

Ministère de l'Enseignement  
Secondaire, Supérieur et de la  
Recherche Scientifique

République du Mali

Un Peuple – Un But – Une Foi

Université de Bamako



**Faculté de Médecine de Pharmacie et d'OdontoStomatologie**

Année universitaire 2007-2008

N°.....

**Thèse**

**EVOLUTION DE LA CHARGE VIRALE  
ET DU TAUX DE CD4 DANS UNE  
POPULATION DE MALADES TRAITES  
PAR L'ASSOCIATION FIXE DE  
3TC +D4T +NVP**

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

**Par : Mr. Younoussa HAIDARA**

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

**Jury**

Président :	Professeur	Elimane MARIKO
Membre :	Docteur	Abdoulaye KALLE
Co- directeur :	Docteur	Dramane KONE
Directeur de Thèse:	Professeur	Moussa Youssoufa MAIGA

## **I. Introduction**

Découvert en 1981, le syndrome d'immunodéficience acquise (sida) est un stade avancé de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine.

Le nombre total de personnes vivant avec le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) a atteint un niveau très élevé en 2005 : 40,3 millions dans le monde.

A ce jour on estime à plus de 25 millions le nombre de personnes décédées suite à l'infection par VIH. [21]

Un peu plus du dixième de la population mondiale vit en Afrique subsaharienne, où se trouvent presque 64% de toutes les personnes vivant avec le VIH, soit 24,5 millions de personnes [22]. On estime à 2,7 millions le nombre de personnes récemment infectées dans la région et à 2 millions celui des adultes et des enfants décédés après avoir contracté le sida [22].

Les conséquences démographiques de l'épidémie du sida sont d'autant désastreuses que plusieurs pays africains connaîtront d'ici 25 ans une réduction d'un tiers de leur taux actuel de croissance de leur population. [22]

Selon les résultats de l'EDS IV en 2007, le Mali pourrait être considéré au premier regard comme un pays à faible prévalence [1,3%]. [22]

Le syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) est une maladie infectieuse d'origine virale causée par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) se traduisant par un déficit majeur de l'immunité.

Les ARV constituent un groupe de médicaments anti infectieux, antiviraux, actifs sur les virus du syndrome de l'immunodéficience acquise (VIH1 et VIH2). Il s'agit de médicaments essentiellement virostatiques. [1]

Malgré la multitude d'ARV le taux d'échec virologique demeure encore élevé. Les échecs virologiques et immunologiques sont attribuables en partie à une observance médicamenteuse sous optimale menant au développement de résistance virale [9]

En 2001, la disponibilité des ARV à prix subventionné a été instituée au Mali avec l'Initiative Malienne d'Accès aux ARV (IMAARV) [8]. Depuis Juillet 2004 le Mali a opté pour la gratuité des ARV pour toutes les personnes vivant avec le VIH.

A l'heure actuelle, seuls sont disponibles au Mali des médicaments appartenant à deux classes pharmacologiques.

A l'heure où le sida continue sa progression dans le monde et que

les fonds manquent une étude française démontre l'efficacité et la qualité d'une association fixe de trois antirétroviraux génériques (3TC ; D4T ; NVP). Cette trithérapie plus pratique et moins chère constitue un réel espoir pour les pays en développement.

La politique nationale de prise en charge des PVVIH du Mali depuis Mai 2005 institue de mettre 80% des nouvelles inclusions sous l'association fixe de 3TC+D4T+ NVP ; à cet effet nous nous proposons d'évaluer l'évolution de la charge virale et du taux de CD4 des patients traités par l'association fixe dans le service d'Hépatogastroentérologie du CHU Gabriel Touré.

## **II. Objectifs**

### **1. Objectif général :**

Evaluer l'évolution de la charge virale et du taux de CD4 des patients traités par l'association fixe de 3TC +D4T +NVP

### **2. Objectifs spécifiques :**

- Déterminer le taux d'observance.
- Identifier les effets secondaires.
- Evaluer la charge virale des patients.
- Evaluer le taux de TCD4 des patients.

### **III. Généralités**

#### **A. LE VIH**

##### **1-Definition :**

C'est un virus de l'immuno déficience humaine élément de la famille des rétrovirus, de la sous famille des lentivirus, identifié en 1982 par l'équipe de Luc Montagnier à l'institut Pasteur [1].

##### **2. Historique du VIH : [1]**

Reconnu en 1981 chez les sujets homosexuels américains, le sida a rapidement été considéré comme une maladie virale transmissible par voie sanguine et par voie sexuelle. Dès cette époque les Pneumonies à Pneumectomie jiroveci puis la maladie de kaposi observées chez les patients étaient corrélées à un déficit immunitaire profond.

En 1982 le centre de surveillance des maladies infectieuses (CDC) des Etats-Unis d'Amérique définit le sida comme étant « une maladie évoquant une atteinte de l'immunité à médiation cellulaire liée à certaines maladies ».

En 1983, le premier virus de l'immunodéficience humaine (VIH) a été isolé par l'équipe du professeur Luc Montagnier.

En 1986 la notion de variabilité du VIH était évoquée par l'analyse du virus isolé de différents patients. C'est ainsi qu'un virus apparenté au premier mais génétiquement distinct, était découvert chez les patients originaires de l'Afrique de l'ouest et atteints de sida. Ces virus de la famille des rétrovirus furent alors dénommés VIH1 et VIH2

##### **3. Rappel virologique et moléculaire sur le VIH :**

Le sida est la conséquence grave et tardive de l'infection par le VIH.[19]

Les VIH appartiennent à la famille des rétrovirus. Ces virus sont très répandus parmi les différentes espèces animales. Ils possèdent un ARN de haut poids moléculaire et sont caractérisés par une enzyme la transcriptase inverse, qui transcrit l'ARN viral en ADN « pro viral » permettant l'intégration du génome viral dans la cellule infectée.

Il existe trois sous groupes de rétrovirus.

- Les Oncovirus
- Les Spumavirus

-Les lentivirus qui sont des virus cytopathologiques provoquant des infections lentes. Les VIH appartiennent à ce sous groupe. Deux types de VIH sont actuellement connus VIH1, le plus actuellement répandu (Europe, Amérique, Asie, Afrique Centrale et Orientale) et VIH2 présent surtout en Afrique de l'Ouest.

Le VIH1 comprend trois groupes

- Le groupe M (Major) qui est constitué de 8 sous types de A à H

- Le groupe O ( Outher)

-Le groupe N (groupe non M et non O )

Le VIH2 comprend 5 sous types de A à E

#### **4. Modes de contamination : [20]**

##### **4.1 Contamination sexuelle : 70 à 80% des cas**

Le virus est présent dans les sécrétions génitales, et peut être transmis lors d'un rapport sexuel non protégé, qu'il soit homosexuel ou hétérosexuel.

En Afrique, la contamination s'effectue essentiellement par voie hétérosexuelle.

Les IST (Infection sexuellement transmissibles) ; le multi partenariat, l'ignorance et la pauvreté sont des facteurs favorisants.

##### **4.2 Transmission par le sang :**

Le virus étant présent dans le sang, il peut être transmis lors de pratiques toxicomanes (échanges de seringues), de manière accidentelle, ou lors de la transfusion. Un dépistage systématique des dons de sang a permis de réduire ce dernier mode transmission (risque résiduel estimé de 1/500000 à 1/1000000)

##### **4.3 Transmission verticale :**

La transmission materno- foétale peut survenir à différentes étapes de la grossesse.

-Intra-utérine : dans les semaines précédant l'accouchement dans un tiers des cas

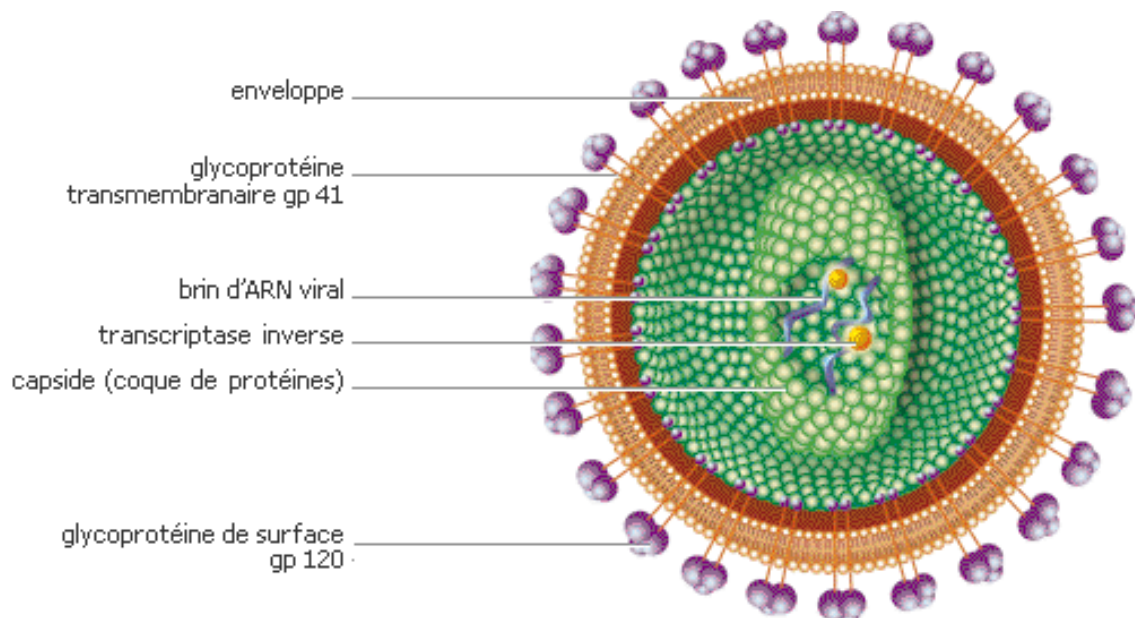
-Per- partum : au moment de l'accouchement des deux tiers des cas .

-Allaitement : présente également un risque d'infection pour l'enfant estimé entre 5 et 7%.

#### **5- STRUCTURE DU VIH :**

Le VIH 1, tout comme les autres membres de la famille de Retrovidea, est caractérisé pour quatre éléments distinctifs ; ce sont :

- Une capsid en forme de cône.
- Une transcriptase inverse (enzyme).
- Une couche lipidique semblable à la membrane plasmique de la cellule hôte.
- Une structure membrane / capsid permise à l'ouvrage de protéines et étrangères [9]



**Figure 1 : Structure du virus HIV [8]**

### **6-Organisation Génétique du virus : [10]**

Le génome qui compte plus de 9700 nucléoprotéines est composé de l'extrémité 5' vers l'extrémité 3', des trois gènes caractéristiques des rétrovirus qui sont :Gag ; Pol ; Env.

**6-1-Le gène Gag (groupe d'antigène) :** qui code pour les

protéines structurales respectivement du (core) et de (l'enveloppe). Ils synthétisent une poly protéine (précurseur) clivée par une protéase virale en trois protéines constitutives du core :

- Le P<sub>24</sub> (PM= 24000kD) est une protéine majeure de la capside.
- Le P<sub>17</sub> (PM= 17000KD) est une nucléoprotéine N- terminale.
- LeP<sub>15</sub> (PM= 15000kd) est nucléoprotéine C terminale, elle-même clivée en deux protéines : P6 ; P9.

**6-2-Le gène Env (enveloppe)** : qui code pour un précurseur glycolyse de poids moléculaire 160Kilodaltons clivé dans le cytoplasme par une protéase cellulaire en deux glycoprotéines (gp) , qui sont :

- l'enveloppe externe gp120 comportant 55Kilodaltons de protéines et 65 de carbohydrates.
- Transmembranairegp41 qui permet l'amarre intra- membranaire de la gp120 et joue un rôle dans la fusion cellulaire.

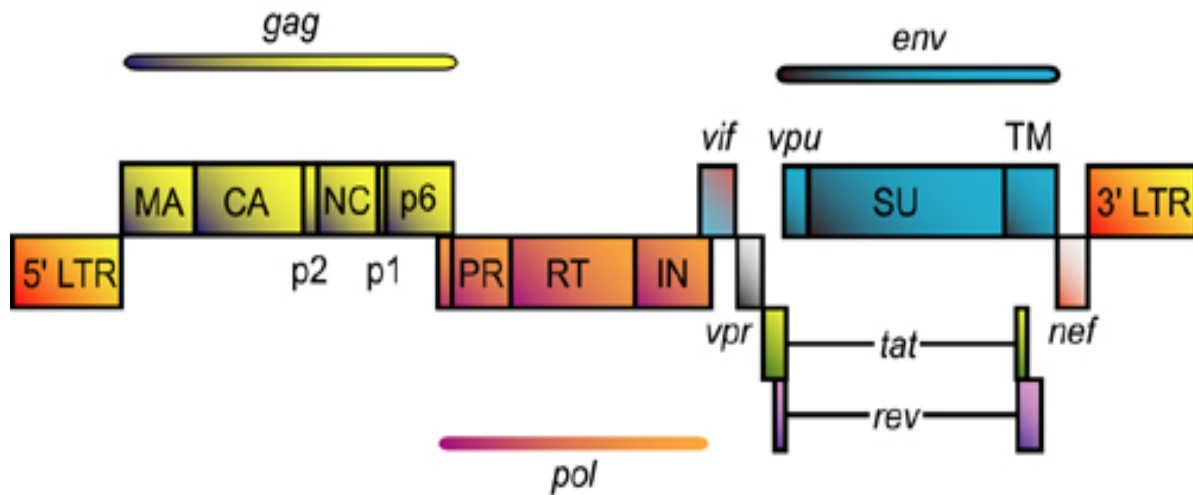
**6-3- Le gène Pol (polymérase)\_**: qui code pour différentes enzymes virales qui sont respectivement de l'extrémité N terminale à l'extrémité C terminale :

- **la protéase** : indispensable au clivage du Gag P55 et la maturation du virion.
- **La transcriptase- inverse** : qui est immunogène au cours de l'infection chez l'hôte.
- **L' endonucléase** : qui est immunogène au cours de l'infection naturelle.

En plus de ces trois gènes on retrouve d'autres types de gènes appelés les gènes régulateurs : tat ; rev ; nef ; vif ; vpr, en



revanche le gène *vpu* n'est présent que chez le VIH1 et le gène *vpx* que chez le VIH2.



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

## **Figure 2 : Représentation schématisée de l'organisation génétique du VIH-[9]**

### **6-4-Variabilité génétique :**

Parmi les variants du VIH1, on retient trois types :

- Groupe M : groupe majeur incluse la quasi- totalité des variants isolés et est séparé en huit (8) sous types.
- Groupe O : groupe Outher
- Groupe N : groupe non M et non O

Le VIH2 peut aussi se classer en sous types.

### **7- Stabilité Physico- Chimique :**

C'est un virus fragile qui meurt quelques minutes seulement en dehors du sang de l'organisme.

Il est tué par :

- La chaleur (55°C) en 30 minutes
- L'alcool éthylique à 70° en 20 minutes
- L'eau de Javel à 1/10<sup>ème</sup> en 20 minutes
- La glutaldéhyde à 0,10 % en 10 minutes
- Le chlorure benzalkonique
- Le cytéal dilué au 1/10<sup>ème</sup> en 30 secondes in vitro.

## **8- Physiopathologie du VIH :**

### **8-1-Les cellules cibles : [1]**

Le VIH est, tout comme les autres virus, un virus intracellulaire : isolé, la particule virale est inerte. Elle ne nuit que lorsqu'elle pénètre dans la cellule. Les infections virales débutent par la fixation des particules virales sur un récepteur membranaire des cellules cibles : c'est la molécule CD4 des lymphocytes T *help er* pour le VIH.

Bien qu'en faible quantité, le récepteur CD4 est présent à la surface membranaire de nombreuses autres cellules : monocytes/macrophages, les cellules dendritiques, cellules folliculaires ganglionnaires, cellules micro gliales du système nerveux central (SNC). Le VIH peut cependant infecter des cellules ne possédant pas la molécule CD4 : astrocytes, cellules hématopoïétiques, myocytes, hépatocytes.

### **8-2-Le cycle de multiplication : [11]**

-La multiplication d'un virus consiste en introduction du génome viral dans une cellule humaine et c'est elle qui va fabriquer les nouveaux virus selon un procédé de biosynthèse que l'on appelle

**réplication.** Le cycle de multiplication du VIH comporte 6 étapes essentielles, qui sont :

### **8-2-1- L'attachement du virus :**

La première étape est l'entrée en contact du virus et de la cellule. Les virus de l'immunodéficience humaine (VIH) infectent principalement les **lymphocytes T CD<sub>4</sub>** car leur enveloppe peut s'attacher sur la molécule CD4, récepteur spécifique de ces virus. La structure d'attachement du VIH est la glycoprotéine de surface de l'enveloppe, la **Gp<sub>120</sub>** (glycoprotéine de 120 000 daltons, 120KDa de poids moléculaire).

### **8-2-2-La pénétration du virus :**

Le mécanisme permettant l'entrée du virus à l'intérieur de la cellule, le plus par fusion de l'enveloppe virale et de la membrane cytoplasmique en une membrane unique et la fusion sera suivie de lyse, par formation d'un pore (trou) qui s'élargit et laisse passer la capsidie dans le cytoplasme.

### **8-2-3-La transcription :**

Une fois entré dans la cellule, l'Acide Ribonucléique (ARN) viral va être rétro transcrit dans le cytoplasme en Acide Désoxyribonucléique(ADN) par la transcriptase inverse virale(TI) . La transcriptase inverse dégrade l'ARN viral puis copie l' ADN viral monocaténaire en ADN double brin qui passe dans le noyau de la cellule.

### **8-2-4-L' intégration et la traduction :**

Grâce à l'intégrase virale, l'ADN chromosomique est clivé et l'

ADN viral s'intègre dans cet ADN chromosomique au sein du noyau de la cellule infectée, sous le nom d'ADN pro viral.

Une fois intégrée et s'il y a activation de la cellule, l'ADN pro viral est transcrit en ARN messenger et en ARN génomique par l'appareillage de transcription de la cellule.

La traduction d'ARN messenger peu ou pas épissés donne naissance à des poly protéines virales correspondant d'une part aux gènes gag et pol et d'autre part au gène env.

#### **8-2-5- Le bourgeonnement :**

L'assemblage des protéines virales et 2 molécules d'ARN Viral fait au niveau de la membrane cellulaire. La protéine gag dirige les étapes d'assemblage et permet de concentrer les précurseurs viraux aux sites de bourgeonnement.

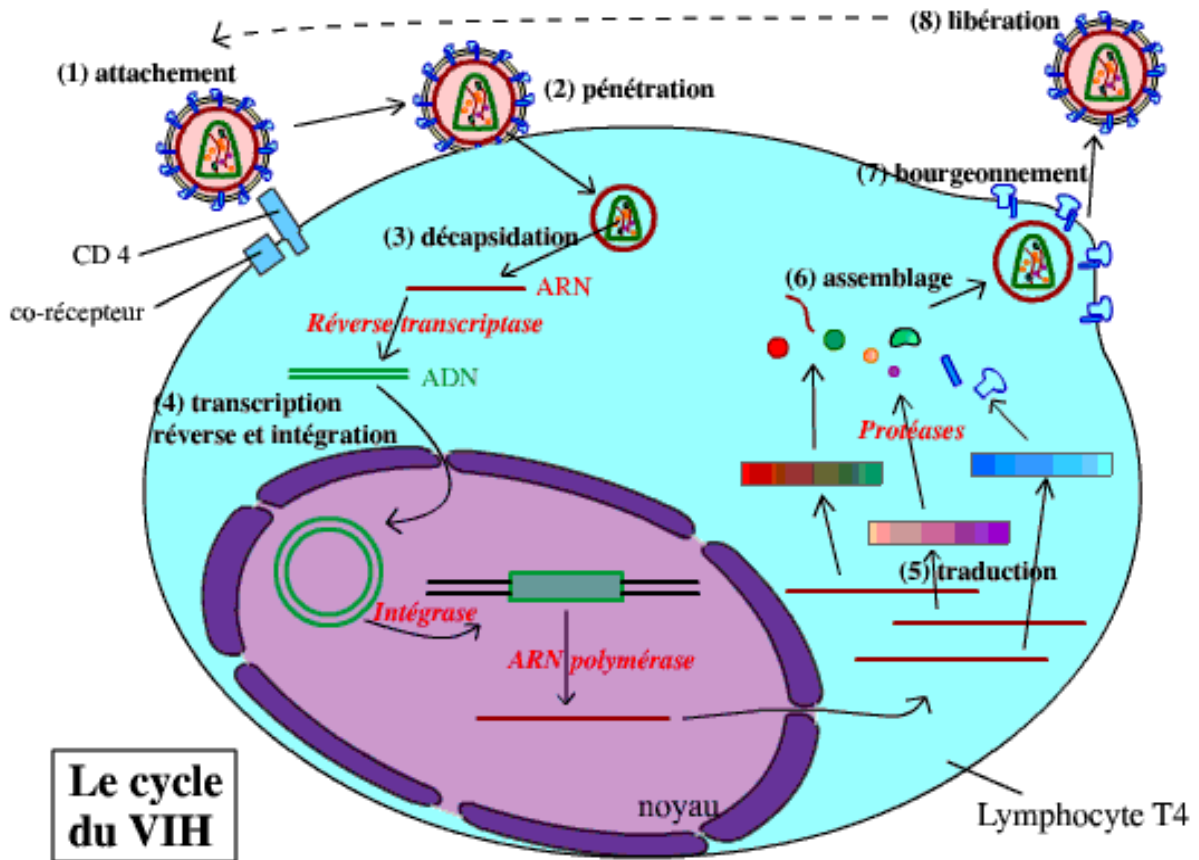
Trois régions de Gag identifiées essentiellement à l'assemblage du VIH : la région de fixation à la membrane (M) ; la région d'interaction (I) ; la région tardive (L).

Quant à la poly protéine Gag- Pol, c'est au moment du bourgeonnement du virus hors de la cellule qu'elle va être clivée par les protéines virales pour donner les protéines constitutives internes du virus et ses trois (3) enzymes.

#### **8-2-6- La maturation et la libération du virus :**

Ces nouveaux virus sortent de la cellule par bourgeonnement. C'est lors du bourgeonnement que les virus constituent leur enveloppe qui est une bicouche lipidique ; cette enveloppe provient de la membrane cytoplasmique. Une cellule produit de l'ordre de 100 à 1000 virions qui vont aller infecter d'autres

cellules.



**Fig3** : le cycle de réplication du VIH [12]

## **B. Les ARV :**

**1. Définition** : les ARV constituent un groupe de médicament anti infectieux et anti viraux actifs sur les virus du syndrome de l'immunodéficience acquise (VIH 1 et VIH 2) .Il s'agit de médicament essentiellement virustatiques. [3]

Ces médicaments sont destinés a diminuer la réplication virale .Les ARV bloquent la multiplication du virus, mais ne le tuent pas. Aucune molécule n'est à ce jour virucide [4]

## **2- Classification :[14 ;15 ;16 ;17]**

Les ARV sont classés suivant leurs sites d'action

### **2-1-Les inhibiteurs de la transcriptase inverse :**

Ils agissent sur l'enzyme permettant la synthèse d'ADN pro viral à partir de l'ARN viral, étape précédant son intégration dans le

génomique de la cellule hôte.

### **2-1-1-Les inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase reverse : (INTR)**

➤ **Mécanisme d'action :** En se liant à la transcriptase inverse, ils entrent en compétition avec les nucléosides naturels conduisant à l'interruption de l'élongation de la chaîne d'ADN pro viral .Ils sont actifs sur le VIH1 et sur le VIH2.

Les inhibiteurs nucléosidiques ont en commun de devoir d'être tri phosphorylés en position 5' par des enzymes cellulaires actifs

#### **- Les différentes molécules :**

Selon la structure chimique, nous avons :

#### **Les analogues de la thymine :**

\*La Zidovudine (AZT, ZDV)

3'- azido- 2'3'- didésoxythymidine,

\*La Stavudine (D4T)

2',3'didehydro- 2'3' dideoxythymidine

#### **Les analogues de l' inosine:**

La Didanosine (DDI)

2'3'didésoxyinosine

#### **Les analogues de la cytidine:**

\*La Lamivudine (3TC)

2'3'- didésoxy-3'- thiacytidine

\*La Zalcitabine (DDC)

2',3'- didésoxycytidine

#### **Les analogues de l'adénine :**

\*L'Abacavir (ABC)

C'est un analogue carboxylique de nucléoside

\*Le Tenofovir

### **2-1-1-1-La Zidovudine (AZT, ZDV)**

**\*Présentation :** il se présente sous plusieurs formes galéniques :

- Gélule à 100mg, 250mg, boîte de 100 gélules
- Comprimé à 300mg boîte de 60 comprimés
- Solution buvable à 10mg /ml flacons de 200ml, 100ml
- Solution injectable dosée à 200mg /20ml flacon de 20

**\*Posologie :**

- **Chez l'adulte :** elle est habituellement de 600mg /jour en 2 prises (300mg toutes les 12 heures)
- **Chez l'enfant :** la posologie est de 180 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle toutes les 12 heures.

Elle peut être administrée par voie orale au cours ou en dehors des repas pour les formes solutions, les gélules et les comprimés et par voie intraveineuse pour les formes injectables.

**\*Pharmacocinétique :**

- L'AZT est bien absorbée (60-70%) ;
- La fixation aux protéines plasmatiques est faible (34 à 38%) ;
- La demi-vie sérique est d'environ 1heure ;
- Le catabolisme est hépatique ;
- L'élimination est rénale (90% de la dose ingérée)

**\*Effets secondaires :**

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

**Biologique :** La toxicité la plus fréquente de l'AZT est

hématologique : Anémie, leucopénie, neutropénie .Elle est dose dépendante, elle s'observe surtout au stade avancé de l'infection à VIH lorsque le taux de lymphocytes T CD4 + est inférieur à  $100/\text{mm}^3$  ou lorsqu'il existe les troubles médullaires préexistants .Un hémogramme de contrôle est alors recommandé.

**\*Précautions d'emploi :**

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

**\*Interactions médicamenteuses :**

L'utilisation prolongée du paracétamol pendant le traitement augmente l'incidence des neutropénies.

La probénicide augmente la demi-vie de la Zidovudine.

Surveillance en cas d'utilisation de médicaments néphrotoxiques tels que : pentamidine IV, foscarnet et l'amphotéricine B.

Le ganciclovir augmente le risque de toxicité hématologique.

Certains médicaments tels que la cimétidine, le Kétoprofène, l'indométacine, la morphine, la codéine, l'aspirine, l'amphotéricine, le ganciclovir peuvent interagir avec l'AZT.

**\*Contre indication :** ne doit pas être administrée en cas

- D'hypersensibilité
- De troubles hématologiques sévères et l'hémogramme de contrôle (NFS) est alors recommandé.

**2-1-1-2-La Didanosine : (DDI)**

**\* Présentation :**



- Comprimés dispersibles à 25mg, 50mg, 100mg, 150mg, 200mg boîte de 60 cp.
- Poudre pour suspension buvable 2 et 4 g
- Gélule dosée à 250mg, 400mg boîte de 30 gélules

**\*Posologie :**

➤ **Adulte :**

Poids > 60kg ou plus : 400 mg / jour en prise unique

Poids < 60kg : 250 mg / jour en prise unique

➤ **Enfant :**

Enfant > 25 kg : 250 mg / jour en prise unique

Enfant < 25 kg : 10 mg / kg en une prise unique

- **Enfant** : < 3 mois : l'expérience clinique est insuffisante pour déterminer une adaptation posologique.

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

**\*Pharmacocinétique :**

La biodisponibilité est variable, de l'ordre de 40%.

La demi vie plasmatique est courte (1/2 heure), mais la demi vie intracellulaire du métabolite actif est prolongée (8 à 40 heures).

Le rapport LCR/Plasma est de 0,2 très inférieur à celui de l'AZT.

L'excrétion est rénale

**\*Effets secondaires :**

**-Effets secondaires cliniques :**

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

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

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

**-Effets secondaires biologiques :**

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

**\*Précaution d'emploi :**

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

**\*Interactions médicamenteuses :**

L'association avec la rifampicine entraîne un risque cardiaque grave. Le ganciclovir potentialise le risque d'anémie.

L'association didanosine et Stavudine accentue les effets de neuropathie périphérique.

Ne pas mélanger à des jus de fruits, ni à l'eau gazeuse, ni à tout autre liquide acide.

En cas d'association didanosine-indinavir, les prises doivent être espacées d'au moins une heure.

**\*Contre indication :** est contre indiqué en cas

- D'hypersensibilité
- De pancréatite

### **2-1-1-3-La Lamivudine (3TC) :**

#### **\*Présentation :**

- Comprimé à 150mg boîte de 60.
- Comprimé dosé à 300mg boîte de 30.
- Solution buvable à 10mg/ml flacon de 240 ml

#### **\*Posologie :**

- Chez l'adulte et l'enfant de plus de 30kg : un comprimé de 150mg deux fois/ jour (toutes les 12 heures)
- Chez l'enfant de 3 mois à 12 an : 4 mg/kg deux fois /jour sans dépasser la posologie de 300mg/ jour.

#### **\*Pharmacocinétique :**

La biodisponibilité par voie orale est de 80-85% chez l'adulte et de 65% chez l'enfant. Elle est peu influencée par les prises alimentaires.

Son élimination se fait sous forme inchangée par voie rénale.

#### **\*Effets secondaires :**

##### **.Effets secondaires cliniques :**

La Lamivudine a une excellente tolérance clinique.

Les effets indésirables suivants sont peu fréquents (fréquence de 1 pour 1000 patients traités) : des nausées, des vomissements, des maux de tête, des douleurs articulaires, des troubles musculaires, de la fatigue, des éruptions cutanées.

**Effets secondaires biologiques :** Dans des rares cas, on a observé l'anémie, l'augmentation transitoire de certaines enzymes du foie (ASAT, ALAT), l'augmentation de l'amylase sérique.

#### **\*Précautions d'emploi :**

Insuffisance hépatique, insuffisance rénale, antécédent de neuropathie périphérique.

### **\*Interactions médicamenteuses :**

Il n'existe pas d'interactions médicamenteuses cliniquement significatives.

Aucune interaction pharmacocinétique importante n'a été retrouvée entre la Lamivudine et l'interféron alpha.

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

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

La Lamivudine ne doit pas être prise avec la zalcitabine, ganciclovir en injection ou de foscarnet injectable.

### **\*Contre- indications :**

- Une Hypersensibilité
- Des Transaminases hépatiques supérieures à cinq fois la limite supérieure de la normale.
- Une Clairance de la créatinine inférieure à 30ml/mn.

### **2-1-1-4-La Stavudine (D4T) :**

Au même titre que la Zidovudine, la Stavudine est un analogue de la thymidine dont l'activité antirétrovirale nécessite une tri phosphorylation intracellulaire.

**\*Présentation :** il existe sous plusieurs formes galéniques :

- Gélule à 15mg, 20mg, boîte de 60.
- Gélule à 30mg, 40mg, boîte 60.
- Poudre pour suspension buvable 1mg/ml flacon pour 200 ml.

**\*Posologie :**

- **Adulte** : 60 à 80 mg/jour en deux prises (toutes les 12 heures)

Poids < 60kg : 60mg/jour en deux prises.

Poids > 60kg : 80mg/jour en deux prises.

- **Enfant** de plus de 3 mois dont le poids < 30 kg : 1mg/kg toutes les 12 heures.

**\*Administration :**

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

**\*Pharmacocinétique :**

La bio disponibilité est bonne (>80%). La demi vie plasmatique est de 1h30 et la demi vie intracellulaire nettement plus longue 3-4 heures.

La D4T est éliminée à 40% sous forme inchangée dans les urines.

**\*Effets secondaires :**

**Effets secondaires cliniques :**

Le principal effet secondaire est la neuropathie périphérique. Les autres effets non désirés sont : pancréatites, nausées, vomissements, diarrhées, fièvre vertiges, douleurs, difficultés respiratoires, éruptions cutanées, insomnies, troubles de l'humeur.

**Effets secondaires biologiques :**

-Elévation modérée des transaminases hépatiques

-Elévation des phosphatases alcalines, anémie, neutropénie, thrombopénie.

**\*Précaution d'emploi :**

Insuffisance rénale, insuffisance hépatique, neuropathie

périphérique, pancréatite.

**\*Interactions médicamenteuses :**

Hormis la Zidovudine, qui interagit avec la Stavudine, elle peut être pris avec la plupart des médicaments utilisés par les patients infectés par le VIH.

Le risque de neuropathie périphérique augmente en cas d'association avec d'autres molécules neurotoxiques (Zalcitabine).

La Stavudine ne doit pas être utilisée en association avec la doxorubicine et la DDI.

**\*Contres indications :**

- Hypersensibilité
- Transaminases hépatiques ou phosphatase alcaline augmentées de plus de cinq fois la limite supérieure de la normale.

**2-1-1-5-Zidovudine (ZDV) 300mg +Lamivudine (3TC) 150mg :**

**\*Présentation :**

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

**\*Posologie :**

Elle est de 1 comprimé toutes les 12 heures par voie orale chez l'adulte.

**\*Pharmacocinétique :**

Elle présente les mêmes caractéristiques pharmacocinétiques que l'AZT et la 3TC.

### **2-1-1-6-Association AZT +3TC +ABC :**

#### **\*Présentation :**

Comprimé contenant 300mg de Zidovudine + 150mg de Lamivudine +300mg d' Abacavir ; boîte de 60comprimés

**\*Posologie :** 1cp toutes les 12 heures chez l'adulte.

#### **\*Contre indication :**

Présente la même contre indication que l' AZT, ABC ou encore la 3TC

### **2-2-Les inhibiteurs nucléotidiques de transcriptase inverse :**

➤ **Mécanisme d'action :** En se liant à la transcriptase inverse, ils entrent en compétition avec les nucléotides naturels conduisant à l'interruption de l'élongation de la chaîne d'ADN pro viral ; l'ADN qui en résulte est incomplet et ne peut créer de nouveau virus.

Les inhibiteurs nucléotidiques subissent une double phosphorylation .

#### **Le Tenofovir :**

C'est le premier analogue nucléotidique mis sur le marché en 2002.

**\*Présentation :** est sous forme comprimé de 300 mg

#### **Posologie :**

Doit être adapté selon le niveau de clairance rénale :

- Clairance .....50ml/min : 300mg/jr
- Clairance = 26- 49 ml/ min : 300mg/2jr

- Clairance = 10- 25 ml/min : 300mg/3jr

**Effets secondaires** : on peut citer

- Hypophosphorémie modérée et fluctuante ;
- Exceptionnellement un syndrome de FANCONI.

## **2-3-Les Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)**

### **2-3-1-Mecanisme d'action :**

De structure chimique différente des analogues nucléosidiques, ces composés sont des inhibiteurs puissants et très sélectifs de la transcription du VIH1. Ils sont inactifs sur le VIH2. A la différence des analogues nucléosidiques, les INNTI inhibent la reverse transcriptase de façon non compétitive, en se fixant directement sur le site catalytique de l'enzyme. Pour être actifs, ils ne nécessitent pas de modification chimique, en particulier pas de phosphorylation préalable.

Ces produits peuvent présenter une activité anti-rétro virale importante mais ils se caractérisent tous par l'émergence rapide de résistance en situation d'échec virologique.

**2-3-2-Les différentes molécules** : On distingue

- Névirapine (**NVP**) ;
- Efavirenz (**EFV**) ;

Les deux molécules sont utilisées au Mali.

### **2-3-2-1-La Névirapine (NVP) :**

La Névirapine est un dérivé de la dipyridodiazépinone:

**\*Présentation** : elle se présente sous forme

- Comprimé dosé à 200mg, boîte de 60 comprimés



- Solution buvable 50mg/5ml ; flacon de 25, 100, 240ml

### **\*Posologie :**

#### **Doses usuelles :**

##### ➤ **Chez l'adulte :**

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

##### ➤ **Chez l'enfant :**

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

### **\*Administration :**

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

### **\*Pharmacocinétique :**

- La Névirapine a une bonne pénétration dans le système nerveux..
- L'absorption digestive est bonne (80%).
- L'élimination est rénale.
- Le métabolisme est hépatique.
- La demi-vie moyenne est 25 à 30 heures
- Très bon passage placentaire.

### **\*Effets secondaires :**

##### ➤ **Effets secondaires cliniques :**

Ce sont : éruptions cutanées, fièvres, nausées, vomissements, diarrhées, douleurs gastriques, ulcérations buccales, œdèmes du visage, conjonctivites, myalgies, toxidermies, syndrome de Layer

➤ **Effets secondaires biologiques :**

Ce sont : Leucopénie, cytolysé hépatique, augmentation des gamma GT.

**\*Précautions d'emploi :**

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

**\*Contre indication :**

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

**2-3-2-2-L'Efavirenz (EFV) :**

C'est un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse du VIH1, sans activité sur le VIH2 ni sur les DNA polymérases humaines.

**\*Présentation :** existe sous plusieurs formes

- Gélule dosée à 50 mg boîte de 30 gélules
- Gélule dosée à 100mg, boîte de 30 gélules
- Gélule dosée à 200 mg, boîte de 90 gélules
- Comprimé sécable dosé à 600 mg, boîte de 30 comprimés.

**\*Posologie recommandée :** adulte : 600mg /j en une prise au coucher.

- Chez l'enfant : 13 à 15kg, 200mg/jour

- 15 à 20 kg, 250 mg/jour
- 20 à 25 kg, 300mg /jour
- 25 à 32,5kg, 350 mg/jour
- 32,5 à 40kg, 400 mg/jour
- >40 kg, 600mg/jour

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

**\*Pharmacocinétique**

- biodisponibilité supérieure à 90%.
- sa demi-vie plasmatique varie entre 40 et 55 heures.
- son catabolisme est hépatique par cytochrome P450.
- son excrétion est de 34% urinaire et 61% fécal.

**\*Effets secondaires :**

**Cliniques** : éruption cutanée cédant généralement avec la poursuite du traitement ,troubles neurologiques (vertiges ,insomnie ,troubles de l'attention ,somnolence) troubles psychologiques (cauchemars ,dépression aiguë ,idées suicidaires),troubles digestifs (nausées ,diarrhée ,douleurs abdominales).

**Biologiques** : élévation des aminotransférases, élévation du cholestérol total.

**Précautions d'emploi** : attention à certains médicaments comme les contraceptifs oraux, l'Indinavir, la méthadone, la rifampicine, le Saquinavir car risque de perturbation des concentrations plasmatiques du produit.

En cas de prise de la rifampicine la dose de l'efavirenz doit être augmentée

**\*Contre indications** : ne doit pas être administrée en cas

- De grossesse surtout à la phase embryonnaire
- D'allergie connue à l'un des composants
- D'insuffisance hépatique et rénale
- D'allaitement maternel

## **2-4-Les Inhibiteurs de protéase IP :**

Leur découverte en 1996 a constitué un élan important dans la prise en charge thérapeutique des personnes vivant avec le VIH/SIDA.

### ➤ **Mécanisme d'action des Inhibiteurs de la Protéase :**

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

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

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

Les différentes molécules sont :

- Indinavir
- Ritonavir

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

Les 4 premières sont utilisées au Mali.

### **2-4-1-L'Indinavir :**

**\*Présentation :** se présente sous forme de

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

**\*Posologie :**

- 2400 mg/jour en 3 prises de 800 mg toutes les 8 heures.
- Modalités de prise : administration à jeun, 1 heure avant ou 2 heures après les repas
- Apport hydrique d'au moins 1.5 litres /jour afin de limiter le risque de lithiase rénale.

**\*Pharmacocinétique :**

- La biodisponibilité est de 30 à 60% ;
- Son métabolisme est hépatique par cytochrome P450 ;
- Sa demi-vie plasmatique est de 1,5 à 2 heures ;
- Son élimination est rénale.

**\*Effets secondaires :**

**Clinique :** ce sont des troubles digestifs à type de nausées (33%), diarrhées (25%), vomissements (15%), douleurs abdominales (15%), céphalées, asthénie, sécheresse de la peau (15%), lithiase des voies urinaires possible.

**Biologique** : ce sont une hyperbilirubinémie non conjuguée, une augmentation des aminotransférases, une anémie hémolytique, diabète, augmentation des triglycérides et du cholestérol.

**\*Contre- indication** : ne doit être administré en cas

- d'insuffisance rénale
- d'insuffisance hépatique.

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

**Précautions d'emploi** :

- L'Indinavir doit être pris à distance des pansements intestinaux pour éviter le risque de malabsorption ;
- En prévention des lithiases urinaires, il est recommandé de boire suffisamment (1litre) d'eau.

#### **2-4-2-Le Ritonavir :**

**\*Présentation** : il se présente sous formes de

Gélule dosée à 100mg boîte de 84 gélules

Solution buvable dosée à 600mg / 7.5ml

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

**Tableau :**

<b>Gélules</b>	<b>Solutions</b>
Adulte : J1 et J2, 300mg x 2/jour	J1 à j2 3.75ml x 2/jour
J3 à j6, 400mg x 2/jour	J3 à j6 5ml x 2/jour

J7 à j14, 500mg x 2/jour	J7 à j14 6.25ml x 2/jour
Puis, 600mg x 2/jour	puis ; 7.5ml x 2/jour

Enfant : 250 mg/m<sup>2</sup> 2 fois/jour et augmenter de 50mg tous les 2 à 3jours jusqu'à 700 mg/m<sup>2</sup>/jour en 2 prises toutes les 12 heures.

Le Ritonavir peut être associé à un autre inhibiteur de protéase, ce qui permet d'avoir une action aussi efficace et une diminution du nombre de prises et de comprimés.

Exemple avec l'Indinavir : 800mg/jour en 2 prises d'Indinavir et Ritonavir 200mg/jour en 2 prises.

Modalités de prise : c'est une administration par voie orale au cours d'un repas.

**\*Pharmacocinétique :**

- Le Ritonavir est lié aux protéines plasmatiques pour 98% à 99% ;
- Sa demi-vie plasmatique est évaluée entre 3 et 5 heures ;
- Son catabolisme est hépatique ;
- Son élimination est rénale.

**\*Effets secondaires :**

**Clinique** : troubles Gastro intestinaux à type :de nausées (45%), diarrhées (45%), vomissements (20%), douleurs abdominales (10%), troubles neurologiques à type de paresthésies péri-buccales, neuropathie périphérique.

**Biologique** : augmentation des aminotransférases, des gamma GT, des triglycérides et du cholestérol.

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

**\*Interactions médicamenteuses** : la Rifampicine et la rifabutine diminuent les concentrations plasmatiques du Ritonavir

**\*Contre indication** : ne doit pas être administré en cas

-d'allergie connue à l'un des constituants ;

-d'insuffisance hépatique sévère.

### **3- Les nouvelles molécules**

#### **3-1- Les inhibiteurs d'entrée [25]**

L'entrée du VIH dans la cellule hôte comporte schématiquement deux étapes presque simultanées: fixation puis fusion ponctuelle de leurs membranes par l'intermédiaire de leurs protéines de surface, notamment:

- Les protéines virales associées l'une à l'autre; gp120 intervenant dans la fixation et gp41 dans la fusion.
- La molécule CD4 encore appelée récepteur CD4; les co-récepteurs CXCR4 et CCR5 qui en réalité ne sont rien d'autre que des récepteurs aux chémokines du lymphocyte TCD4 et de certains autres types de cellules (macrophages, monocytes, cellules dendritiques etc....)

Selon leurs mécanismes d'action les inhibiteurs d'entrée du VIH se répartissent en:

**3-2-Inhibiteurs de fixation** agissant ainsi sur la protéine gp120 et la molécule CD4;



### **3-3-Les antagonistes des co-récepteurs CXCR4 et CCR5 : en étude**

#### **3-4-Les inhibiteurs de fusion.**

L'inhibiteur de fusion le plus connu et actuellement disponible est l'enfuvirtide. Initialement appelé T20 il se fixe sur la gp41 empêchant ce dernier de remplir son rôle, inhibant ainsi la fusion des membranes et donc l'entrée du virus dans les cellules hôtes. C'est un polypeptide de synthèse formé de 36 acides aminés; il s'administre par voie sous-cutanée matin et soir (deux fois/j). Afin d'éviter l'apparition rapide de résistances; il faut toujours l'utiliser en association avec d'autres antirétroviraux.

**Avantages:** Diminution de la virémie et augmentation du taux de lymphocytes TCD4.

#### **4. Condition d'instauration du traitement**

Avant d'initier le traitement ARV , il convient de faire un bilan pré thérapeutique qui permet d'apprécier le retentissement de l'infection à VIH sur l'état général (poids , score de karnofsky) sur le système immunitaire par la numération du taux des lymphocytes CD4 (exprimés en nombre lymphocytes CD4/ mm<sup>3</sup> de quantifier l'ARN -VIH plasmatique (charge virale exprimé en nombre de copie /ml ou en log 10) et de disposer d'éléments biologiques de référence tels que le taux d'hémoglobine , la numération formule sanguine ,la glycémie , les transaminases,la bilirubinémie, la lipidémie totale, la cholestérolémie, la créatinémie, l'urémie et l'uricémie ,paramètres pouvant être modifiés par le traitement anti rétroviral .[6]

Ce bilan permet également de chercher les co infections par les virus des hépatites A,B,C et de débiter si possible le traitement anti rétroviral et un traitement des infections opportunistes [5].Enfin ,il offre l'occasion d'établir entre le patient, éventuellement son entourage et son médecin traitant une

relation de confiance facilitant le suivi ultérieur, la compréhension et l'adhésion au traitement [2]

## **5. Quand traiter ?**

### **Symptomatique**

On instaure un traitement anti rétroviral chez toutes les personnes ayant des symptômes de la maladie VIH ou au stade sida [5]

### **Asymptomatiques**

Chez les patients asymptomatiques, on se fonde sur deux critères biologiques, le taux de CD4 et la charge virale ; c'est le niveau du statut immunitaire (taux de CD4) qui détermine le début du traitement anti rétroviral, afin de prévenir l'apparition des complications du sida. La charge virale n'est qu'un signe de l'activité de la maladie VIH.

On débute un traitement lorsque le taux de CD4 est inférieur à 350/mm<sup>3</sup> ; chez les patients ayant un nombre de CD4 compris entre 350 et 500/mm<sup>3</sup> avec charge virale plasmatique croissante et surtout si elle est supérieure à 100000 copies d'ARN-VIH/ml, chez les patients ayant plus de 500/mm<sup>3</sup> de CD4 avec charge virale supérieure à 30000-50000 copies d'ARN-VIH/ml et d'autant plus si elle est croissante[6].

## **6. Les schémas thérapeutiques**

Les recommandations actuelles documentées par des essais thérapeutiques montrent la supériorité tant sur l'efficacité virologique et immunitaire que sur le bénéfice clinique des associations d'au moins trois antirétroviraux par rapport aux bithérapies et aux monothérapies. Dans l'association plusieurs molécules peuvent être réalisées. Les associations recommandées jusqu'alors sont celles comportant l'association de deux analogues nucléosidiques et d'un antiprotéase. La thérapie comportant deux nucléosidiques et un non nucléosidique pourrait être intéressante afin de garder sous la main des anti protéases d'autant que les premiers résultats sont encourageants tant sur la baisse de la charge virale que sur la tolérance.

Une trithérapie comportant deux analogues nucléosidiques peut être proposées en cas de charge virale peu élevée et de lymphocytes CD4 stables aux alentours de 500/mm<sup>2</sup> ou quand une adhésion correcte ne peut être garantie.

Par contre, les monothérapies sont déconseillées car non seulement elles n'ont pas montré de bénéfice au long cours surtout à cause du risque d'apparition de résistance [2]

## **7 .Surveillance**

Cette surveillance permettra de savoir si l'efficacité du traitement est maintenue ou au contraire s'il existe un échappement observé sur l'augmentation de la charge virale [7]. La surveillance aux ARV est clinique et biologique. Les paramètres biologiques les plus importants : la concentration plasmatique l'ARN viral (charge virale) et la numération des CD4 . Ces paramètres sont corrélés à l'évolution clinique.

Le critère virologique souhaitable est l'obtention d'une charge virale plasmatique inférieure à la limite de détection des méthodes les plus sensibles actuellement utilisées dans les trois à quatre mois qui suivent le début du traitement et l'obtention d'une diminution de 1,5-2 log de la charge virale initiale à la fin du premier mois de traitement.

Quand la réponse au traitement est optimale, l'élévation médiane de la numération des CD4 est de 100-200 cellules dans la première année. La réponse objectivée par le nombre de CD4 peut être retardée par la réponse virologique et les deux réponses sont parfois même discordantes. [6]

## **8-TRAITEMENT ANTITRETROVIRAL :**

### **8-1- Intérêt :**

Le traitement ARV vise une réduction maximale et durable de la charge virale plasmatique, voire son indetectabilité (en dessous de 50 copies/ml). Cette action a pour corollaire la restauration immunitaire attestée par l'augmentation significative du taux de CD4 de lymphocytes, ayant pour conséquences :

- L'amélioration de la qualité de vie du patient ;
- L'accroissement de la survie du patient ;
- La diminution des hospitalisations ;
- La diminution de la mortalité et de la morbidité ;
- La réduction de la fréquence des infections opportunistes.

## **8-2- Principes** [12]

C'est un traitement à vie, qui nécessite une excellente observance de la part des patients et un suivi intensif de la part des personnels soignant.

Le traitement antirétroviral est une trithérapie associant généralement deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) à un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) ou à un inhibiteur de protéase (IP).

Les combinaisons thérapeutiques fixes doivent être privilégiées pour favoriser l'observance et diminuer le coût de la prise en charge pour le pays.

Les molécules utilisées doivent figurer sur la liste des médicaments essentiels du Mali et seront nécessairement préqualifiée par l'OMS.

## **IV. Méthodologie**

### **1. Cadre d'étude :**

L'étude a été effectuée dans les services de pharmacie et d'hépatogastro entérologie du CHU Gabriel Touré.

### **2. Type d'étude :**

C'était une étude prospective exhaustive et transversale de l'évolution de la charge virale et du taux de CD4 des patients sous l'association fixe de 3TC +D4T +NVP

### **3. Période d'étude :**

Notre étude a été effectuée de décembre 2006 à juillet 2007. Les patients ont été recrutés pendant deux mois et suivis pendant 6 mois.

### **4. Population d'étude :**

Les adultes vivant avec le VIH/ SIDA sous l'association fixe de 3TC+ D4T+ NVP dans le service d'hépatogastro entérologie du CHU Gabriel Touré

## **5. Matériels et Méthodes**

### **5.1. Critères d'inclusion :**

Etaient inclus dans notre étude les malades VIH1 naïfs mis sous l'association fixe de 3TC +D4T +NVP suivi pendant 6mois et sans changement de traitement ni substitution de molécule.

## **5.2. Critères de non inclusion :**

N'étaient pas inclus dans notre étude les malades non naïfs ou pas mis sous l'association fixe de 3TC +D4T + NVP non suivis pendant 6 mois ou ayant subi un changement de traitement ou une substitution de molécule.

## **5-3- Les médicaments utilisés dans notre étude :**

### **5-3-1. INTI**

- La Lamivudine 150 mg : 1 cp chaque 12 h
- La Stavudine 40mg : 1 cp chaque 12h si le poids supérieur ou égal à 60kg
- La Stavudine 30 mg : 1 cp chaque 12 h si le poids est inférieur à 60kg

### **5-3-2. INNTI**

- La Nevirapine 200mg cp : 1cp /jour pendant 2 semaines, ensuite 1 cp chaque 12h

## **5-4. Suivi des patients**

Les patients ont subi une éducation thérapeutique à l'inclusion, et ont eu 14 jours de traitement.

Après les 15 premiers jours ; l'observance a été évaluée, et le traitement pour un mois a été reconduit.

Au sixième mois du traitement on a évalué la tolérance clinique et biologique

## **5-5. Collecte des données :**

Les dossiers des malades ont été examinés.

Les données ont été colligées sur une fiche d'enquête individuelle .

## **5-6. Analyse statistique :**

Les données ont été saisies puis analysées sur le logiciel Epi-info (6. 04cfr)

Le document thèse a été saisi sur Word.

## **5-7.Ethique :**

Pour la réalisation de ce travail, nous avons eu le consentement verbal des patients.

Les données ont été colligées sur une fiche d'enquête individuelle sans faire référence à l'identité des patients.

## V. Résultats :

Au cours de notre enquête prospective de la période décembre 2006 à juillet 2007, nous avons colligé 98 cas.

**Tableau I** : Répartition des patients selon le sexe

<b>Sexe</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage</b> (%)
<b>féminin</b>	<b>71</b>	<b>72,44</b>
<b>masculin</b>	27	27,55
<b>Total</b>	98	100,0

La majorité de nos patients était des femmes avec 72,44% des cas et un sex ratio de 2,62

**Tableau II** : Répartition des patients selon l'âge

<b>Tranche d'Age en année</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage (%)</b>
15 – 18	2	2,04
19 – 34	46	46,94
<b>≥35</b>	<b>50</b>	<b>51,02</b>
<b>Total</b>	<b>98</b>	<b>100,0</b>

La plupart de nos patients avait plus de 35 ans avec 51,02% de cas.

**Tableau III** : Répartition des patients selon le statut matrimonial

<b>Statut matrimonial</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage (%)</b>
<b>Célibataire</b>	14	14,28
<b>divorce(e)</b>	5	5,1
<b>marie(e)</b>	<b>63</b>	<b>64,28</b>
<b>veuf(ve)</b>	16	16,32
<b>Total</b>	<b>98</b>	<b>100,0</b>

La plupart des patients était mariée avec 64,28% des cas.

**Tableau IV** : Répartition des patients selon l'activité menée

<b>Activité menée</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage (%)</b>
Ménagère	57	58,16
Activité indéterminée	12	12,24
Commerçant	11	11,22
Fonctionnaire	9	9,18
Ouvrier	3	3,06



Employé privé	2	2,04
Scolaire	2	2,04
Retraité	1	1,02
Sans profession	1	1,02
<b>Total</b>	<b>98</b>	<b>100,0</b>

Les ménagères étaient les plus nombreuses, avec 58,16 % de l'échantillon

**Tableau V:** Répartition des patients selon la résidence.

<b>Résidence</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage (%)</b>
<b>Bamako</b>	<b>85</b>	<b>86,73</b>
Hors de Bamako	13	13,26
<b>Total</b>	<b>98</b>	<b>100,0</b>

La plupart de nos patients résidait à Bamako avec 86,73% des cas

**Tableau VI :** Répartition des patients selon le poids au début du traitement

<b>Poids en kg</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage (%)</b>
36-59	52	53,06

≥60	46	46,94
Total	98	100

La majorité des patients avait un poids compris entre [36-59] kg

**Tableau VII :** Répartition des patients selon le respect de la posologie à M1

<b>Respect de la posologie M1</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage (%)</b>
<b>NON</b>	1	1,0
<b>OUI</b>	<b>97</b>	<b>99,0</b>
<b>Total</b>	98	100,0

La majorité des patients ont respecté la posologie au premier du traitement soit 99% des cas.

**Tableau VIII :** Répartition des patients selon l'observance à M1

<b>Respect de la dose M1</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage (%)</b>
<b>NON</b>	1	1,0
<b>OUI</b>	<b>97</b>	<b>99,0</b>
<b>Total</b>	98	100,0

La majorité des patients ont été observants avec 99% des cas.

**Tableau IX :** Répartition des patients selon le respect du renouvellement à M1

<b>Respect du renouvellement du M1</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage (%)</b>
<b>OUI</b>	97	99
<b>NON</b>	1	1
<b>Total</b>	98	100,0

La plupart des patients se sont présentés au renouvellement du M1 soit 99% des cas

**Tableau X :** Répartition des patients selon la charge virale (copies/ml) au début du traitement

<b>charge virale au début du traitement</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage (%)</b>
[3400-9999]	6	6,12
[10000-99999]	25	25,51
<b>[100000-1800000]</b>	<b>67</b>	<b>68,36</b>

<b>Total</b>	98	100,0
--------------	----	-------

La majorité des patients avait des charges comprises entre [100000-1800000] copies/ml.

**Tableau XI :** Répartition des patients selon le taux de CD4 au début du traitement

<b>Taux de CD4 au début de traitement</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage (%)</b>
<b>[1-349]</b>	<b>87</b>	<b>88,78</b>
[350-840[	11	11,22
Total	98	100,0

La majorité des patients avait un taux de CD4 compris entre [1-349] avec 88,78% des cas.

**Tableau XII:** Répartition des patients selon les signes cliniques au début du traitement

<b>Signes cliniques</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage (%)</b>
<b>diarrhée</b>	<b>9</b>	<b>24,32</b>
candidose buccale	6	16,22
dermatoses	6	16,22
toux	5	13,51
nausée et vomissement	2	5,41
fièvre	2	5,41
asthénie	1	2,70
Amaigrissement	1	2,70
adénopathie cervical suppuré	1	2,70

céphalées	1	2,70
Fourmillement	1	2,70
hémoptysie	1	2,70
prurigo- vulvovaginite	1	2,70
Total	37	100

La diarrhée était la plus représentée avec plus 24,32% des cas.

**Tableau XIII** : Répartition des patients selon le poids au sixième mois du traitement

<b>Poids en kg</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage (%)</b>
36-59	38	40,43
<b>≥60</b>	<b>56</b>	<b>59,57</b>
Total	94	100

La plupart de nos patients avait plus de 60kg avec 59,57% des cas.

**Tableau XIV** : Répartition des patients selon le respect de la posologie à M6

<b>Respect de la posologie M6</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage (%)</b>
<b>Oui</b>	<b>90</b>	<b>95,74</b>
Non	4	4,26
Total	94	100,0

La plupart des patients a respecté la posologie au sixième mois de traitement soit 95,74% des cas.

**Tableau XV :** Répartition des patients selon l'observance à M6

<b>Respect de la dose M6</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage (%)</b>
<b>Oui</b>	<b>90</b>	<b>95,74</b>
Non	4	4,26
Total	94	100,0

La majorité des patients ont respecté la dose au sixième mois du traitement avec 95,74% des cas.

**Tableau XVI:** Répartition des patients selon le respect du renouvellement à M6

<b>Respect du renouvellement M6</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage (%)</b>
<b>OUI</b>	<b>90</b>	<b>95,74</b>
NON	4	4,26
Total	94	100,0

La majorité des patients ont respecté le renouvellement au sixième mois du traitement.

**Tableau XVII :** Répartition des patients selon la charge virale (copies/ml) au sixième mois du traitement

<b>Charge virale au sixième mois de traitement</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage (%)</b>
<b>[25-49]</b>	<b>48</b>	<b>55,8</b>
[50-99999]	26	30,23
[100000-1800000]	12	13,95
Total	86	100,0

La charge virale est indétectable si elle est <50 copies/ml ; elle devient détectable si elle est > 50 copies/ml.

La majorité des patients a eu une charge virale indetectable.

**Tableau XVIII :** Répartition des patients selon le taux de CD4 (cellule/mm3) au sixième mois du traitement.

<b>Taux de CD4 au sixième mois de traitement</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage (%)</b>
] 1-349]	46	48,94
<b>[350-840]</b>	<b>48</b>	<b>51,06</b>
Total	94	100,0

La majorité des patients avait un taux de CD4 compris entre [350-840] avec 51,06% des cas.

**Tableau XIX :** Répartition des patients selon les effets secondaires.

<b>Effets secondaires</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage (%)</b>
Oui	19	20,22
<b>Non</b>	<b>75</b>	<b>79,78</b>
total	94	100

Il y a eu 20,22% de l'échantillon qui avaient des effets secondaires.

**Tableau XX :** Répartition des patients selon les types d'effets secondaires

<b>Effets secondaires</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage (%)</b>
Effets gastro-intestinaux	5	26,3
<b>Neuropathies périphériques</b>	<b>11</b>	<b>57,9</b>
Rash cutané	2	10,5
Troubles du sommeil	1	5,3
Total	19	100,0



Parmi les effets secondaires constatés, les neuropathies périphériques étaient les plus représentées avec 57,9% des cas.

**Tableau XXI :** Répartition des patients selon leur devenir au sixième mois du traitement

<b>Patients</b>	<b>fréquence</b>	<b>Pourcentage (%)</b>
<b>Vivants réguliers</b>	<b>94</b>	<b>95,92</b>
Perdus de vue	4	4,08
Décédés	0	0
Total	98	100

La majorité de nos patients étaient réguliers au terme de notre étude soit 95,92% des cas.

**Tableau XXII :** Répartition des patients selon le poids au premier et sixième mois du traitement.

<b>Poids en kg</b>	<b>Mo</b>	<b>M6</b>
36-59	52 (53,06%)	38 (40,43%)
≥60	46 (46,94%)	56 (59,57%)

Total	98 (100%)	94 (100%)
-------	--------------	--------------

Les patients dont le poids était  $\geq 60$  ; étaient les plus nombreux au sixième mois du traitement.

**Tableau XXIII** : Répartition des patients selon le taux de CD4 au premier et au sixième mois du traitement

<b>TCD4</b>	<b>Mo</b>	<b>M6</b>
1-349	87 (88,78%)	46 (48,94%)
350-840	11 (11,22%)	48 (51,06%)
Total	98 (100%)	94 (100%)

Les patients qui avaient un TCD4 compris entre 350-840 (cellule/mm<sup>3</sup>) étaient les plus nombreux au sixième mois de traitement avec 51,06% des cas.

**Tableau XXIV** : Répartition des patients selon la charge virale (copies/ml) au premier et au sixième mois du traitement

<b>Charge Virale</b>	<b>Mo</b>	<b>M6</b>
25-50	-	48 (55,8%)
3400-99999	31 (31,63%)	26 (30,23%)
100000-1800000	67 (68,36%)	12 (13,95%)
Total	98 (100%)	86 (100%)

La majorité des patients avait une charge virale comprise entre 25 et 50 au 6<sup>e</sup> mois du traitement avec 55,8% des cas.

**Tableau XXV** : Relation entre l'observance et le sexe

<b>sexe/observance</b>	<b>Bonne</b>	<b>Mauvaise</b>	<b>Total</b>
Féminin	64 (95,52%)	3 (4,55%)	67 (100%)
Masculin	26 (96,3%)	1 (3,7%)	27 (100%)
Total	90 (95,75%)	4 (4,25%)	94 (100%)

Le sexe masculin était le plus observant avec un seul cas d'inobservance.

**Tableau XXVI** : Relation entre l'observance et les effets secondaires

<b>Effets secondaires/Observance</b>	<b>Bonne</b>	<b>Mauvaise</b>	<b>total</b>
Neuropathies périphériques	10 (90,9%)	1 (9,1%)	11 (100%)

Effets gastro-intestinaux	4 (80%)	1 (20%)	5 (100%)
Rash cutané	2 (100%)	0 (0%)	2 (100%)
Troubles du sommeil	1 (100%)	0 (0%)	1 (100%)
Total	17 (89,47%)	2 (10,53%)	19 (100%)

Les neuropathies périphériques étaient remarquées chez la plupart des observants avec un seul cas d'inobservance.

## **VI.COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS**

Au cours de notre étude prospective de décembre 2006 à juillet 2007 portant sur l'évolution de la charge virale et le taux de CD4 dans une population de malades traités par l'association fixe (D4T+ 3TC+ NVP) dans le service d'Hépatogastro-Enterologie du CHU Gabriel Touré ,nous avons colligés 98 patients sous cette association.

### **A .Caractères sociodémographiques ;**

#### **.Le sexe**

Nous avons noté une prédominance féminine avec un sex ratio de 2,62 qui est comparable à celui obtenu par Maiga Z H[28] qui était de 1,27 celui rapporte par Gore [29] qui était de 1,09. Là encore la fréquence élevée de l'infection par le VIH chez la femme est classique. [18]

#### **.L' age**

Notre étude a montré que la tranche d'âge 35 et plus était la plus représentée avec 51,02% des cas .Ce résultat est comparable a celui de Sissoko M[17] qui a eu 56,7%.  
En effet la maladie est habituellement constatée chez l'adulte.

## **.La résidence**

La plus grande concentration à Bamako des sites de prescription et de dispensation des ARV au moment de notre enquête pourrait expliquer que 86,73 % de nos patients proviennent de cette ville ; ce résultat est comparable à celui de Siby M [1] qui a eu 69,9% des cas et à celui de Sissoko M[17] avec 74,4%

## **.Le statut matrimonial**

Les mariés ont représenté 64,28% de notre échantillon ; ce résultat est comparable à celui obtenu par Diaby [30] ; ceci pose un problème à cause du risque de propagation du virus.

## **. Le poids**

La plupart de nos malades ont un déficit pondéral compris entre [36-59] avec une fréquence de 53,06%.Ce chiffre est comparable à celui de Sanogo O [16] qui a eu 57,83% de poids <60kg et Sissoko M [17] qui a trouvé 55,60%.Ce taux s'explique par un état général altéré des malades à l'arrivée.

Au terme de notre on a remarqué une augmentation de poids chez la plupart des patients avec 59,57% ; ceci montre un effet bénéfique de l'association fixe.

## **B. Traitement**

La prévalence élevée du VIH1 au Mali explique sa prédominance dans notre étude.Au Sénégal le type 1 est aussi le plus fréquent [23].La première ligne thérapeutique était l'association 2INTI+INNTI dans 81,1% conformément aux recommandations actuelles de l'OMS.

Des niveaux plus élevés d'observance à 90% ont été trouvés au Sénégal[23] en Ouganda [24] et en Espagne [25] contre 95,74% dans notre étude.Le niveau d'observance peut diminuer avec le temps, en France il chute de 60% à 26% après 3 ans de suivi.L'éducation et la surveillance de l'observance s'avèrent capitales pour obtenir une suppression durable de la charge virale.Une étude a montré que les consultations des patients sous

trithérapie par une infirmière entraînée avaient un effet positif sur l'observance de la charge virale[26].

L'expérience montre que c'est souvent les membres de la famille ou les pairs ou les collaborateurs qui sont les mieux placés pour encourager l'observance [23].

Dans notre étude 55,8% des patients ayant une charge virale indétectable, étaient observants, ceci avait été retrouvé par Houda Mohamed Abdoul Latif [26] avec 71,1%

L'évolution de la maladie a été favorablement influencée par le traitement chez la majorité des malades car la survie à 6 mois a été 95,92%.

Le gain de lymphocytes CD4 a été significatif entre l'inclusion et le sixième mois avec une moyenne de 51,06%.

On a également constaté une augmentation de poids chez les malades ayant survécu à 6 mois .Un tel résultat est lié à l'efficacité du traitement ARV majoré par le traitement d'infection opportuniste préexistante [6].

En ce qui concerne les effets secondaires, seuls les neuropathies périphériques et des troubles gastro- intestinaux étaient significativement associés à notre schéma avec 57,9% et 26,3%.

Au terme de notre étude ; nous avons enregistré 4 cas d'inobservance sur 94 dont 3 de sexe féminin. Ceci peut s'expliquer par le fait que les femmes ont été plus nombreuses et que les effets secondaires étaient considérés comme un motif d'inobservance ; cela fut constaté lors de l'étude menée par Mohamed A L H [27].

## **Devenir**

Au terme de notre étude 95,92% des patients sont encore vivants ; 4,08% des patients sont perdus de vue.Ce résultat nous amène à dire que l'association fixe de 3TC+D4T+NVP est efficace.

## **VII. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS**

### **1. CONCLUSION ;**

Notre étude a permis d'apprécier l'évolution de la charge virale et du taux de CD4 dans une population de malades traités par l'association fixe (3TC150+D4T+NVP) à l'hôpital Gabriel Touré de Bamako.

Nous avons effectué un recrutement consécutif de malades pendant 2 mois sur la période allant de Décembre 2006 à Janvier 2007. Nous avons pu recenser 98 patients. Au terme de l'étude nous avons enregistré quatre (4) cas d'inobservances soit 4,26%. L'état général des patients s'améliorait au cours du traitement ; ce qui témoigne de l'intérêt du traitement par cette association.

## **2. RECOMMANDATIONS**

### **Aux autorités :**

- ❖ Le renforcement des campagnes de prévention de l'infection par le VIH/SIDA
- ❖ L'instauration d'une éducation sexuelle dans les établissements scolaires
- ❖ La mise en place des moyens diagnostiques et la disponibilité de plus de médicaments anti infection opportuniste VIH/ SIDA
- ❖ La formation continue du personnel sanitaire
- ❖ Le renforcement des équipes de prise en charge
- ❖ Créer des lieux adéquats et appropriés pour assurer une bonne condition de prescription et de dispensation en toute confidentialité
- ❖ Installer une cellule d'éducation thérapeutique dans toutes les structures de prise en charge des PVVIH

### **Aux personnels de la santé**

- ❖ Créer une relation de confiance avec les patients.



- ❖ Faire un bon counseling avant tout traitement ARV pour garantir une meilleure observance.
- ❖ Répondre efficacement en cas d'infections opportunistes et aux situations de multi résistances.
- ❖ Développer des stratégies thérapeutiques simplifiées afin d'améliorer l'observance.
- ❖ Collaboration entre prescripteurs et dispensateurs.

## **VI. Bibliographie**

### **[1] : Siby M :**

« Suivi de l'observance des patients sous antirétroviraux au service de Médecine du CHU Gabriel Touré  
Thèse pharm Bamako, 2006, P 2 ; 06-P-37

### **[2] : Dormont J S Groupe d'experts**

Nouveaux antirétroviraux et hydroxyurée, une stratégie d'utilisation d'antirétroviraux dans l'infection par le VIH  
Rapport 1998, Ministère de l'emploi et de la solidarité, Paris  
Flammation, 1998 ; P 37-41

### **[3] : Trazi Bi Gosse**

Suivi de la dispensation des antirétroviraux du service de maladie infectieuses et tropicale du CHU Treichville d'Octobre 1998 à Décembre 2000  
Thèse pharm, Abidjan, 2001, P 563

### **[4] : Ischrive, ss Parfel, Ballereau F**

Les médicaments du sida ; Paris Marketing SA, 1995; P 124

**[5] : Infection par le VIH ;**

Eléments pour la prise en charge des patients Rev prescrire  
1999. ; 19(201) 882

**[6] : delfraissy J F**

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

**[7] : Touré S K**

A propos de la prise en charge des PVVIH : cas de l'IMMARV  
Thèse pharm, Bko ; 2002 ; P 51 ; 02-P-51

**[8] : Dormat J :**

Stratégie d'utilisation des Antiretroviraux dans l'infection par le  
VIH Paris : Flammarion ,2000 :540P

**[9] :** Paterson DL, Swindells S ,Mohr J,Brester M ,Vergis E N,  
Squier C et coll. Adherence to protease inhibitor therapy and out  
comes in patients With HIV infection. Ann Intern Med  
2000;133(1): 21-30

**[10] : OMS ; ONU/Sida**

Présentation des traitements antiretroviraux ; Geneve-  
Module1 ;1998 :12

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

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

**[12] : CYCLE DE REPLICATION DU VIH**

[www.snv.fussieu.fr/vie/Dossiers/sida/3cycles.htm](http://www.snv.fussieu.fr/vie/Dossiers/sida/3cycles.htm)

**[13] : ROUZIUX C ;COSTAGHOLO, BUTLERY'S METAL**

Estimated timing of mother to child HIV1 transmission by use of  
a markov  
Epidemiology 1995; 142-1330-Z

**[14]: TUOMALA RE, SHAPIRA D E,MAFENSION L M,  
BRYSONY**

Culnane M, Hugues M Detal

Antiretroviral therapy during pregnancy and the risk of and adverse one tcone N England Med 2002-346(24)/1863-70

**[15] : MEOTTI PG TAHA; KUMWENDA NI ET AL**

HIV Transmission through breath feeding: a study in Malawi, jama 1999-282,744-9

**[16] : Sanogo O**

Dispensation des ARV à l'hôpital Régional Nianankoro Fomba de Ségou; thèse de pharm; 2007; n° 38

**[17] : Sissoko M**

Complications rénales au cours du VIH et du traitement antiretroviral à l'hôpital national du point G  
These , Med, Bamako, 2005 n° 05-M-81

**[18]: Guy La Ruche, Djohewe, Boka yao, Big Deu NCoulibaly IM**

Lutte contre les maladies sexuellement transmissibles en côte d'Ivoire quelles strategies face aux VIH/Sida  
Cahiers santé 2000 ; 10 ; 287-92

**[19] : Samake F**

Les effets secondaires de la trithérapie antiretrovirale au cours de l'infection par le VIH de l'adulte  
Thèse med, Bko, 2005, 48p; 05-M-220

**[20] : ROZENBAUM W.**

Guide sida  
Paris : impact medecin, 1997 ; 193P

**[21]:** [http://](http://www.data.unaids.org/put/Global/Report/2006/2006)

[www.data.unaids.org/put/Global/Report/2006/2006](http://www.data.unaids.org/put/Global/Report/2006/2006)

GR-Executive Summary Fr.pdf: ONUSIDA/OMS

**[22]:** [http:// www.ceped.cirad.fr/documentation/article.php3?id.](http://www.ceped.cirad.fr/documentation/article.php3?id.)

Article: 622-10k. Rapport sur l'épidémie mondiale de sida 2006  
Edition spéciale 10° anniversaire de l'ONUSIDA, Genève , 2006

**[23]:** [www.pop.council.org/pdfs/horizons/mombsxlbhvr.pdf](http://www.pop.council.org/pdfs/horizons/mombsxlbhvr.pdf). sarna  
A, Luchters S, KAAIS et al

**[24]:Medley A,Garcia Moreno C, MC Gill S, Maman S.**

Rates,barres and out comes of HIV serostatus disclosure among women in developing countries.Implications for prevention of mother to child transmission programmes.

Bull world Health organ 2004;82;299-307.

**[25]: Knobel H, Guelar A ,Vallecilo G,Carmona A, Gonzalez A,Saballo p et al.**

Simplified antiretroviral therapy with zidovudine Lamivudine and Abacavir as Salvage therapy for heavily non adherence patients in XIV international AIDS conference Barcelona ,Spain , July 7-12,2002.

**[26]:**Does being treated with HAART affect the sexuel behaviour of people with HIV AIDS Insights from Mombassa, Kenya  
Horizons Research Update: population Council 2005

**[27]:Mohamed Abdoul Latif H**

Etude comportementale face à la sexualité et à l'observance aux antirétroviraux au CHU du point G.

Thèse Med ;2007 ;07-M-182

**[28] : Maiga Z H**

Suivi à court terme des patients sous traitements antirétroviraux : 6 mois

Thèse Pharm ,Bko ; 2003-71P ; 03-P-44

**[29] : Goré B**

Suivi de la dispensation des ARV au service des maladies infectieuses et tropicales du CHU de Treichville d'octobre 1998 à décembre 2000.

Thèse Pharm ; Abidjan ; 2001 ; N°560

**[30] : Diaby D**

Evaluation de l'efficacité immuno-virologique des traitements antirétroviraux en usage dans trois centres de soins accrédités en côte d'ivoire : CIRBA,CAT d'Adjamé, Pédiatrie du CHU de Yopougon

Thèse Pharm ; Bko ; 2002 ; N°26