100mg capsule mollés	Ad=400mg x2/j Enf=350mg/m <sup>2</sup> x2/j	- hypersensibilité -insuffisance hépatique sévère
Saquinavir	200mg gel 500mg cp	Ad=2000/200mg/j	-hypersensibilité -cardiopathies cliniquement pertinentes

D- Quelques effets secondaires et interaction médicamenteuses :

❖ Atazanavir :

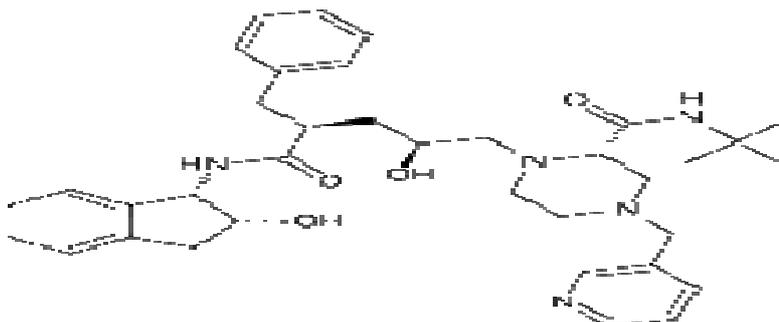
Effets secondaires :

- très fréquent : céphalée, vertige, vomissement, diarrhée, dyspepsie
- fréquent : douleur abdominale, neuropathie périphérique, asthénie, rash cutanée
- peu fréquent : dysgueisie, aphtes buccaux, dyspnée, atrophie musculaire

- Interaction médicamenteuses :

- quinine, ergotamine (risque fatal par inhibition de leur métabolisme)
- les inhibiteurs de la pompe à proton réduisent de 75% de la résorption de l'Atazanavir
- sildénafil, Millepertuis (hp) peuvent diminuer sa concentration plasmatique

❖ Indinavir :



### Effets secondaires :

-lithiase des voies urinaires par cristallisation du produit ; régressant après hydratation suffisante et interruption temporaire de l'Indinavir (pendant 1 à 3 jours).

-hyperbilirubinémie isolée asymptomatique (10%) régressant malgré la poursuite du traitement.

-Nausée, douleur abdominale, dyspepsie, agueusie, vomissement, céphalée,

### Interactions médicamenteuses :

-Contre-indiqué : rifampicine, cisapride pimozone, dérivés de l'ergo de seigle.

-Association déconseillées : Didanosine (prendre 1h d'intervalle au mois), Ketoconazole (réduire la dose de l'Indinavir à 600mg/8h), jus de pamplemousse (biodisponibilité de Indinavir réduite).

#### ❖ Lopinavir

### Effets secondaires :

-affection gastro-intestinale : diarrhée, nausée

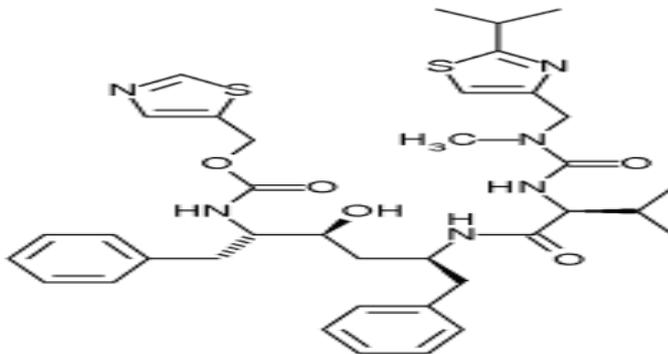
-troubles métaboliques : hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie

### Interactions médicamenteuses :

-rifampicine peut diminuer la concentration plasmatique de Lopinavir

-il y a également interaction médicamenteuse entre Lopinavir et le Ketoconazole, itraconazole.

#### ❖ Ritonavir :



**Effets secondaires :**

- paresthésie, vertige, somnolence
- nausées, vomissement, dyspepsie

**Interactions médicamenteuses :**

-une hépatotoxicité sévère a été observée chez les patients traités à la fois avec la rifampicine et le Ritonavir.

❖ **Saquinavir :**

**Effets secondaires :**

- diarrhée, nausées, dyspepsie, flatulence,
- plus rarement prurit, ulcération buccale, myalgie, engourdissement des extrémités

**Interaction médicamenteuses :**

-Toxicité hépatocellulaire en cas association avec la rifampicine, rifabutine, phénobarbital

**8/1-3-Les inhibiteurs du Co-récepteur CCR5:**

**A- Mécanisme d'action :**

Le Maraviroc appartient à la classe des antagonistes du récepteurs CCR5. Le Maraviroc se lie de façon sélective au récepteur aux chimiokine humain CCR5, empêchant ainsi le VIH-1 à tropisme CCR5 de pénétrer dans les cellules.

**B- Caractéristiques pharmacocinétiques:**

Tableau 7 :

DÉSIGNATIONS	B EN %	T <sub>1/2</sub> heure	FP EN %	ELIMINATION	ABSORPTION
Maraviroc	23	13,2	76	Essentiellement fécale	Rapide avec ou sans repas

B=biodisponibilité ; T<sub>1/2</sub>=demi-vie d'élimination ; Fp=fixation aux protéines plasmatiques.

**C- Caractéristiques pharmacodynamiques :**

Tableau 8:

DCI	FORME ET	POSOLOGIE	CONTRE -
-----	----------	-----------	----------

	<i><b>DOSAGE</b></i>		<i><b>INDICATION</b></i>
Maraviroc	150mg, 300mg cp	150mg à 600mg x2/j	-Hypersensibilité -allergie à l'arachide ou au soja

❖ Maraviroc

Effets secondaires :

- Dépression, insomnie, céphalée, vertige
- Anémie, cytolyse, cholestase
- anorexie, Douleur abdominale, flatulence.

Interactions médicamenteuse :

- les inhibiteurs enzymatiques tels que la rifampicine, le phénobarbital ou le phénytoïne peuvent diminuer sa concentration plasmatique.

8/1-4-Les inhibiteurs de l'intégrase:

A- Mécanisme d'action :

Le Raltegravir est un inhibiteur de l'intégrase du VIH-1. Il inhibe l'activité catalytique de l'intégrase, enzyme nécessaire à la réplication virale. L'inhibition de l'intégrase empêche l'insertion covalente ou l'intégration du génome viral dans le génome de la cellule hôte.

Les génomes du VIH qui ne s'intègrent pas, ne peuvent pas donner lieu à la production de nouvelles particules virales infectieuses, et par conséquent, inhibition de l'intégration empêche la propagation de l'infection virale.

B- Caractéristiques pharmacocinétiques:

Tableau 9 :

DÉSIGNATIONS	B %	T <sub>1/2</sub> heure	FP	ELIMINATION	ABSORPTION
Raltegravir	Non établi	9	83	-Fèces (principalement) -Rénale	Bonne en dehors des repas

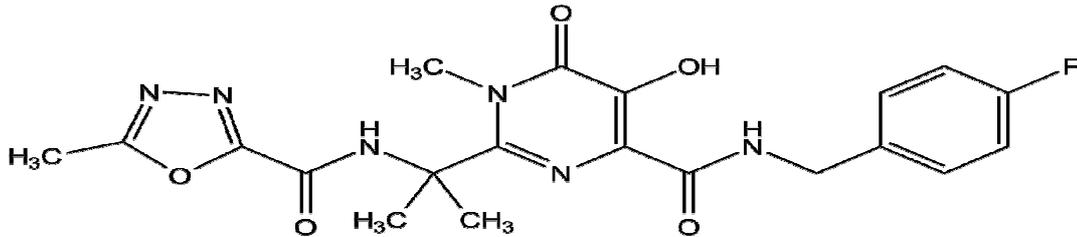
B=biodisponibilité ; T<sub>1/2</sub>=demi-vie d'élimination ; Fp=fixation aux protéines plasmatiques.

C- Caractéristiques pharmacodynamiques:

Tableau 10 :

<i>DCI</i>	<i>FORME ET DOSAGE</i>	<i>POSOLOGIE</i>	<i>CONTRE-INDICATION</i>
Raltegravir	400mg cp	400mg x2/j	Hypersensibilité

❖ Raltegravir :



Effets secondaires :

- sensation vertigineuse, céphalée
- diarrhée, flatulence, nausées, vomissement

Interactions médicamenteuses

- la rifampicine peut diminuer la concentration plasmatique du Raltegravir. Si l'association ne peut pas être évitée, un doublement de la dose de Raltegravir peut être envisagé.
- l'Omeprazole peut augmenter la concentration plasmatique du Raltegravir. Ne pas utiliser avec les médicaments qui augmentent le pH gastrique à moins que cela soit inévitable.

8/1-5-Les inhibiteurs de fusion :

**A- Mécanisme d'action :**

L'Enfuvirtide est un inhibiteur de fusion. C'est un inhibiteur du réarrangement structural de la gp-41 du VIH, qui agit en se liant spécifiquement à cette protéine virale dans le milieu extracellulaire, bloquant ainsi la fusion entre la membrane viral et la membrane de la cellule cible, et empêchant l'ARN viral d'entrer dans la cellule cible

**B- Caractéristiques pharmacocinétiques:**

Tableau11 :

DÉSIGNATIONS	B EN %	T <sub>1/2</sub> (H)	FP EN %	ELIMINATION	ABSORPTION

Enfuvirtide	84,3		92	3,2	Bonne à l'abdomen, à la cuisse ou au bras
-------------	------	--	----	-----	---

B=biodisponibilité ; T<sub>1/2</sub>=demi-vie d'élimination ; Fp=fixation aux protéines plasmatiques.

### C- Caractéristiques pharmacodynamiques :

Tableau :

<i>DCI</i>	<i>FORME ET DOSAGE</i>	<i>POSOLOGIE</i>	<i>CONTRE - INDICATION</i>
Enfuvirtide	90mg/ml injectable	90mg x2/j en sc	Hypersensibilités

#### ❖ Enfuvirtide :

Ac-Tyr-Thr-Ser-Leu-Ile-His-Ser-Leu-Ile-Glu-Glu-Ser-Gln-Asn-Gln-Gln-Glu-Lys-Asn-Glu-Gln-Glu-Leu-Leu-Glu-Leu-Asp-Lys-Trp-Ala-Ser-Leu-Trp-Asn-Trp-Phe-NH<sub>2</sub>

#### Effets secondaires :

- très fréquent : réaction au site d'injection (induration et/ou érythème)
- fréquent : anxiété, neuropathie périphérique
- rare : perte d'appétit, anorexie, hypertriglycémie, dysgueisie

#### Interactions médicamenteuses :

-aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'est attendue entre l'Enfuvirtide et les médicaments métabolisés par les enzymes du CYP450 administrés en association.

## **Politique et protocole de prise en charge antirétrovirale du VIH et du Sida.**

### **1. Prise en charge thérapeutique du VIH**

#### **1.1 Principes du traitement antirétroviral**

##### **1.1.1 Objectif**

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

### 1.1.2 Principes

- C'est un traitement à vie, qui nécessite une excellente observance de la part des patients et un suivi régulier par le personnel soignant et par les organisations communautaires.
- Le traitement antirétroviral est une multithérapie associant généralement deux inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI) à un inhibiteur non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) ou un inhibiteur de protéase (IP) et / ou un inhibiteur d'intégrase ou d'autres classes thérapeutiques
- Les combinaisons thérapeutiques fixes doivent être privilégiées pour favoriser l'observance et diminuer le coût de la prise en charge.
- Les molécules utilisées doivent figurer sur la liste des médicaments essentiels du Mali ou bénéficier d'une autorisation spéciale de mise sur le marché et doivent être nécessairement pré-qualifiées par l'OMS et le PEPFAR.
- Le traitement prendra en compte la prise en charge des co-morbidités.

## 1.2 Protocoles thérapeutiques antirétroviraux chez l'adulte et l'adolescent

### 1.2.1 Indications du traitement

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

#### 1.2.1.1 Si la numération des lymphocytes T CD4 est disponible

On se basera sur la clinique (et la NFS en se basant notamment sur le taux de lymphocytes totaux)

**Stade II ou III ou IV OMS, quelque soit le taux de lymphocytes T CD4**

**Stade I OMS avec un taux de lymphocytes T CD4  $\leq 500 /\text{mm}^3$**

Pour les patients stade I OMS ayant un taux de lymphocytes T CD4 supérieur à  $500/\text{mm}^3$ , le traitement sera instauré en fonction de :

- l'évolution clinique

- l'existence de co-morbidité : Hépatite B, Hépatite C, néphropathie ou autre atteinte d'organe liée au VIH
- la charge virale quand elle est disponible (charge virale supérieure ou égale à 100000 copies/ml à deux contrôles (à trois mois d'intervalle)
- la motivation du patient.

Pour les patients asymptomatiques avec des lymphocytes T CD4 supérieur à 500/mm<sup>3</sup> et une charge virale <100.000copies/ml, le traitement n'est pas recommandé et l'on procédera à une surveillance des lymphocytes T CD4 et de la charge virale tous les 6 mois

### **1.2.1.2 Si la numération des lymphocytes T CD4 n'est pas disponible**

On se basera sur la clinique et le taux des lymphocytes totaux.

**Stade IV ou III ou II de l'OMS quel que soit le taux des lymphocytes totaux**

**Stade I OMS avec un taux des lymphocytes totaux < 2100/mm<sup>3</sup>**

### **1.2.2 Schémas thérapeutiques**

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

Est considéré comme schéma de deuxième ligne tout schéma prescrit après échec thérapeutique de 1<sup>ère</sup> ligne.

#### **1.2.2.1 Schémas de première ligne pour le VIH1**

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

Le régime préférentiel en première intention est le suivant :

**Tenofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV)**

Les régimes alternatifs suivants sont possibles :

**Zidovudine (ZDV, AZT) + Lamivudine (3TC) + Névirapine (NVP)**

**Zidovudine (ZDV, AZT) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV)**

**Tenofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) + Névirapine (NVP)**

**Abacavir (ABC) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV)**

**TABLEAU III:** Toxicité des antirétroviraux de première ligne et substitutions recommandées (OMS)

<b>ARV 1ère ligne</b>	<b>TOXICITE LA PLUS FREQUENTE</b>	<b>Molécules de remplacement</b>
<b>ABC</b>	Réaction d'hypersensibilité	<b>AZT ou TDF</b>
<b>AZT</b>	Anémie sévère ou neutropénie < 500/mm <sup>3</sup>	<b>TDF ou ABC</b>
	Intolérance gastro-intestinale sévère	<b>ABC</b>
	Acidose lactique	<b>TDF ou ABC</b>
<b>TDF</b>	Toxicité rénale	<b>AZT ou ABC</b>
<b>EFV</b>	Toxicité du système nerveux central	<b>NVP ou TDF ou ABC</b>

	persistante et sévère	
<b>NVP</b>	Hépatite	<b>EFV ou TDF ou ABC</b>
	Réaction d'hypersensibilité	<b>TDF ou ABC</b>
	Rash sévère ou mettant la vie en danger (syndrome de Stevens-Johnson et Lyell)	

**Remarque :**

- Ne pas utiliser le Ténofovir (TDF) en cas d'insuffisance rénale (IR)
- En cas de troubles neuropsychiatriques graves (hallucination et psychose) imputables à l'Efavirenz cette molécule est remplacée par la Névirapine
- La Névirapine (NVP) doit être administrée à demi-dose (200 mg/jour) pendant les 14 premiers jours de traitement puis en pleine dose (200 mg x 2/jour) par la suite
- En cas d'arrêt de la Névirapine pour une durée excédant 7 jours, sa réintroduction doit toujours se faire à dose progressive
- Si un traitement contenant un INNTI (longue demi-vie) doit être arrêté, les deux INTI doivent être poursuivis pendant 15 jours.
- En cas de toxicité hépatique ou dermatologique imputable à la Névirapine, cette molécule est remplacée par l'Efavirenz (surveillance régulière)
- En cas d'anémie imputable à la zidovudine, cette molécule est remplacée par le Ténofovir (TDF) ou Abacavir (ABC) en tenant compte de leur compatibilité
- En cas d'association Abacavir + Névirapine/Efavirenz il faut une surveillance clinique accrue.
- En cas d'anémie et/ou de neuropathies utiliser un schéma à base d'Abacavir et Ténofovir ou d'Abacavir et Lamivudine.

Il faut proscrire les associations suivantes :

Ténofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) + Abacavir (ABC), en raison de la fréquence élevée des échecs virologiques précoces et de la toxicité pancréatique.

### 1.2.2.2 Cas particuliers

#### a. Traitement de la coïnfection VIH/Tuberculose

Le traitement antirétroviral doit être systématique chez toute personne vivant avec le VIH et présentant une tuberculose active quel que soit le taux de lymphocyte T CD4.

IL existe des interactions médicamenteuses entre les INNTI ou les IP et la Rifampicine. La Névirapine (NVP) n'est pas recommandée en raison de son hépatotoxicité additive à celle des antituberculeux. L'Efavirenz (EFV) sera préféré parmi les INNTI.

Les schémas de 1<sup>ère</sup> ligne proposés sont :

**1 ère option : Ténofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV)**

**2 eme option : Zidovudine (AZT) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV)**

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

- Tuberculose révélatrice d'une infection à VIH : Commencer d'abord par le traitement antituberculeux, puis le TARV dès que possible dans 8 jours.
- En cas de découverte de la tuberculose sous traitement ARV, adapter le traitement :
  - Si deux INTI + EFV ne pas changer le schéma en cours
  - Si deux INTI+ NVP substituer la NVP par EFV ou 3 INTI ou continuer deux INTI + NVP en renforçant le contrôle des transaminases : J5, J15, M1, M2 et M3.

En cas de tuberculose chez un patient VIH-2, utiliser préférentiellement **Ténofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) + LPV/r**

Une ligne temporaire composée de 3 INTI : AZT+3TC+ABC pendant les deux premiers mois pourrait être une alternative au schéma préférentiel.

Les schémas de 2<sup>ème</sup> ligne suivants sont proposés :

Schéma 1ère ligne	Schéma 2 <sup>ème</sup> ligne	
	INTI	IP
TDF +3TC +EFV	AZT+3TC	LPV/r

Schéma 1ère ligne	Schéma 2 <sup>ème</sup> ligne	
	INTI	IP
AZT + 3TC + EFV	TDF + 3TC	ou ATV/r
ABC+ 3TC + EFV	TDF + 3TC AZT+ 3TC	

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

Le choix thérapeutique doit exclure les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse qui ne sont pas efficaces sur le VIH-2 ou sur le VIH-1 de groupe O.

On utilisera les schémas thérapeutiques associant des inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse à un inhibiteur de protéase boosté (IP/r) ou 3 INTI.

Le traitement préférentiel de première ligne est le suivant:

**Tenofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) + Lopinavir / Ritonavir (LPV/r)**

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

- Zidovudine (AZT) + Lamivudine (3TC) + ATV/r ou
- Abacavir (ABC) + Lamivudine (3TC) + ATV/r ou
- Zidovudine (AZT) + Lamivudine (3TC) + Abacavir (ABC)

**c. Cas des patients ayant déjà reçu un traitement antirétroviral**

- **Patients ayant interrompu leur traitement antirétroviral de 1ère ligne**

Certains patients qui ont déjà reçu un traitement ARV de 1<sup>ère</sup> ligne dans le passé mais l'ont interrompu peuvent se présenter dans les structures de santé.

Un bilan approfondi (histoire thérapeutique, clinique, TCD4, charge virale) sera effectué afin de leur proposer le meilleur traitement en fonction des molécules disponibles.

S'il n'y a pas de résistance aux ARV, le traitement initialement reçu pourra être reconduit.

S'il y a une résistance, il faut le considérer comme en échec thérapeutique et proposer un schéma de 2<sup>ème</sup> ligne.

- **Patients ayant interrompu leur traitement antirétroviral de 2ème ligne (Cf échec 2ème ligne)**
- **Patients déjà sous traitement avec d'autres régimes ARV**

Les patients observant et traités efficacement par un schéma thérapeutique différent des schémas préférentiels actuels seront maintenus sous cette ligne thérapeutique ou adaptés en tenant compte de la disponibilité des ARV.

#### **d. Coïnfections VIH/ hépatites virales**

- **En cas de coïnfection VIH et hépatite virale B**

Un traitement antirétroviral doit être mis en route chez tout patient co-infecté par le VIH et le VHB quel que soit le stade clinique VIH quand le taux de lymphocytes TCD4  $\leq 500/\text{mm}^3$  ou le taux de lymphocytes TCD4  $> 500/\text{mm}^3$  en présence d'une maladie hépatique sévère.

La définition opérationnelle de la maladie hépatique sévère est l'association de 2 signes cliniques (ictère ou ascite\* ou hépatomégalie) plus

- un signe biologique (albumine basse, bloc beta gamma, TP $<70\%$ , ALAT $>2$  fois la limite supérieure de la normale, CV du VHB  $>2000$  UI/ml, Bilirubinémie conjuguée  $>30 \mu\text{mol/l}$ )
- et/ou échographie (HTP, dysmorphie hépatique).

On privilégiera également l'Efavirenz à la Névirapine pour le VIH-1 et un IP boosté pour le VIH-2.

Le schéma thérapeutique de 1<sup>ère</sup> ligne recommandé est le :

- TDF+3TC +EFV, si VIH-1
- TDF+3TC+LPV/r, si VIH-2

Le schéma thérapeutique de 2<sup>ème</sup> ligne recommandé est le :

- TDF+ AZT+3TC + (LPV/r ou ATV/r)

NB : ATV/r n'est pas efficace sur le VIH-2

Une vaccination contre le virus de l'hépatite B est recommandée aux patients.

▪ **En cas de coïnfection VIH et virus de l'hépatite C**

- a. La présence d'anticorps ne signifie pas forcément une affection évolutive
- b. L'ARN viral est indispensable pour le diagnostic et la décision thérapeutique
- c. Le génotypage n'est pas indispensable, pour initier le traitement, mais souhaitable pour le type et la durée du traitement.

En cas d'indication du traitement pour le VIH, il faudra également éviter la Névirapine et référer à un centre spécialisé.

e. **En cas de partenaire sérodiscordant (ou serodifferent)**

Un traitement antirétroviral doit être mis en route chez le partenaire séropositif quelque soit le taux de CD4 afin de réduire la transmission du VIH au partenaire non infecté. IL est recommandé une utilisation combinée des autres moyens de prévention en particulier le préservatif. Un dépistage intrafamilial doit être systématiquement proposé

f. **En cas d'Accidents d'Exposition au Sang (AES) ou à des liquides biologiques**

Chaque structure médicale doit mettre en place un dispositif médical de prise en charge de toute personne victime d'un accident d'exposition au sang ou à des liquides biologiques potentiellement contaminés. Cette prise en charge doit concerner non seulement le VIH mais également les infections par les virus des hépatites B et C.

Les accidents d'exposition sexuelle doivent bénéficier de la même prise en charge.

Le dispositif de prise en charge des AES repose sur :

- La formation initiale et continue des personnels de soins et d'appui;
- L'application stricte des précautions universelles ;

- L'affichage des précautions immédiates de premiers soins dans les centres ;
- La mise à disposition permanente de kits de traitement prophylactique ARV ;
- Administrer immédiatement les premiers soins en cas d'accident percutané (lavage, antiseptie) ;
- Consulter en urgence un médecin formé à la prise en charge des AES qui procédera à :
  - L'évaluation du risque en fonction de la nature du liquide contaminant et de la gravité de la lésion ;
  - La recherche du statut du patient source et de l'accidenté en respectant la confidentialité et le consentement éclairé ;
  - La prescription éventuelle de la prophylaxie antirétrovirale ;
  - Le suivi du traitement ARV et l'évaluation du statut vaccinal( Hépatite virale B) ;
  - Enregistrer l'accident dans un registre spécifique ;
  - En cas d'accident professionnel déclarer l'accident de travail auprès du chef de service et/ou du médecin du travail.

Le traitement antirétroviral est proposé de préférence dans les 4 premières heures (au plus tard dans les 48h) pour une durée totale de 4 semaines. Il repose sur une trithérapie :

- Le schéma de 1<sup>ère</sup> intention est le Ténofovir (TDF) +Lamivudine (3TC) + Lopinavir/Ritonavir (LVP/r)  
Le schéma alternatif proposé est : Zidovudine (AZT) + Lamivudine (3TC) + l'Atazanavir/Ritonavir (ATV/r)

La vaccination à l'hépatite virale B sera faite à la personne victime si l'antigène HBs et les anti-HBc sont négatifs.

La surveillance du traitement sera :

- hebdomadaire et portera sur la clinique, l'évaluation de l'observance et des effets secondaires
- biologique avec sérologies VIH (J0, 1 mois, 3 mois après l'accident).
- biologique avec sérologies hépatites virales B, C (J0, 1 mois et 4 mois après l'accident).

**NB** : Il est important de réaliser une sérologie VIH à la personne source immédiatement

### 1.2.2.3 Traitement de 2<sup>ème</sup> ligne

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

#### a. Définition de l'échec thérapeutique

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

##### ▪ **Echec clinique**

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

Chez les patients sévèrement immunodéprimés, l'apparition de nouveaux signes au cours des 3 premiers mois de traitement ARV ne signifie pas obligatoirement un échec clinique. Il peut en effet s'agir d'un syndrome de restauration immunitaire (cf. annexes), qui doit être traité pour lui-même sans modification des ARV. La décision de changer de traitement devra donc également tenir compte de l'évolution immunologique (TCD4) et, virologique (CV).

##### ▪ **Echec immunologique**

- Si le taux de lymphocytes TCD4 reste  $< 100 / \text{mm}^3$  à M12
- Retour du nombre de lymphocytes TCD4 au niveau ou sous le niveau pré thérapeutique, en l'absence de la survenue d'une infection concomitante pouvant expliquer cette baisse
- Baisse de plus de 50% du nombre de lymphocytes TCD4 par rapport au pic atteint sous traitement en l'absence de survenue d'une infection concomitante pouvant expliquer cette baisse.

#### Remarque :

Si le patient est asymptomatique et que l'échec n'est évoqué que sur des critères immunologiques, une confirmation par un deuxième dosage des lymphocytes TCD4 est immédiatement indiquée.

Si le taux de lymphocytes TCD4 reste bas après deux dosages consécutifs, il faut considérer qu'il s'agit d'un échec immunologique.

▪ **Echec virologique**

- Impossibilité de réduire la charge virale à un niveau indétectable après 6 mois de traitement bien conduit.
- Une charge virale détectable après une période de succès virologique

Un échec thérapeutique sera documenté par deux mesures de la charge virale à trois mois d'intervalle, avec un renforcement de l'observance. Mais la constatation d'un échec clinique et immunologique patent permettra d'affirmer l'échec de la première ligne de traitement.

**b. Schémas proposés**

▪ **Echec de 1<sup>ère</sup> ligne**

**Pour les échecs de 1<sup>ère</sup> ligne**

Si la CV plasmatique est inférieure à 1000 copies/ml :

- Vérifier et renforcer l'observance
- Contrôler la CV trois mois plus tard

Si la CV plasmatique est  $\geq$  1000 copies/ml, modifier le traitement dès que possible et passer en 2<sup>ème</sup> ligne. Si la charge virale reste inférieure à 1000 copies/ml, maintenir le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne

Le schéma de 2<sup>e</sup> ligne doit inclure au moins 2 nouvelles molécules dont l'une issue d'une famille différente des familles utilisées en première ligne. La lamivudine (3TC) doit être toujours maintenue en 2<sup>ème</sup> ligne.

En cas d'échec thérapeutique confirmé VIH 1 et 2 de la 1<sup>ère</sup> ligne, le schéma préférentiel de deuxième ligne suivant est recommandé:

**2 inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques + 1 inhibiteur de protéase boosté**

Les IP préférentiels sont :

Lopinavir-r (LPV/r)

Atazanavir-r (ATV/r).

**TABLEAU IV** : Les alternatives de seconde ligne possibles en fonction des schémas utilisés en première ligne et en cas de contre-indication ou de toxicité de l'une des molécules du schéma préférentiel.

Schéma 1ère ligne	Schéma 2ème ligne	
	INTI	IP
AZT +3TC + (EFV ou NVP)	(ABC ou TDF)+ 3TC	LPV/r ou

Schéma 1ère ligne	Schéma 2ème ligne	
	INTI	IP
TDF + 3TC + (EFV ou NVP)	(AZT ou ABC) + 3TC	ATV/r
ABC+ 3TC + (EFV ou NVP)	3TC + (AZT ou TDF)	
AZT +3TC + (ABC ou TDF)	EFV ou NVP	

▪ **Echec de 2<sup>e</sup> ligne thérapeutique**

**Pour les échecs de 2<sup>ème</sup> ligne**

Si la charge virale(CV) plasmatique est inférieure à 1000 copies/ml

- Vérifier et renforcer l'adhésion
- Contrôler la CV trois mois plus tard

Si la CV plasmatique est supérieure ou égale à 1000 copies/ml, modifier le traitement dès que possible en tenant compte du résultat du test de résistance :

- En cas d'absence de mutation de résistance : renforcer l'observance au traitement
- En cas de présence de mutation de résistance : remplacer par une combinaison de molécules actives (discussion multidisciplinaire) et renforcer l'observance

Si le contrôle de la CV plasmatique est inférieure à 1000 copies/ml, maintenir le traitement de 2<sup>ème</sup> ligne

Objectif du nouveau traitement : réduction de la CV d'au moins 2log à M3 et indétectabilité à M 6.

- Utiliser 2 ou 3 molécules actives au sein de la nouvelle combinaison (y compris des molécules appartenant à des classes déjà utilisées)

- Toute combinaison doit comprendre au moins une molécule complètement active plus une nouvelle molécule comme le Darunavir/ritonavir (DRV/r) ou le Raltégravir (RAL) en fonction du résultat du test de résistance.
- Différer le changement si 2 molécules sont actives au vue du résultat du test de résistance sauf chez les patients très immunodéprimés et ceux ayant un risque élevé de dégradation clinique et/ou immunologique.
- Si les options thérapeutiques sont limitées demander une utilisation compassionnelle des nouvelles molécules et la participation des essais cliniques sur des nouvelles molécules.

Les patients en échec de seconde ligne sans nouvelles molécules doivent continuer avec une combinaison bien tolérée.

#### ▪ **Choix des molécules de 3<sup>e</sup> ligne :**

Les patients en échec virologique de 2<sup>e</sup> ligne doivent être gérés en fonction du résultat du test de génotypage de résistance

#### **Optimisation de la nouvelle combinaison thérapeutique de 3<sup>ème</sup> ligne**

- ✓ En cas de multi résistance aux INTI, éviter cette classe mais
  - Envisager de maintenir la Lamivudine (3TC) même en cas de présence de résistance documentée (mutation M184V)
- ✓ Sélectionner un IP boosté actif et éviter autant que possible l'utilisation de 2 IP boostés.

#### **Le schéma de troisième ligne recommandé sera :**

- ✓ en fonction des molécules actives issues du génotypage.
- ↳ Si absence du génotypage, le staff proposerait.

**Darunavir/r (DRV/r)+ 1INTI sensible (3TC) + Raltegravir (RAL)**

#### **1.2.2.4 Traitements associés aux antirétroviraux**

##### **a. Prophylaxie des infections opportunistes**

Le cotrimoxazole doit être prescrit (faible 400/80 mg 2 comprimés par jour ou fort 800/160 mg un comprimé /jour) chez :

Tout adulte symptomatique (stade II, III et IV)

Tout patient ayant un taux de lymphocyte TCD4  $\leq 350 / \text{mm}^3$

En cas de réaction au Cotrimoxazole, on procèdera, sous étroite surveillance, à un test de réintroduction progressive à raison de  $\frac{1}{4}$  de comprimé à augmenter progressivement de  $\frac{1}{4}$  de comprimé tous les deux jours jusqu'à la dose normale. On y associera un traitement symptomatique antihistaminique.

NB : Si le taux des lymphocytes TCD4 est supérieur à  $350/\text{mm}^3$  et reste stable pendant au moins 6 mois, la prophylaxie peut être interrompue.

La chimio prophylaxie à l'isoniazide 5 mg /kg/j pendant 6 mois chez les malades indemnes d'une tuberculose active.

Une vaccination contre le virus de l'hépatite B sera proposée si l'antigène HBs et les anti-HBc sont négatifs. En cas de Lymphocyte TCD4  $\leq 500 / \text{mm}^3$ , une double dose du vaccin (40  $\mu\text{g}=20\mu\text{g}\times 2$ ) en une seule injection intramusculaire dans le deltoïde est administrée à M0, M1, M6 et M12.

En cas de Lymphocyte TCD4  $>500/\text{mm}^3$ , il est administré la dose standard de 20  $\mu\text{g}$  en injection intramusculaire dans le deltoïde à M0, M1 et M6.

### **b. Traitement curatif des Infections Opportunistes**

Les infections opportunistes doivent être diagnostiquées, traitées et stabilisées avant de débiter un traitement antirétroviral.

En pratique, il est préférable de ne pas débiter au même moment les traitements des infections opportunistes (prophylaxie ou traitement d'attaque) et les antirétroviraux. Par exemple, on évitera de débiter conjointement le Cotrimoxazole et la Névirapine/Abacavir (risque majoré de rash cutané). Toutefois, il n'est pas nécessaire d'attendre plus d'un mois pour prescrire la Névirapine après le début d'un traitement par le Cotrimoxazole.

### **c. Traitement prophylactique des infections opportunistes**

Les pathologies opportunistes infectieuses (exemple : la toxoplasmose cérébrale, la cryptococcose, la pneumocystose) nécessitent une prophylaxie secondaire jusqu'à obtenir une stabilité du taux des lymphocytes TCD4 supérieur à 350 / mm<sup>3</sup> pendant au moins 6 mois.

### **1.2.3 Suivi des patients adultes et adolescents**

#### **1.2.3.1 Information et préparation du patient**

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

Le dépistage intrafamilial doit être systématiquement proposé afin de connaître le statut de l'ensemble de la famille.

La prévention secondaire du patient doit être envisagée avec ses partenaires sexuels.

#### **1.2.3.2 Bilan initial et de suivi du patient**

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

Pré inclusion : sérologie VIH (typage) et numération des lymphocytes TCD4

- **Le bilan initial** recommandé à l'initiation du traitement est le suivant :

- Numération Formule Sanguine (NFS)
- Transaminases (ALAT)
- Glycémie
- Protéinurie (quantitative ou qualitative)
- Créatininémie et calcul de la clairance,
- Radiographie du Thorax
- Recherche de BAAR en cas de suspicion TB
- Antigène HBs
- Ac anti-VHC ou HCV
- Groupage Rhésus
- CV pour les malades asymptomatiques qui ont des TCD4 > 500/mm<sup>3</sup>

- L'éducation thérapeutique du patient est indispensable.
- **Jour 15** évaluation de l'observance et de la tolérance, transaminases chez les patients sous Névirapine, recherche de la protéinurie et de Créatininémie chez les malades traités par le Ténofovir (TDF)
- **Mois 1** : examen clinique incluant le poids, évaluation de l'observance et le bilan biologique suivant :
  - Numération Formule Sanguine (NFS)
  - Transaminases (ALAT)
  - Protéinurie
  - Créatininémie/Clairance
  - Glycémie
  - Recherche de BAAR systématique

Après le 1<sup>er</sup> mois de traitement, le suivi clinique sera maintenu à un rythme mensuel jusqu'au 3<sup>ème</sup> mois.

NB : chez les patients sous TDF surveillance régulière de la créatininémie et clairance tous les mois jusqu'au 3<sup>ème</sup> mois puis trimestriellement.

- **Mois 2** : examen clinique incluant le poids, prise de la PA et l'évaluation de l'observance et de la tolérance.
- **Mois 3** : examen clinique incluant le poids, la prise de la PA, l'évaluation de l'observance, et le bilan biologique suivant
  - Numération Formule Sanguine (NFS)
  - Transaminases (ALAT)
  - Protéinurie
  - Créatininémie/ clairance
  - Glycémie.
  - Cholestérol et triglycérides
  - Recherche de BAAR en présence ou non de signes d'appel Tuberculose

**Mois 6, M12 et tous les 6 mois :** examen clinique incluant le poids, l'évaluation de l'IMC, la prise de la PA, l'évaluation de l'observance et de la tolérance, l'efficacité clinique, le bilan biologique standard.

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

L'évaluation de la réponse immuno-virologique (numération des lymphocytes T CD4 et CV) au cours du traitement ARV sera effectuée tous les six mois ou au moins une fois par an et au besoin.

# METHODOLOGIE

### **III)-MÉTHODOLOGIE :**

#### **a-cadre et lieu d'étude :**

Notre étude a été réalisée dans le service d'Hépatogastro-entérologie où la prescription et le suivi clinique sont faits et à la pharmacie qui assure la dispensation des ARV et le suivi de l'observance des patients au CHU Gabriel Touré.

#### **b-type et période d'étude :**

Il s'agit d'une étude rétrospective de juin 2010 (date du début d'enregistrement du fichier dans la machine) à juin 2013.

#### **c-Population d'étude :**

L'étude concerne les patients adultes naïfs au traitement ARV.

##### **- critère d'inclusion :**

Patients adultes VIH+, vus pour la dispensation des ARV, naïfs de tout traitement ARV, ayant rempli les conditions d'initiation aux ARV.

##### **-critère de non inclusion :**

Patients adultes VIH+ naïf de tout traitement ARV, ayant rempli les conditions d'initiation aux ARV, non vus à la dispensation et ceux ayant refusés l'étude.

##### **-Les variables de l'étude :**

Données sociodémographiques : âge, sexe, statut matrimonial ;

Variables biologiques : TCD4+ ; taux d'hémoglobine, AgHBs.

Variable thérapeutique : schéma thérapeutique.

##### **-Collecte des données :**

Les données ont été collectées sur une fiche d'enquête individuelle préétablie à partir du logiciel Esope (logiciel de suivi des PVVIH) dans le service d'Hépatogastro-entérologie et du fichier Excel (fichier d'enregistrement et de suivi des PVVIH sous ARV) à la pharmacie.

##### **-Analyse des données :**

Les données ont été saisies, traitées et analysées sur les logiciels SPSS, Epi Info version 7 et Excel 2007

-Aspect éthique :

Le consentement éclairé verbal de chaque malade a été demandé et obtenu avant leur inclusion, de même les principes de confidentialité des dossiers médicaux à l'hôpital ont été respectés.

# ***RESULTS***

---

## **RÉSULTATS**

Nous avons mené une étude rétrospective sur le profil immunologique et thérapeutique des patients adultes VIH+ à l'initiation au traitement ARV de juin 2010 à juin 2013. Elle a concerné 583 patients sur 1462 patients sous ARV en suivi régulier à la fin de la période d'étude soit 39,87%.

Le sexe féminin (385) a été le plus représenté avec une fréquence de 66,04% contre le sexe masculin (198). Le sex ratio était de 1,94 en faveur du sexe féminin.

**Tableau 1:** fréquence des patients selon l'âge.

<b>Tranche d'âge</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage</b>
[18 à 25]	67	11,5%
<b>[26 à 35]</b>	<b>207</b>	<b>35,5%</b>
[36 à 45]	169	29%
[46 à 55]	96	16,5%
[56 à 65]	36	6,2%
<b>Plus de 65</b>	8	1,3%
<b>Total</b>	<b>583</b>	<b>100%</b>

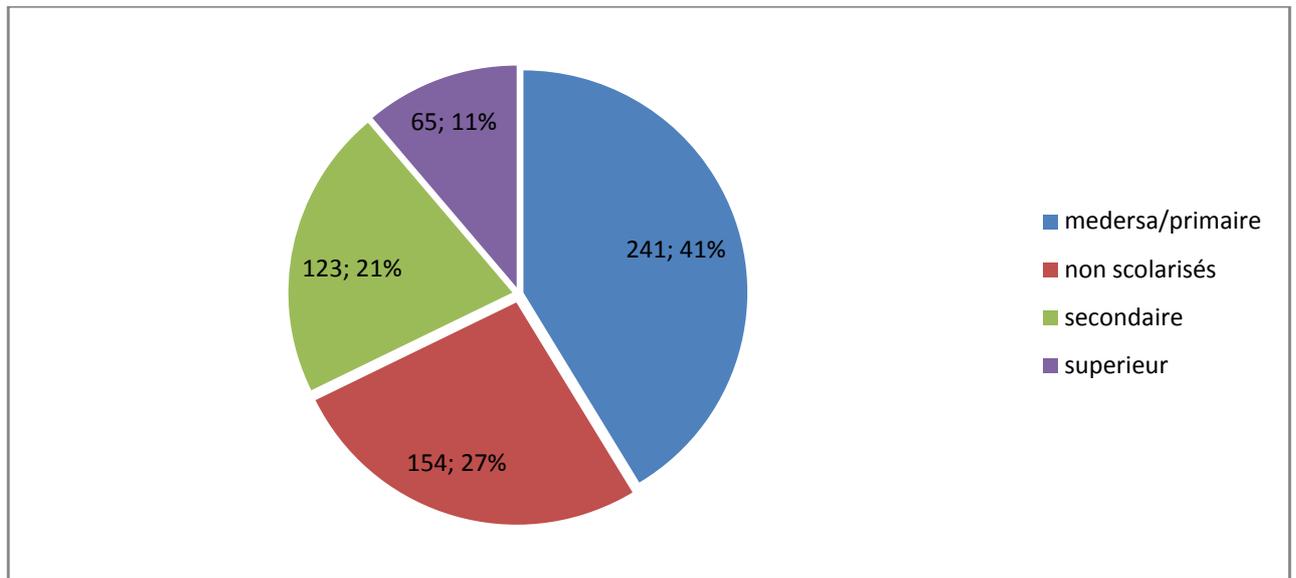
La tranche d'âge la plus représentée était celle de 26 à 35ans avec 35,5%. La médiane d'âge était 36ans, la moyenne d'âge était 38ans +/- 10ans. Le plus jeune patient avait 18ans et le plus âgé avait 72ans.

**Tableau 2:** fréquence des patients selon l'activité menée:

Activité menée	Fréquence	Pourcentage
<b>Ménagères</b>	<b>248</b>	<b>42,54%</b>
Commerçants	100	17,15%
Fonctionnaires	88	15,09%
Cultivateurs	64	10,98%
Ouvriers	42	7,20%
Chauffeurs	16	2,74%
Etudiants	15	2,57%
Autres	10	1,72%
<b>Total</b>	<b>583</b>	<b>100,00%</b>

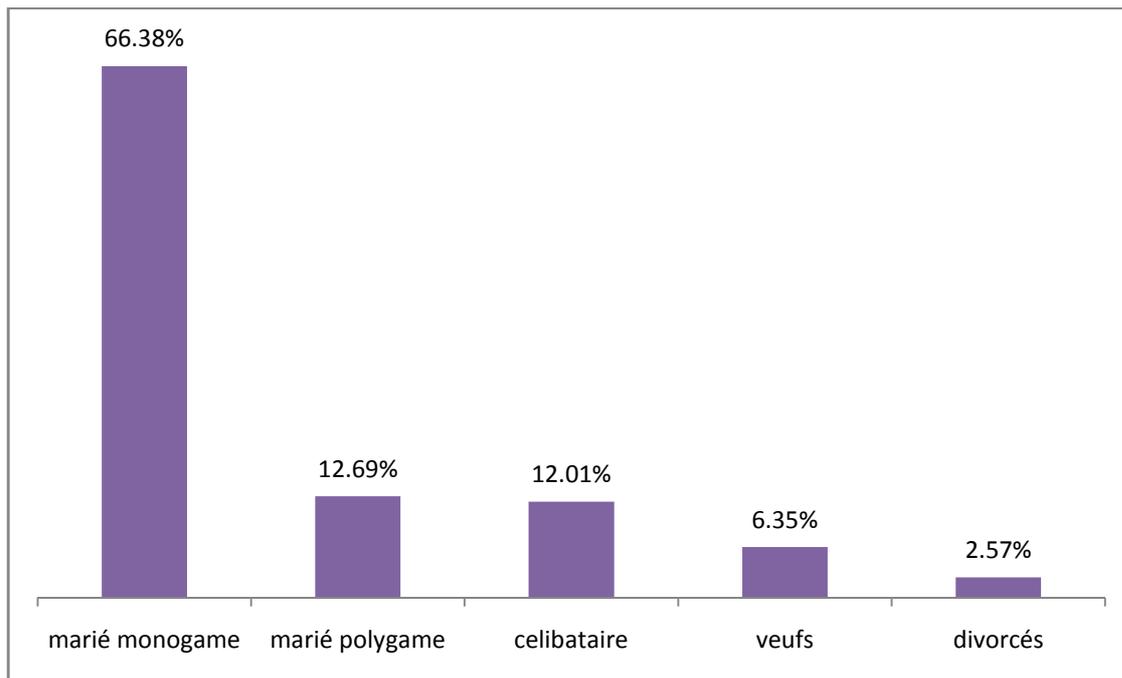
Les ménagères ont été les plus représentées soit 42,54% des cas.

Autres : coiffeuses(3); gardiens(2); aucune(3); serviteur dans les hôtels(2)



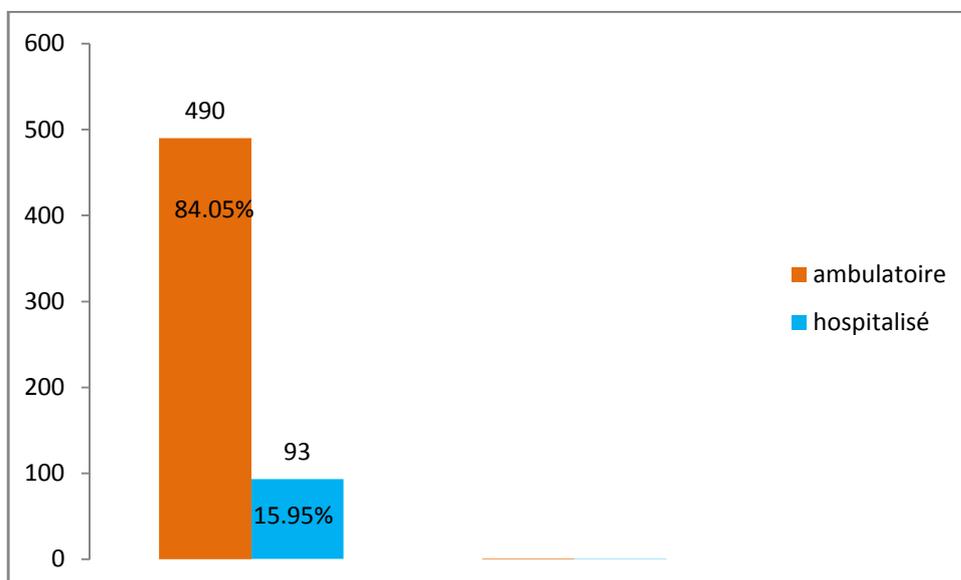
**Figure 1:** fréquence des patients selon leniveau d'étude:

La majorité des patients initiés au traitement ARV avait un niveau d'étude Medersa/primaire soit 41% des cas.



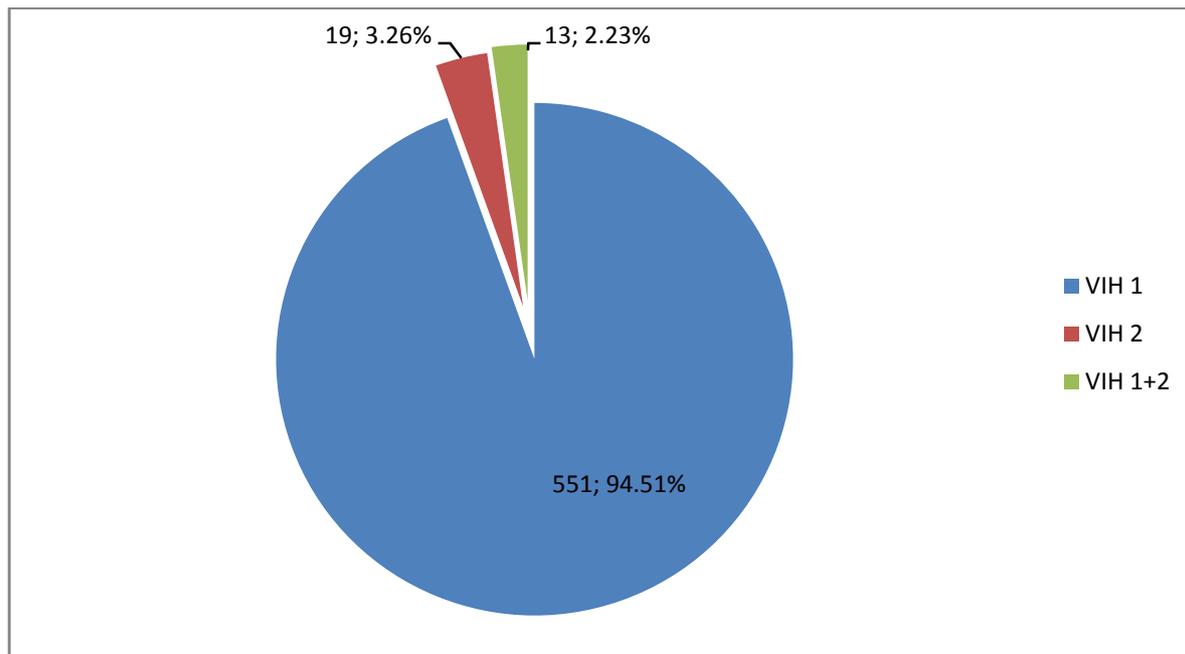
**Figure 2:** fréquence des patients selon le statut matrimonial:

Les patients mariés monogames ont été les plus nombreux avec une fréquence de 66,38%.



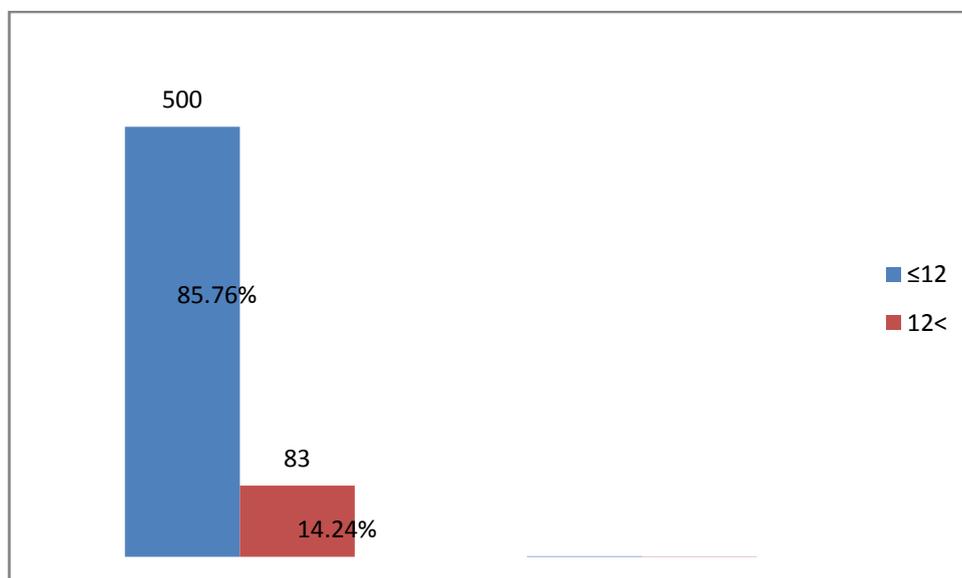
**Figure 3 :** Le mode de suivi au moment de l'initiation au TAR:

A l'initiation au traitement ARV, les patients ambulants étaient les plus représentés avec 84,05%.



**Figure 4** : fréquence des patients selon le type de VIH.

Les patients infectés par VIH de type 1 étaient le plus représentés à l'initiation au traitement ARV avec 94,51%.



**Figure 5** : fréquence des patients selon le taux d'hémoglobine à l'initiation.

La grande majorité des patients soit 85,76% avait un taux d'hémoglobine inférieure à 12g/dl.

**Tableau3:** fréquence des patients selon le taux de Lymphocyte TCD4

CD4 (cellules/mm <sup>3</sup> )	fréquence	Pourcentage
≤50	191	32,8%
<b>51 à 350</b>	<b>348</b>	<b>59,7%</b>
Plus de 350	44	7,5%
Total	583	100%

Les patients dont le taux CD4 était compris entre 51 et 350cellules/mm<sup>3</sup> ont été les plus représentés à l'initiation au traitement ARV avec 59,7%.

**Tableau 4 :** fréquence des patients selon le stade cliniqueOMS.

STADE OMS	Fréquence	Pourcentage
I	34	5,83%
II	76	13,04%
<b>III</b>	<b>415</b>	<b>71,18%</b>
IV	58	9,95%
Total	583	100,00%

Les patients classés stade clinique III de l'OMS ont été les plus représentés à l'initiation au traitement ARV, soit 71,18%.

**Tableau 5** : fréquence des patients selon le schéma thérapeutique.

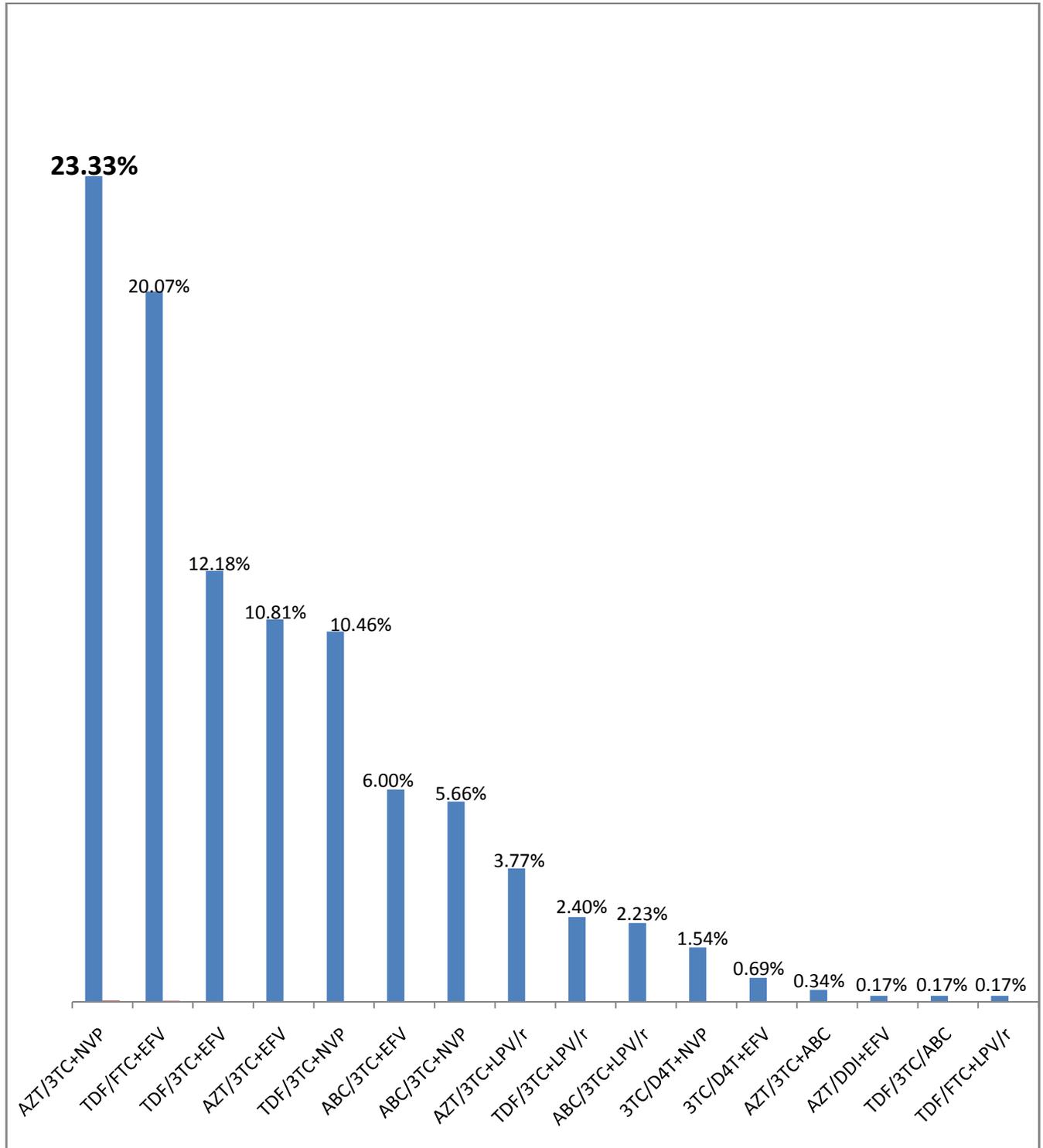
SCHEMA thérapeutique	Fréquence	Pourcentage
<b>2INTI+1INNTI</b>	<b>527</b>	<b>90,40%</b>
2INTI+1IP	53	9,09%
3INTI	3	0,51%
<b>Total</b>	<b>583</b>	<b>100,00%</b>

Le schéma le plus utilisé à l'initiation au traitement ARV a été 2INTI + 1INNTI soit 90,39%.

**Tableau 6**: Fréquence des patients selon le lymphocyte TCD4 et schéma thérapeutique.

Taux de CD4	SCHEMA thérapeutique			Total
	2INTI+1INNTI	2INTI+1IP	3INTI	
≤50	168	22	1	191
<b>51 à 350</b>	<b>321</b>	25	2	348
Plus de 350	41	3	0	44
<b>TOTAL</b>	<b>530</b>	<b>50</b>	<b>3</b>	<b>583</b>

Le schéma 2INTI + 1INNTI a été le plus prescrit chez les patients dont le CD4 était compris entre 51 et 350 cellules/mm<sup>3</sup>. (P=0,4932).



**Figure 6** : fréquence des patients selon les combinaisons utilisées.

La combinaison la plus utilisée à l'initiation au traitement ARV a été AZT/3TC + NVP avec une fréquence de 23,33%.

**Tableau 7:** fréquence des patients selon la co-infection VIH et hépatite B

Vingt six (26) patients n'ont pas bénéficié d'un bilan AgHBs lors de leur initiation au TAR soit 4,45% des patients répondant à notre critère d'inclusion.

Ag HBs	Fréquence	Pourcentage
Négatif	484	86,89%
<b>Positif</b>	<b>73</b>	<b>13,11%</b>
<b>Total</b>	<b>557</b>	<b>100,00%</b>

Les patients co-infectés VIH et hépatite B ont représenté 13,11% des patients.

**Tableau 8:** fréquence des patients selon la co-infection VIH et tuberculose.

TUBERCULOSE	Fréquence	Pourcentage
Non tuberculeux	563	96,57%
Tuberculeux	20	3,43%
<b>Total</b>	<b>583</b>	<b>100,00%</b>

Les patients co-infectés VIH et tuberculose ont représenté 3,43% des patients.

**Tableau 9** : les lymphocytes TCD4 et la co-infectionVIH et tuberculose

Taux de CD4	Tuberculeux	Pourcentage
≤50	6	30%
<b>51 à 350</b>	<b>12</b>	<b>60%</b>
Plus de 350	2	10%
<b>TOTAL</b>	<b>20</b>	<b>100%</b>

La majorité des patients tuberculeux avait un taux de CD4 compris entre 51 à 350cellules/mm<sup>3</sup> soit 65%. (P=0,8987).

**Tableau 10**:Leschéma thérapeutique et co-infectionVIH et tuberculose.

Schéma	Co-infectés VIH/Tuberculeux	Pourcentage
<b>AZT/3TC+EFV</b>	<b>8</b>	<b>40%</b>
TDF/FTC+EFV	6	30%
TDF/3TC+EFV	2	10%
ABC/3TC+EFV	2	10%
AZT/3TC+ ABC	1	5%
AZT/3TC + LPV/r	1	5%
<b>TOTAL</b>	<b>20</b>	<b>100%</b>

Le schéma AZT/3TC+EFV a été le plus prescrit chez les patients co-infectés VIH et tuberculeux à l'initiation au traitement ARV avec 40%. (P=0,0041).

**Tableau 11** : schéma thérapeutique et co-infection VIH et hépatite B

SCHEMA	AgHBs (positif)	pourcentage
<b>TDF+FTC+EFV</b>	<b>24</b>	<b>32,9%</b>
TDF+3TC+EFV	13	17,8%
TDF+3TC+NVP	7	9,6%
AZT+3TC+NVP	6	8,2%
TDF+3TC+KLT	6	8,2%
ABC+3TC+EFV	5	6,8%
AZT+3TC+EFV	5	6,8%
AZT+3TC+KLT	4	5,5%
ABC+3TC+KLT	1	1,37%
ABC+3TC+NVP	1	1,37%
TDF+3TC+ABC	1	1,37
<b>TOTAL</b>	<b>73</b>	<b>100,00%</b>

Le schéma TDF/FTC+EFV a été le plus prescrit chez les patients co-infectés VIH et hépatite B à l'initiation au traitement ARV soit 32,9% des cas. (P=0,005)

**Tableau 12** :Les lymphocytes TCD4 et laco-infection VIH et hépatite B

Taux de CD4	AgHBs (positif)	Pourcentage
≤50	23	31,5%
<b>51 à 350</b>	<b>44</b>	<b>60,3%</b>
Plus de 350	6	8,2
<b>TOTAL</b>	<b>73</b>	<b>100,00%</b>

La majorité de nos patients co-infectés VIH et HépatiteB avait un taux de CD4 compris entre 51 à 350cellules/mm<sup>3</sup> soit 60,3%. (P=0,687)

**TABLEAU 13** : fréquence des patients co-infectés Tuberculose et Hépatite B  
Un patient tuberculeux n'a pas bénéficié d'un bilan AgHBs lors de son initiation au TAR

<b>TUBERCULOSE</b>			
Ag HBS	Non tuberculeux	Tuberculeux	Total
<b>négatif</b>	467	17	484
<b>positif</b>	71	<b>2</b>	73
<b>TOTAL</b>	<b>538</b>	<b>19</b>	<b>557</b>

Parmi les patients co infecté VIH et Tuberculose et VIH et Hépatite B, 2 patients co-infectés VIH/Tuberculose et hépatite ont initiés au traitement ARV sous les régimes respectifs de TDF/FTC/EFV et ABC/3TC/EFV. (P=0,9378)

**COMMENTAIRES**  
**ET**  
**DISCUSSION**

## COMMENTAIRES ET DISCUSSION

Le but de notre étude était d'évaluer le profil immunologique et thérapeutique des patients naïfs au traitement ARV chez les adultes sur une période de 3ans. Au terme de notre étude, nous avons recensé 583 patients répondant à nos critères d'inclusion.

### 1-Les données sociodémographiques:

#### ✓ Sexe:

Au cours de notre étude, le sexe féminin (385) a été majoritaire avec une fréquence de 66,04% des cas, contre une fréquence de 33,96% de sexe masculin (198), avec un sex ratio de 1,94 en faveur des femmes. Ce résultat se rapproche de ceux obtenus par Issa [25], Mahamadou cheick Koné [26] et Coulibaly [27] qui ont eu respectivement une fréquence de 58%, 64,30% et 64,7%.

La grande surface de contact génital, la fragilité de la muqueuse vaginale et les infections récurrentes rendent les femmes vulnérables à cette infection. Ce constat peut être également lié à la prédominance du sexe féminin dans la population Malienne. [3]

#### ✓ Age:

La tranche d'âge prédominante a été de 26 à 35ans avec une fréquence de 35,5%. Ce résultat est comparable à ceux de Maiga [28] et Coulibaly [27] qui ont obtenu respectivement une fréquence de 38,5% et 38,8%.

Cette tranche d'âge correspond à celle d'une activité sexuelle maximale.

#### ✓ profession:

La profession ménagère a été prédominante à l'initiation au traitement ARV avec une fréquence de 42,54%. Ce résultat est constaté par d'autres études notamment celle réalisées par Koné [26] et Maiga [28].

Cela peut être lié la prédominance du sexe féminin comme nous l'avions discuté plus haut.

#### ✓ Niveau d'étude:

Les patients de niveau d'étude Medersa/Primaire ont été les plus nombreux à l'initiation au traitement ARV avec une fréquence de 41,34%. Issa [25] a eu un résultat inférieur avec une fréquence de 29%.

Malgré le niveau d'étude bas de la majorité de nos patients, le VIH reste une maladie du comportement et non lié au statu intellectuel des patients.

✓ Statut matrimonial:

Les patients mariés monogames ont été largement prédominants à l'initiation au traitement ARV avec une fréquence de 66,38%. Ce résultat est comparable au travail réalisé par Issa [25] qui a obtenu une fréquence 61%.

2-Les données biologiques:

✓ Type de VIH:

Les patients infecté par le VIH de type 1 ont été les plus représentés à l'initiation au traitement ARV avec 94,51% des cas. Ce résultat est comparable à ce de Maiga [28] et Coulibaly [27] avec une fréquence respective de 96,4% et 96,5%.

Ceci s'explique du fait que le VIH de type 1 est plus virulent que le VIH de type 2

✓ Taux d'hémoglobine:

La majorité des patients naïfs au traitement ARV avait un taux d'hémoglobine inférieur à 12g/dl, avec une fréquence de 85,76%. Coulibaly [27] a eu un résultat inférieur avec une fréquence de 65,9%.

La cause de la chute du taux d'hémoglobine étant multifactorielle, dans notre cas, ceci pourrait s'expliquer du fait de la prévention des maladies opportunistes par le Cotrimoxazole a long terme.

✓ Lymphocytes TCD4:

Les patients dont le CD4 était compris entre 51 à 350cellules/mm<sup>3</sup> ont été nombreux à l'initiation au traitement ARV avec 59,7% des cas. Des études réalisées notamment en Côte d'Ivoire par DIABYD [29] et à l'hôpital régional de Ségou par KONE M [26] ont eu des résultats supérieurs avec des fréquences respectives de 75% et 81%.

Cette immunodépression sévère serait essentiellement due à un dépistage tardif, traitement différé ou à un manque de moyen.

### 3-Clinique:

#### ✓ Mode de suivi:

Les patients en ambulatoires ont été les plus nombreux à l'initiation au traitement ARV avec une fréquence de 84,05%. Ce résultat se rapproche de ce obtenu par Abdoulaye Maiga [28] avec une fréquence de 78,9%.

Cela peut être dû au fait que dans la prise en charge du VIH on ne doit hospitaliser les malades dont l'état est critique ou les malades qui posent des problèmes de co-morbidités.

#### ✓ Stade clinique de l'OMS:

Malgré le mode de suivi en ambulatoire très fréquent, la plupart de nos patients commence le traitement à un stade clinique avancé selon OMS (stade III) avec une fréquence de 71,18%.

#### ✓ Co-infection VIH/hépatite et VIH/Tuberculose:

Les patients co-infectés VIH et hépatite soit 13,11% des patients, ont été initiés au TAR.

Cela peut être dû à une réactivation des virus de l'hépatite suite à l'infection par le VIH. [18]

Les patients co-infectés VIH et tuberculose soit 3,43% des patients, ont été initiés au TAR.

On constate une fréquence similaire entre les patients VIH/Hépatite (60,3% des cas) et VIH/Tuberculose (60% des cas) dont le taux de CD4 est compris entre 51 et 350 cellules/mm<sup>3</sup>

Deux (2) patients étaient co-infectés Tuberculose et Hépatite combinées à initiation au traitement ARV. Ils ont bénéficié des combinaisons moléculaires composées respectivement de TDF/FTC/EFV et ABC/3TC/EFV.

### 4-Traitement:

Quelqu'en soit le taux CD4, la majorité de nos patients ont bénéficié d'un schéma thérapeutique comme indique dans le protocole c'est-à-dire 2INTI+1INNTI.

Dans ce schéma thérapeutique, il en sort que la trithérapie AZT+3TC+NPV a été la plus prescrite avec une fréquence de 23,33%.

Chez les patients co-infectés VIH/Tuberculose tout comme VIH/Hépatite, ce même schéma thérapeutique a été maintenu. Cependant, EFV a été privilégié par rapport à la NVP pour tous ces patients. Vu l'efficacité du TDF sur le VIH et sur le virus de l'hépatite B, il a été aussi préféré à la AZT pour les patient VIH/Hépatite. Les combinaisons moléculaires sont respectivement AZT+3TC+EFV (40% des cas) et TDF+3TC+EFV (32,9% des cas).

A la fin de la période de notre étude, 10 patients étaient suivi avec des taux de TCD4 supérieurs à celui retenu comme seuil pour la mise au traitement ARV selon le protocole national.

# CONCLUSION

# ET

# RECOMMANDATIONS

## CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

### 1-Conclusion:

Cette étude nous a permis d'évaluer le profil immunologique et thérapeutique chez les patients adultes à leur initiation au traitement AVR.

La cohorte étudiée était caractérisée par un âge moyen de 38ans avec une tranche d'âge 26 à 35ans prédominante dans 35,5% des cas.

Le sexe féminin était majoritaire (66,04%) sur le sexe masculin (33,96%) avec un sex ratio de 1,94 en faveur des femmes).

Les patients de VIH de type 1 étaient nombreux avec une fréquence de 94,51%.

Ce travail nous a permis de constater que la majorité des patients commence le traitement à un stade assez avancé selon l'OMS (stade III dans 71,18% des cas).

Les patients dont le CD4 était compris entre 50 et 350cellules/mm<sup>3</sup> ont été les plus nombreux avec une fréquence de 59,7%.

Les patients co-infectés VIH et Hépatite B soit 13,11% des patients, ont été initiés au TAR.

L'association 2INTI+1INNTI a été le schéma le plus utilisé avec une fréquence de 90,40%

L'association AZT/3TC/NVP a été la combinaison la plus prescrite à l'initiation au TAR avec une fréquence de 23,33%.

Cette étude nous a également permis de connaître les PVVIH doublement co-infectés par la tuberculose et l'hépatite (2patients) et d'apprécier le traitement initial dont ils ont bénéficié (TDF/FTC/EFV et ABC/3TC/EFV).

Au terme de notre étude, nous retenons que tous les patients étaient inclus au TAR dans les limites fixées par les directives du protocole national de la prise en charge antirétrovirale du VIH et du Sida.

## **2-Recommandations:**

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

### **❖ Aux autorités sanitaires:**

- Amélioration de l'approvisionnement des ARV et des IO afin d'éviter les ruptures de stock.
- Renforcement de la sensibilisation de la population au volontaire et aux mesures de prévention à fin de limiter la transmission du VIH.
- Construction de logo pour les entretiens privés et recrutement de personnels soignants.

### **❖ Aux Médecins prescripteurs:**

- Application strict du protocole national.
- Veiller au remplissage correct des dossiers des malades.
- Renforcement de la sensibilisation des patients sur la nécessité d'effectuer les bilans biologiques à fin d'améliore leur prise en charge thérapeutique.

### **❖ Aux malades:**

- Application des recommandations du personnel soignant.
- Suivre régulièrement les bilans d'analyse en fin d'évaluer l'efficacité de la prise en charge thérapeutique.

# ANNEXES

## **ANNEXES**

### **1-FICHE D'ENQUETE**

Numéro de fiche :

Date : \ / /

1-IDENTIFICATION :

1-1- Numéro du patient: [.....]

1-2- Age: / / ans

1-3- Sexe: 1=M [ ], 2=F: [ ]

1-4- statut matrimonial : Célibataire [ ], divorcé(e) [ ]; veuf (ve) [ ]; marié(e) : polygame [ ], monogame [ ]

1-5- niveau d'étude : Primaire [ ]; secondaire [ ]; supérieur [ ]; medersa [ ] autres [ ]

1-6 activités menées : .....

2-Profils :

2-1-Type de VIH :

VIH 1 [ ]; VIH 2 [ ]; VIH1+VIH2: [ ]

2-2- Stade OMS :

stade I [ ] stade II [ ] stade III [ ] stade IV [ ]

2-3-SCHEMA THERAPEUTIQUE: ( ); Molécules: [ ]

2-4-Antigène HBS : Positif : [ ] ; négatif : [ ] ; non disponible [ ]

2-5-Taux d'hémoglobine : [.....g/dl]

2-6-Taux de CD4 : [.....cell/mm3]

2-7- charge virale : [.....copie/ml] ; non disponible [ ]

2-8- co-infection :

tuberculose [ ] ; autres Co infection [.....] ; pas du tout [ ]

2-9- partage d'information : non [ ] ; si oui avec qui.....

2-10 délai entre la découverte de la maladie et la prise en charge ARV :

.....

2-11- Mode de suivi :

hospitalisé [ ] ; ambulatoire [ ]

2-12- la nature de l'infection opportuniste en cour de traitement :

-Aucune [ ] ; si oui la(les)quelle(s) .....

.....

**2-FICHE SIGNALÉTIQUE :**

**Nom :** KANTE

**Prénom :** IBRAHIMA DJIBRIL

**N° de téléphone :** 75 37 31 28 / 63 95 42 90

**Titre de la thèse :** Profil immunologique et thérapeutique des patients adultes VIH+ à l'initiation au traitement ARV de juin 2010 à juin 2013 au chu Gabriel Touré.

**Année universitaire :** 2012-2013.

**Ville :** Bamako.

**Pays :** République du Mali

**Lieu de dépôt :** Bibliothèque de la faculté de pharmacie (FAPH).

**Secteurs d'intérêt :** Pharmacologie, immunologie, hématologie.

Adresse mail : [kanteibrahima64@yahoo.fr](mailto:kanteibrahima64@yahoo.fr)

## Résumé

Le but de notre étude était d'évaluer le profil immunologique et thérapeutique des patients adultes VIH+ à l'initiation au traitement ARV.

Il s'agit d'une étude rétrospective de 36mois allant de Juin 2010 à Juin 2013. Elle s'est déroulée dans le service d'hépatogastro-entérologie et à la pharmacie de l'hôpital Gabriel Touré de Bamako. Nous avons colligé les dossiers de 583 malades répondants à notre critère d'inclusion.

L'âge moyen a été de 38ans +ou- 10ans, les femmes ont été prédominantes (66,04%) et le VIH de type I a été le plus fréquent (94,51%). Avant la chimiothérapie antirétrovirale, 59,7% des patients avaient un taux de Lymphocytes TCD4 compris entre 51 à 350 cellules/mm<sup>3</sup>. La Plus part de nos patients ont député le traitement à un stade clinique avancé selon OMS (stade III) avec une fréquence de 71,18%. La majorité de nos patients avait un taux d'hémoglobine inférieur à 12g/dl (85,76%).

Les patients co-infectés VIH/hépatite et VIH/Tuberculose ont été aussi représenté avec une fréquence respective de 13,11% et 3,43%.

La trithérapie antirétrovirale la plus prescrite chez nos patients a été AZT+3TC+NPV avec une fréquence de 23,33%.

Mots clés:ARV, immunologie, thérapeutique,

### **3-CLASSIFICATION DE L'OMS**

#### **Stade clinique 1**

- Patient asymptomatique
- Adénopathies persistantes généralisées
- Degré d'activité 1 : activité normale

#### **Stade clinique 2**

- Perte de poids < 10 % du poids corporel
- Zona (au cours des 5 dernières années)
- Manifestations cutanéomuqueuses mineures (dermite séborrhéique, prurigo, ulcérations buccales, chéilite angulaire)
- Infections récidivantes des voies aériennes supérieures
- Degré d'activité 2 : patient symptomatique, activité normale

#### **Stade clinique 3**

- Perte de poids supérieure à 10 % du poids corporel
- Diarrhée inexplicite >1 mois
- Fièvre prolongée > 1 mois
- Candidose buccale
- Leucoplasie orale chevelue
- Tuberculose pulmonaire au cours de l'année précédente
- Infection bactérienne sévère
- Degré d'activité 3 : patient alité moins de 50 % du temps
- 

#### **Stade clinique 4**

- Syndrome cachectique dû au VIH
- Pneumocystose
- Toxoplasmose cérébrale
- Cryptosporidiose avec diarrhée > 1 mois
- Cryptococcose extra pulmonaire
- Cytomégalovirose
- Herpes virose cutanéomuqueuse > 1 mois ou viscérale
- Leucoencéphalite multifocale progressive

- Mycose endémique généralisée (histoplasmosse, coccidioidomycose)
- Candidose œsophagienne, trachéale, bronchique ou pulmonaire
- Mycobactériose atypique disséminée
- Septicémie à salmonelle mineure
- Tuberculose extra pulmonaire
- Lymphome malin
- Sarcome de Kaposi
- Encéphalopathie à VIH
- Degré d'activité 4 : patient alité de plus de 50 % du temps

## **REFERANCES BIBLOGRAPHIQUES**

- 1 - LAPORTE A, MONTAGNIER L, eds. Sida et infection par le VIH. Paris: Flammarion, 1989; 573p.
- 2- CHAN, Margaret. *Statistiques sanitaires mondiales*[en ligne]. Genève. OMS, 2013. [Consulté le 03/4/14]. ISBN : 978 92 42564564587. Disponible à l'adresse : <http://www.who.int/gho>
- 3--cinquièmeenquête démographique et de santé au Mali 2012 (EDSV); CPS/MSHP
- 4- "HIV medicine 2005." <http://www.hivmedicine.com/hivmedicine2005.pdf>.
- 5-DELFRAISY JF. Prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH. Paris : Flammarion, 2004 ; 384p.
- 6-politique et protocole de prise en charge thérapeutique antirétrovirale au Mali 2010 : 86Pages, 28-29. CSLS/MS
- 7-Mémentothérapeutique du VIH/SIDA en Afrique 2009.page 34
- 8-(2000, février). Consulté le 1 mai, 2013, sur Google: <http://www.pasteur.fr/actu/presse/dossiers/Sida/decouverte.htm>
- 9 -FLEURY, Hervé J-A. *Virologie humaine* (physiopathologie de l'infection à VIH) Paris : Masson 2002. ISBN : 2 294 00815-A
- 10- HURAU, *VIROLOGIE. DCEM1*. Paris : 2006 [ Consulté le 11 JUIN 2013], à l'adresse : <http://chups.junien.fr/polys/virologie/poly/antiretroviraux.html>
- 11-DOLIVO, M.SUCHET, J Henry. ORFILA, J. *Maladies transmissibles par voie sexuelle* (transmission du VIH/Sida). Paris : Masson 2004. ISBN 2-225-85608-7
- 12-(2010, janvier). Consulté le 11 juin 2013, sur google: [http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/11\\_pharmacologie\\_des\\_ARV.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/11_pharmacologie_des_ARV.pdf)
- 13-CALOP, J ; LIMAT, S ; FERNANDEZ, C. *Pharmacie clinique et thérapeutique* «traitement de l'infection par le VIH de l'immunodéficience humaine».Paris : Masson 2009
- 14- PILLY, E. *Maladies infectieuses et tropicales*(physiopathologie de l'infection à VIH) Paris : Masson 2005. ISBN : 2 953241 11 7

- 15- Le cycle du VIH. (mai 2005), consulté le juin 2 2013 sur Google : <http://www.ac-versailles.fr>
- 16-PECHERE, J C ; GRENIER, B. Les infections (Manifestation clinique de l'infection à VIH). Paris : Edisem 2001.
- 17- CASSATO, Jean Pierre ; PERCE, André ; QUARANTA, J F. *SIDA et infection par le VIH* (diagnostic de l'infection à VIH) Paris : Masson 2002. ISBN : 2-225-85341-X
- 18-DEVILLECHABROLLE, A. AGUT, H. *Diagnostic biologique de l'infection à VIH*. In : GENTILINI, Marc (dir.).*Sida et infection à VIH*. Paris : Ellipses2008. Troisième partie, chapitre 4, p.213-229. ISBN : 2-7298-8929-9
- 19-DOROSZ, Ph ; DURAND, Denis ; JEUNNE, C. *Guide pratique des médicaments* (les Antiviraux). Paris : Maloine 2011. ISBN : 978-2-22403234-0
- 20-FM. *PMC PC PHARMACOLOGIE. DCEM1*. (mars,2009). Consulté le 11JUN 2013, sur google: <http://chups.junien.fr/polys/pharmaco/poly/antiretroviraux.html>
- 21- Grima,M. *Pharmacologie des Antiretroviraux*. Paris 2011. Consulté le 1mai 2013, à l'adresse: [http://www.ulpmedvstrasbg.fr/medecine/cours\\_en\\_ligne/cour/pharmacologie/pdf/DCM3/DECM3](http://www.ulpmedvstrasbg.fr/medecine/cours_en_ligne/cour/pharmacologie/pdf/DCM3/DECM3)
- 22- GENTILINI, Marc. ROSENHEIM, M. NGAPORO, A Itoua. *Sida et infection à VIH : aspect en zone tropicale*. Paris : Ellipses 2004. ISBN : 2-7298-8929-9
- 23- PILLY, E. HORN, Bruno. MAY, Thierry. *Maladies infectieuses et tropicales*. Paris: Vivactie 2006. ISBN : 2-952295 A-17
- 24-GENTILINI, Marc. *Médecine tropicale (infection à VIH et Sida en zone tropicale)*. Paris : Flammarion 1999. ISBN : 2-257-14394-9
- 25-ISSA, Issoufi. *Etude de l'observance du traitement ARV des patients suivis à l'hôpital de Gao*. Thèse de doctorat : Médecine. Bamako : 2008
- 26- KONE, Mahamadou Cheick. *Etude des facteurs influençant l'évolution de Lymphocytes TCD4 au cours du traitement ARV à l'hôpital régional de Nianankoro Fomba*. Thèse de doctorat : Médecine. Bamako : 2006.
- 27-COULIBALY, Bréma. *Suivi du bilan biologique chez les personnes vivant avec le VIH et le Sida sous traitement au CESAC de Bamako*. Thèse de doctorat : Pharmacie. Bamako: 2010

28-Maiga, Abdoulaye. *Suivi biologique des malades infectés par le VIH/Sida sous chimiothérapie ARV à l'hôpital Sominé Dolo de Mopti*. Thèse de doctorat : Médecine. Bamako : 2011

29-DIABY, D. *Evaluation de l'efficacité immuno-virologique de traitement ARV en usages dans trois centres accrédités de Cote d'Ivoire, bilan de 36 mois de prescription*. Thèse de doctorat : Médecine. Abidjan: 2010

**SERMENT DE GALIEN :**

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

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art  
Et leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur  
Enseignements.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec  
Conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur,  
Mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du  
Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers les  
Malades et de sa dignité humaine.

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

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

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

Je le jure

