

MINISTÈRE DE L'ÉDUCATION NATIONALE

RÉPUBLIQUE DU MALI

UN PEUPLE UN BUT UNE FOI

UNIVERSITE DE BAMAKO

FACULTE DE MEDECINE DE PHARMACIE
ET D'ODONTOSTOMATOLOGIE (FMPOS)
ANNEE UNIVERSITAIRE 2004 – 2005

N° 111

THEME

SUIVI CLINIQUE ET BIOLOGIQUE DES PATIENTS SOUS
ANTIRETROVIRAUX A L'HÔPITAL DU POINT G

THESE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE ___/___/___/
DEVANT LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PHARMACIE ET D'ODONTO
STOMATOLOGIE du MALI Par MR. MAHAMADOU SALIOU
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE (DIPLÔME
D'ÉTAT)

PRÉSIDENT

Pr MOUSSA Y MAIGA

MEMBRE

DR SIDIBE ASSA TRAORE

CO-DIRECTEUR

Dr DAOUDA K MINTA

DIRECTEUR

Pr HAMAR A TRAORÉ

UNIVERSITE DE BAMAKO

UN PEUPLE UN BUT UNE FOI

FACULTE DE MEDECINE DE PHARMACIE
ET D'ODONTOSTOMATOLOGIE (FMPOS)
ANNEE UNIVERSITAIRE 2004 - 2005

N° 41

THEME

SUIVI CLINIQUE ET BIOLOGIQUE DES PATIENTS SOUS
ANTIRETROVIRAUX A L'HÔPITAL DU POINT G

THESE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE / /
DEVANT LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PHARMACIE ET D'ODONTO
STOMATOLOGIE du MALI Par MR. MAHAMADOU SALIOU
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE (DIPLÔME
D'ÉTAT)

PRÉSIDENT

Pr MOUSSA Y MAIGA

MEMBRE

DR SIDIBE ASSA TRAORE

CO- DIRECTEUR

Dr DAOUDA K MINTA

DIRECTEUR

Pr HAMAR A TRAORÉ

FACULTE DE MEDECINE, DE PHARMACIE ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE
ANNEE UNIVERSITAIRE 2004 - 2005

ADMINISTRATION

DOYEN : **MOUSSA TRAORE** - PROFESSEUR
1^{er} ASSESSEUR : **MASSA SANOGO** - MAITRE DE CONFERENCES
2^{eme} ASSESSEUR : **GANGALY DIALLO** - MAITRE DE CONFERENCES AGREGE
SECRETAIRE PRINCIPAL : **YENIMEGUE ALBERT DEMBELE** - MAITRE DE CONFERENCES AGREGE
AGENT COMPTABLE : **MADAME COULIBALY FATOUMATA TALL** - CONTROLEUR DES FINANCES

LES PROFESSEURS HONORAIRES

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

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

D.E.R. CHIRURGIE ET SPECIALITES CHIRURGICALES

1. PROFESSEURS

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

2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Abdoulaye DIALLO	Ophtalmologie
Mr Djibril SANGARE	Chirurgie Générale
Mr Abdel Kader TRAORE Dit DIOP	Chirurgie Générale
Mr Abdoulaye DIALLO	Anesthésie - Réanimation
Mr Gangaly DIALLO	Chirurgie Viscérale

3. MAITRES DE CONFERENCES

Mme SY Aïda SOW	Gynéco-Obstétrique
Mr Salif DIAKITE	Gynéco-Obstétrique

4. MAITRES ASSISTANTS

Mme DIALLO Fatimata S. DIABATE	Gynéco-Obstétrique
Mr Mamadou TRAORE	Gynéco-Obstétrique
Mr Sadio YENA	Chirurgie Générale et Thoracique
Mr Filifing SISSOKO	Chirurgie Générale
Mr Issa DIARRA	Gynéco-obstétrique
Mr Youssef COULIBALY	Anesthésie - Réanimation
Mr Samba Karim TIMBO	ORL
Mme TOGOLA Fanta KONIPO	ORL

5. ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

Mme Diénéba DOUMBIA
Mr Mamadou L. DIOMBANA
Mr Sékou SIDIBE
Mr Abdoulaye DIALLO
Mr Tiéman COULIBALY
Mme TRAORE J. THOMAS
Mr Nouhoum ONGOIBA
Mr Zanafon OUATTARA
Mr Zimogo Zié SANOGO
Mr Adama SANGARE
Mr Sanoussi BAMANI
Mr Doulaye SACKO
Mr Ibrahim ALWATA
Mr Lamine TRAORE
Mr Mady MAKALOU
Mr Aly TEMBELY
Mr Niani MOUNKORO
Mr Tiemoko D. COULIBALY
Mr Souleymane TOGORA
Mr Mohamed KEITA

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

D.E.R. DE SCIENCES FONDAMENTALES

1. PROFESSEURS

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

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

2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Yénimégué Albert DEMBELE
Mr Anatole TOUNKARA
Mr Amadou TOURE
Mr Flabou Bougoudogo

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

3. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Bakary M. CISSE
Mr Abdourahamane S. MAIGA
Mr Adama DIARRA
Mr Mamadou KONE
Mr Massa SANOGO

Biochimie
Parasitologie
Physiologie
Physiologie
Chimie Analytique

4. MAITRES ASSISTANTS

Mr Mahamadou CISSE
Mr Sékou F.M. TRAORE
Mr Abdoulaye DABO
Mr Abdourahamane TOUNKARA
Mr Ibrahim I. MAIGA
Mr Moussa Issa DIARRA
Mr Amagana DOLO
Mr Kaourou DOUCOURE
Mr Bouréma KOURIBA
Mr Souleymane DIALLO
Mr Cheik Bougadari TRAORE
Mr Lassana DOUMBIA

Biologie
Entomologie médicale
Malacologie, Biologie Animale
Biochimie
Bactériologie - Virologie -
Biophysique
Parasitologie
Biologie
Immunologie
Bactériologie-Virologie
Anatomie-Pathologie
Chimie Organique

5. ASSISTANTS

Mr Mounirou BABY
Mr Mahamadou A. THERA
Mr Mangara M. BAGAYOGO
Mr Guimogo DOLO
Mr Abdoulaye TOURE
Mr Djibril SANGARE
Mr Mouctar DIALLO
Mr Boubacar TRAORE
Mr Bokary Y. SACKO

Hématologie
Parasitologie
Entomologie Moléculaire Médicale
Entomologie Moléculaire Médicale
Entomologie Moléculaire Médicale
Entomologie Moléculaire Médicale
Biologie Parasitologie
Immunologie
Biochimie

D.E.R. DE MEDECINE ET SPECIALITES MEDICALES

1. PROFESSEURS

Mr Abdoulaye Ag RHALY
Mr Mamadou K. TOURE
Mr Mahamane MAIGA
Mr Baba KOUMARE
Mr Moussa TRAORE
Mr Issa TRAORE
Mr Mamadou M. KEITA
Mr Hamar A. TRAORE
Mr Dapa Aly DIALLO
Mr Moussa Y. MAIGA

Médecine Interne
Cardiologie
Néphrologie
Psychiatrie, **Chef de DER**
Neurologie
Radiologie
Pédiatrie
Médecine Interne
Hématologie
Gastro-entérologie – Hépatologie

2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Toumani SIDIBE
Mr Bah KEITA
Mr Boubacar DIALLO
Mr Somita KEITA
Mr Abdel Kader TRAORE
Mr Siaka SIDIBE

Pédiatrie
Pneumo-Phtisiologie
Cardiologie
Dermato-Leprologie
Médecine Interne
Radiologie

3. MAITRES ASSISTANTS

Mr Mamadou DEMBELE
Mr Mamady KANE
Mme Tatiana KEITA
Mme TRAORE Mariam SYLLA
Mr Adama D. KEITA
Mme SIDIBE Assa TRAORE
Mme Habibatou DIAWARA

Médecine Interne
Radiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Radiologie
Endocrinologie
Dermatologie

4. ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

Mr Bou DIAKITE
Mr Bougouzié SANOGO
Mr Saharé FONGORO
Mr Bakoroba COULIBALY
Mr Kassoum SANOGO
Mr Seydou DIAKITE
Mr Mahamadou B. CISSE
Mr Arouna TOGORA
Mme DIARRA Assétou SOUCKO
Mr Boubacar TOGO
Mr Mahamadou TOURE
Mr Idrissa A. CISSE
Mr Mamadou B. DIARRA
Mr Anselme KONATE
Mr Moussa T. DIARRA
Mr Souleymane DIALLO
Mr Souleymane COULIBALY
Mr Daouda K. MINTA
Mr Soungalo DAO

Psychiatrie
Gastro-entérologie
Néphrologie
Psychiatrie
Cardiologie
Cardiologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Médecine Interne
Pédiatrie
Radiologie
Dermatologie
Cardiologie
Hépatogastro-entérologie
Hépatogastro-entérologie
Pneumologie
Psychologie
Maladies Infectieuses
Maladies Infectieuses

5. ASSISTANT

Mr Cheick Oumar GUINTO

Neurologie

D.E.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

1. PROFESSEURS

Mr Boubacar Sidiki CISSE

Toxicologie

Mr Gaoussou KANOUTE

Chimie analytique, **Chef de D.E.R.**

2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Ousmane DOUMBIA

Pharmacie Chimique

3. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Boulkassoum HAIDARA

Législation

Mr Elimane MARIKO

Pharmacologie

4. MAITRES ASSISTANTS

Mr Benoît KOUMARE

Chimie Analytique

Mr Drissa DIALLO

Matières Médicales

Mr Alou KEITA

Galénique

Mr Ababacar I. MAIGA

Toxicologie

Mr Yaya KANE

Galénique

5. ASSISTANTS

Mme Rokia SANOGO

Pharmacognosie

Mr Saïbou MAIGA

Législation

Mr Ousmane KOITA

Parasitologie Moléculaire

D.E.R. DE SANTE PUBLIQUE

1. PROFESSEUR

Mr Sidi Yaya SIMAGA

Santé Publique, **Chef de D.E.R.**

2. MAITRE DE CONFERENCES AGREGE

Mr Moussa A. MAIGA

Santé Publique

3. MAITRE DE CONFERENCES

Mr Sanoussi KONATE

Santé Publique

6. MAITRES ASSISTANTS

Mr Bocar G. TOURE

Santé Publique

Mr Adama DIAWARA

Santé Publique

Mr Hamadoun SANGHO

Santé Publique

Mr Massambou SACKO

Santé Publique

Mr Alassane A. DICKO

Santé Publique

7. ASSISTANTS

Mr Samba DIOP

Anthropologie Médicale

Mr Seydou DOUMBIA

Epidémiologie

Mr Oumar THIERO

Biostatistique

CHARGES DE COURS & ENSEIGNANTS VACATAIRES

Mr N'Golo DIARRA	Botanique
Mr Boubou DIARRA	Bactériologie
Mr Salikou SANOGO	Physique
Mr Boubacar KANTE	Galénique
Mr Souleymane GUINDO	Gestion
Mme DEMBELE Sira DIARRA	Mathématiques
Mr Modibo DIARRA	Nutrition
Mme MAIGA Fatoumata SOKONA	Hygiène du Milieu
Mr Mahamadou TRAORE	Génétique
Mr Yaya COULIBALY	Législation

ENSEIGNANTS EN MISSION

Pr. Doudou BA	Bromatologie
Pr. Babacar FAYE	Pharmacodynamie
Pr. Eric PICHARD	Pathologie Infectieuse
Pr. Mounirou CISS	Hydrologie
Pr. Amadou Papa DIOP	Biochimie

Dédicaces et Remerciements

DÉDICACES ET REMERCIEMENTS

A ALLAH, le tout puissant, le miséricordieux : Pour m'avoir permis d'atteindre ce niveau d'instruction en me dotant d'une bonne santé et d'un esprit de clairvoyance

A mon père, SALIOU GARBA : Pour le soutien sans faille que vous nous avez toujours apporté sur le chemin de la vie. Je suis fier aujourd'hui de vous présenter ce travail qui est le fruit des valeurs que vous nous avez inculqué à savoir le travail bienfait, la discipline, le respect et l'amour du prochain. Je vous dédie ce travail.

A mère DIAHARA ABACRINE : Je vous remercie pour tout l'amour et le soutien que vous nous avez apporté pendant cette longue période d'étude et de tout le temps. Puisse Allah tout puissant vous accorder une bonne santé et longue vie afin qu'ensemble nous jouissions le fruit de ce travail qui est aussi le vôtre merci.

A mes frères défunts ALIOU et GARBA SALIOU : Vous me manquez, je me sens seul sans vous mais ce vide immense que vous avez laissé me donne chaque jour qui passe la force de travailler et de réussir. Ce travail est à vous. Puisse Allah le tout puissant vous accueillir dans sa demeure, Amen.

A tous mes oncles, tantes, cousins et cousines : Je vous remercie pour votre soutien sans faille et que Dieu nous protège. Merci encore.

A mon frère Moussa GUINDO : Je te remercie et te souhaite bonne santé et longue vie. Que Dieu te protège et te bénit merci !

A mon oncle ALIDJI GARBA et sa famille : Votre modestie est un exemple à suivre. Je ne pourrais jamais vous remercier assez de votre soutien. Je vous dis merci et à toute la famille.

A tous les médecins, Internes, Majors, Infirmiers et GES des services de médecine C et D, d'Hématologie et des Maladies Infectieuses : Je vous remercie de la formation reçue, du soutien et de la bonne collaboration sans faille de tous les jours sans quoi, le séjour dans le service ne serait qu'un mauvais souvenir. Merci encore

Au Dr Souleymane AG ABOUBACRINE et sa femme INA SIDIBÉ : Les mots me manquent pour te remercier tu as été d'un apport très important. Que Dieu te protège et te bénisse merci.

Au Dr Seydou COULIBALY de la pharmacie du Point G : Votre sens de la collaboration, votre courage ; votre disponibilité est un exemple. Je vous dis Merci encore.

TOUS MES AMIS : Mamadou A Touré, Harouna KONDE, Djibril BORÉ, Boubacar Z Cissé, Soukaré DIA, Cheick WAIGALO, Mahamadou COULIBALY, Nouhoum OUOLOGUEM, Mahamadou Fodé KEITA, Amadou SIDIBE, Yacouba SAMAKE, Salif SANGARE, Layes TOURE, Issa DOUMBIA, Youssef KONE, Abdoulaye Z KONE, Aboubacar D KONE, Alassane B THIERO, Boureima KODIO, Madani OUOLOGUEM.

Les bons moments passés ensemble sont inoubliables.

Je vous souhaite à vous tous bonne réussite dans la vie que Dieu consolide nos relations merci.

A mon cousin Aly CISSE : je te souhaite beaucoup de réussite dans la vie que Dieu te protège merci.

A la famille DIA : trouvez ici mes sentiments sincères de remerciement pour votre soutien puisse Allah, tout puissant, protéger votre famille.

A Hawa COULIBALY : ta présence me fait toujours espérer un lendemain meilleur Je pense à toi, sache que je te porte dans mon cœur

A la famille Bourama GUINDO, Assa SYLLA (dite Ya) et ses enfants à Satou et son mari Sékou au Point G : vous n'avez ménagé aucun effort pour rendre notre séjour au point G agréable Je ne pourrais jamais vous remercier assez que Dieu vous protège.

A toutes mes amies : Kadiatou Adissa COULIBALY, Kadiatou dite BINGUI FANE, Mariam BOUGOUDOGO, Kadiatou DIARRA Hawa DEMBELE, Assétou Moriba KONE, Gagna SENE, Eliane COULIBALY, Djeneba KEITA , vous avez été des amies sincères, votre soutien na jamais manqué que Dieu consolide nos relations je vous dit merci.

A tous les chercheurs sur VIH : Courage beaucoup d'abnégation et de disponibilité pour que les malades du SIDA puissent nourrir d'espoir pour un lendemain meilleur

Aux personnes vivantes avec le VIH : Soyez fort dans la tête pour se battre contre l'infection à VIH SIDA, nous vous souhaitons prompt rétablissement courage et merci..

Hommage à nos maîtres

HOMMAGE A NOS MAÎTRES

Professeur Moussa Y Maïga,

Agrégé de Gastro-entérologie et d'hépatologie,

Chef de service de Gastro-entérologie de l'hôpital Gabriel Touré

Vous nous faites ce jour un grand honneur et beaucoup de plaisir, en acceptant, malgré vos multiples occupations, de présider notre Jury.

Votre rigueur scientifique, votre sérieux dans le travail et votre disponibilité font de vous un maître exemplaire.

Recevez par ce travail le témoignage de notre profonde reconnaissance

- A notre Maître et Juge

Docteur Sidibé Assa Traoré

Maître Assistante, en Endocrinologie

Service de Médecine Interne Hôpital du point G

Nous sommes touchés par votre simplicité et votre disponibilité. L'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail est pour nous l'occasion de vous témoigner notre profonde reconnaissance et notre estime.

- A notre Maître et Co-directeur de Thèse

Docteur Daouda K. MINTA,

Chef de Clinique Assistant,

Service des Maladies Infectieuses de l'Hôpital du Point G

Cher Maître, nous garderons de vous un homme de science et un enseignant soucieux de la formation de ses élèves.

Votre rigueur scientifique, votre amour pour le travail bien fait et votre disponibilité font de vous un maître respecté.

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

- A notre Maître et Directeur de Thèse

Professeur Hamar Alassane TRAORÉ,

Professeur Titulaire, Professeur des Universités,

Chef de service de Médecine Interne et des Maladies Infectieuses

de l'Hôpital du Point G.

Cher Maître, nous ne vous remercierons jamais assez d'avoir voulu nous confier ce travail et surtout de nous aider à le réaliser grâce à votre connaissance scientifique et à votre disponibilité permanente.

Votre rigueur scientifique, votre souci constant de la bonne formation des vos élèves et du travail bien fait font de vous un maître admirable.

Trouvez ici cher Maître, l'expression de toute notre reconnaissance et de notre profond respect.

ABRÉVIATIONS

1 – VIH	: Virus de l'immunodépression Humaine
2 – SIDA	: Syndrome d'immunodéficience humaine
3 – ARV	: Antirétroviraux
4 – CDC	: Center of Disease control
5 – CFA	: Communauté française d'Afrique
6 – IMAARV	: Initiative malienne d'accès aux antirétroviraux
7 – HDL	: High Density Lipoprotein
8 – LDL	: Low Density lipoprotein
9 – ARN	: Acide Ribonucleique
10 – ADN	: acide désoxyribonucléique
11 – ELISA	: Enzyme linked Immunosorbent Assay
12 – CISMA	: conférence Internationale sur le Sida et les maladies Sexuellement transmissibles en Afrique
13 – EDSM	: Enquête démographique et de santé du Mali
14 – RDC	: République Démocratique du Congo
15 – RIPA	: Radio – Immune précipitation Assay
16 – OMS	: Organisation mondiale pour la santé
17 – HPV	: Human Papillomavirus
18 – CMV	: Cytomegalovirus
19 – HB	: Hémoglobine
20 – PN	: Polynucléaires neutrophiles
21 – ALAT	: Alanine Aminotransférase
22 – ORL	: Oto Rhino Laryngologie.
23 – NFS	: Numération formule sanguine
24 – BAAR	: Bacille Acido Alcoolo résistant
25 – IDR	: Intra dermo réaction
26 – ONU	: Organisation des Nations – Unies
27 – PVVIH	: Personnes vivant avec VIH
28 – CDEAO	: Communauté de développement économique de l'Afrique de l'Ouest.
29 – CESAC	: Centre d'écoute, de soins, d'animation, et de Conseils
30 – INRSP	: Institut National de recherche en santé publique
31 – INRT	: Inhibiteur Nucléosidique de la reverse Transcriptase
32 – INNRT	: Inhibiteur non Nucléosidique de la reverse Transcriptase
33 – AMM	: Autorisation de Mise sur le marché
34 – ATU	: Autorisation temporaire d'utilisation
35 – CCDV	: Centre Conseil et dépistage volontaire
36 – CNAM	: Centre national d'appui à la maladie
37 – HPG	: Hôpital du Point G
38 – HGT	: Hôpital Gabriel TOURE
39 – PCR	: Polymérase Chain réaction
40 – ANRS	: Agence National de recherche sur le Sida
41 – PNLs	: Programme National de lutte contre le Sida
42 – USAID	: United States Agency for international development
43 – RCI	: République de la Côte d'Ivoire
44 – AZT	: Zidovudine
45 – DDI	: Didanosine
46 – D4T	: Stavudine
47 – 3TC	: Lamivudine

48 – IND	: Indinavir
49 – CBV	: Combivir
50 – EFV	: Efavirenz
51 – NVP	: Nevirapine
52 – Ag	: Antigène
53 – IgM	: Immunoglobuline Type M
54 – IgM	: Immunoglobuline type G
55 – Ac	: Anticorps
56 – RT	: Reverse Transcriptase
57 – HTLV	: Human T-cell leukaemia virus
58 – LPV	: Lopinavir
59 – SQV	: Saquinavir
60 – LPV/r	: Kaletra
61 – RTV	: Ritonavir

SOMMAIRE

I – <u>Introduction</u>	1
II – <u>Les Objectifs</u>	4
III – <u>Généralités</u>	5
1 – <u>Virus de l'immuno déficience humaine (VIH) et syndrome d'immuno – déficience acquise (SIDA)</u>	6
1.1 - quelques rappels généraux.....	6
1.2 – Définition et classification de l'infection à VIH.....	15
1 – <u>Traitement Antiretroviral</u>	21
2.1. Prévention.....	21
2.2 – Traitement ARV proprement dit.....	22
3 – Les Antirétroviraux au Mali	39
3.1- Politique gouvernementale de la prise en charge des PVVIH.....	39
3.2- Les Schémas Thérapeutiques homologués par l'IMAARV	41
IV – <u>Notre Etude</u>	45
1 – Cadre et lieu d'étude.....	46
2 – Malades.....	46
3 – Méthodologie.....	46
V- <u>Résultats</u>	49
VI- <u>Commentaires et Discussions</u>	74
VII- <u>Conclusion et recommandations</u>	84
VIII- <u>Bibliographie</u>	88
IX- <u>ANNEXES</u>	95

Introduction et Objectifs

INTRODUCTION

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

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

L'avènement du traitement antirétroviral ainsi que le traitement (préventif et curatif) des infections opportunistes a complètement bouleversé l'évolution naturelle de l'infection à VIH/SIDA. Le traitement antirétroviral permet une amélioration de la survie par un ralentissement important de la dégradation immunitaire et une diminution de la fréquence des infections opportunistes ainsi, la Pneumocystose, infection la plus fréquente en France (35% à 45 % des manifestations initiales du sida) voit sa proportion relative diminuée à environ 20% [1].

Depuis 1996, avec les combinaisons de molécules antirétrovirales la plupart des infections opportunistes ont vu leur incidence diminuée de plus de 70%, certaines pathologies deviennent rarissimes [1]. En Côte d'Ivoire, de 1999 à 2001, la fréquence des infections opportunistes est passée de 74 % à 44 % ($p=0,28$) chez les patients traités par les antirétroviraux [2].

Cependant l'utilisation des antirétroviraux expose à des nombreuses difficultés : possibilité de l'existence d'une résistance primaire élevée, risque d'émergence de résistance secondaire à la prise de molécules ARV, à la survenue d'effets indésirables, les interactions médicamenteuses néfastes, la toxicité des médicaments au long cours, les contraintes liées aux horaires de prise de médicaments ou galéniques des posologies des molécules disponibles, entravent la vie quotidienne des patients.

Deux cas de pancréatite aiguë sévère associée à une insuffisance rénale aiguë (syndrome Pancréato-rénale) ont été rapportés chez des patients recevant une combinaison d'analogues nucléosidiques et une antiprotéase [3].

La fréquence globale des effets indésirables des ARV dans les essais était estimée de 20% à 80% selon les associations [4].

Une étude Suisse de 1160 patients avait trouvé 47% d'anomalies cliniques (dont 9% sévères), 27% d'anomalies biologiques (dont 16% sévères), 6% de consultations motivées par la toxicité des ARV. Toutes les molécules ARV disponibles sont reconnues impliquées dans la survenue de ses effets secondaires [4].

Au cours d'une étude en Suisse, la survenue possible de syndrome de Stevens Johnson et de Lyell avec la Nevirapine et l'Éfavirenz était estimée à 0,33% et la survenue de lipodystrophie après 1 à 2 ans de traitement ARV était de 50 à 80% des patients.[4]

La cohorte sénégalaise après dix huit (18) mois de traitement qui a comporté 470 patients avait observé 35% de neuropathies et 22% d'anémie [5]

Selon Paterson et al. 95 à 100% d'observance sont nécessaires pour garantir une efficacité maximale des traitements au plan virologique [6].

Ciss et al. dans leur étude au Sénégal, l'observance était de 98% pour les trithérapies incluant l'Éfavirenz et était de 83% pour celles incluant les antiprotéases [7].

Malgré l'efficacité reconnue des ARV, des cas de décès peuvent survenir sous traitement. Plusieurs causes sont incriminées.

Au Botswana, en 2002, 6 cas de décès sur 36 patients inclus ont été rapportés. [8].

Bensghir et al. avaient observé au Maroc, 12% de décès soit 22 patients. [9].

Ainsi Diakhaté et al. au Sénégal ont noté la survenue de sept (7) événements classant SIDA (candidose œsophagienne, tuberculose, infection à *Mycobacterium avium*) et sept décès [10].

Au MALI, l'avènement du traitement ARV à grande échelle s'inscrit dans l'initiative Malienne d'accès aux ARV (IMAARV) qui a vu le jour en novembre 2001 et depuis cette date plusieurs patients sont traités selon les critères cliniques et biologiques bien établis. Après deux ans d'existence il nous paraît opportun de faire une étude panoramique des contraintes rencontrées au cours du suivi des patients traités sur le site du point G.

Le but de cette étude consiste à évaluer les résultats du suivi clinique et biologique des patients sous ARV dans le cadre de l'IMAARV sur le site de l'hôpital du Point G.

Objectifs

1- Objectif Général:

Étudier l'évolution des paramètres clinico-biologiques des patients traités aux ARV sur le site de l'hôpital du point G

2- Objectifs Spécifiques:

- Déterminer les paramètres d'efficacité des ARV;
- Décrire les combinaisons thérapeutiques utilisées;
- Évaluer le niveau d'observance thérapeutique;
- Décrire le devenir des patients traités;
- Évaluer la tolérance du traitement ARV.

Généralités

Généralités

1- Virus de l'Immunodéficience Humaine(VIH) et Syndrome d'immunodéficience acquise (sida) :

1-1- Quelques rappels généraux :

L'infection à VIH est une infection chronique évoluant sans traitement vers le stade Sida, qui est un état de déficit immunitaire chronique. Le VIH appartient à la sous-famille des lentivirus [11,12]. Ces virus sont définis par leur mode de réplication qui passe par une étape de rétrotranscription de leur matériel génétique constitué de deux molécules d'ARN en ADN.

Cette étape est indispensable à la multiplication du virus, et est possible grâce à une enzyme présente dans le virus : la transcriptase inverse ou «reverse transcriptase».

Cette enzyme permet au virus de s'insérer dans le noyau de certaines cellules, transformant celles-ci en véritables usines à virus induisant un cercle vicieux.

IL existe trois (3) catégories de rétrovirus classées selon des critères de pathogénie et de divergences génétiques : oncovirus, lentivirus et spumavirus.

Les oncovirus : sont souvent associés à des leucémies (exemple : le virus de la leucémie T de l'adulte : HTLV) ;

Les spumavirus : sont considérés comme non pathogènes pour l'homme ;

Les lentivirus : provoquent des maladies à évolution lente. Les VIH (1 et 2) sont rattachés à cette catégorie essentiellement pathogène pour l'homme.

Rappels Physiopathologiques : les 8 étapes de la réplication.

1- Fixation du virus sur les récepteurs spécifiques de la membrane des CD4

2- Fusion entre le virus et la cellule hôte : le matériel génétique viral est "injecté " sous forme d'ARN (d'où le nom de Rétrovirus) donc encore illisible par les enzymes de la cellule infectée.

3- La Transcriptase inverse transforme l'ARN en ADN monobrin, donc toujours pas lisible.

4- L'ADN monobrin est doublé afin d'être intégré au matériel génétique de la cellule.

5- Intégration de l'ADN dans le noyau de la cellule grâce à une enzyme: l'INTEGRASE.

6- Activation de la synthèse des protéines virales à l'aide des nutriments et des enzymes cellulaires.

7- Assemblage des protéines virales en enveloppe par les PROTÉASES, et maturation en vue de l'intégration de l'ARN nouvellement formé

8- Bourgeonnement de la membrane cellulaire qui se lyse en laissant échapper les nouveaux virus.

1-1-1- HISTORIQUE DE L'INFECTION A VIH [1, 13]

1952 : Premier cas probable Américain ;

1958 : Premier sérum positif pour VIH à priori aux Etats-Unis ;

1959 : Premier cas rétrospectif européen, un marin Anglais mort en 1959 à

Manchester (Grande Bretagne) a présenté un tableau clinique évocateur de Sida Premier cas d'infection par le VIH identifié chez un Zaïrois (actuelle République Démocratique du Congo)

1978 : Début de l'épidémie de sida aux Etats-Unis selon les enquêtes officielles

1981 : Première définition du sida

1982 : En juin : création de la première association de lutte contre le sida aux Etats-Unis, la «Gaymen health crisis».

1983 : Identification du virus VIH-1,

En septembre 1983 : premiers résultats du test ELISA mis au point par Christine Rouzioux et Françoise Brun-vezinet;

1985 : sérologie VIH;

En Avril 1985 : première conférence internationale sur le sida à Atlanta (Etats-Unis) ;

1986 : Identification du VIH-2

1993 : En janvier : Nouvelle définition du sida aux Etats-Unis : classification CDC d'Atlanta

1999 : VI^{ème} conférence sur les rétrovirus qui se tenait à Chicago (Etats-Unis) a mis l'accent sur l'importance des tests de résistance de routine

2000 : Juillet : XIII^{ème} conférence internationale sur le sida à Durban (Afrique du sud), les laboratoires pharmaceutiques ont annoncé des mesures concrètes afin d'aider les pays pauvres ;

2001 : XII^{ème} CISMA à Ouagadougou (Burkina Faso)

Juillet 2002: XIV^{ème} conférence Internationale sur le SIDA à Barcelone (Espagne)

1-1-2- ÉPIDÉMIOLOGIE:

L'épidémie mondiale de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) a débuté vers les années 70 et au début des années 80. L'épidémie a d'abord touché les populations masculines homosexuelles et bisexuelles de certaines zones urbaines d'Amérique, d'Australie et d'Europe occidentale et aussi les hommes et les femmes à partenaires sexuels multiples des Caraïbes et d'Afrique centrale et orientale.

L'épidémie a ensuite diffusé parmi les usagers de drogues intraveineuses et leurs partenaires sexuels. Actuellement, l'épidémie se propage dans toutes les sociétés et dans tous les pays.

Les données de l'ONU SIDA en fin 2002 illustre bien cette épidémie.

Ainsi en fin 2002, on comptait au niveau des Adultes et des Enfants: 40 millions de personnes porteurs du virus dans le monde, dont 70% en Afrique subsaharienne (qui ne représente pourtant que 10% de la population mondiale) soit 26,6 millions de PVVIH; il y a eu 5 millions de nouvelles infections avec 3,5 millions soit 70% en Afrique subsaharienne; les décès enregistrés étaient de 3 millions des PVVIH, dont 2,4 millions en Afrique Subsaharienne (soit 77% de l'ensemble des décès).

Au niveau des Enfants de moins de 15 ans: 2,5 millions vivaient avec le VIH dans le monde avec 88%(2,2 millions) en Afrique subsaharienne; 500000 enfants sont décédés avec 450000 enfants (90%) en Afrique subsaharienne; et 700000 enfants sont nouvellement infectés dans le monde avec 90%(630000 enfants) en Afrique subsaharienne [14].

Au MALI selon les résultats de l'enquête démographique et de santé du MALI III (EDSM III) publiés en décembre 2001 la prévalence globale du VIH/SIDA est estimée à 1,7% [15].

Cette prévalence est irrégulièrement répartie [15].

Sikasso: 1%, Bamako: 2,5%, Tombouctou: 0,8%, Ségou: 2%, Mopti: 1,4%,

Gao: 0,6%Koulikoro: 1,9%, Kayes: 1,9%.

Les femmes (2%) sont plus infectées que les hommes (1,3%).

Le taux est observé dans la population des deux sexes âgés de 30-34 ans(3,5 %), suivi de ceux de 25-29 ans(2,3%) et 35-39 ans(2,1%) [15].

1-1-3- Valeurs pronostiques : déterminées par l'indice ou score de KARNOFSKY.

Facilement appréciable et productible car reposant sur des critères, il rend compte de l'état général du patient et son degré de dépendance.

Il est exprimé en pourcentage (%); et va de 100% pour un sujet valide et autonome à 10% pour un moribond.

Tableau-I : indice de Karnofsky (au cours de l'infection à VIH)

100 %	Activité normale : pas de symptôme ou de signe évident de maladie
90 %	Mène une activité normale, malgré signes mineurs de la maladie
80 %	Mène une activité normale avec efforts avec signes et symptômes mineurs
70 %	Peut s'occuper de soi, incapable de mener une activité normale ou travail normal
60 %	Besoin d'assistance occasionnelle, mais capable d'entreprendre des activités de base.
50 %	Besoin d'assistance considérable et de soins médicaux fréquents
40 %	Incapacité sévère, nécessite une assistance et des soins médicaux spéciaux
30 %	Incapacité sévère, hospitalisation sans menace vitale requise
20 %	Très malade, hospitalisation nécessaire pour soutien actif, perte totale d'autonomie
10 %	Moribond, progressant rapidement vers la mort

1-1-4- Variants Génétiques :

Les rétrovirus présentent de nombreux variants génétiques. Il existe deux types de VIH : type- 1 et le type -2

1-1-4-1- Type- 1(VIH-1) : Est formé de trois (3) groupes : M (major), O (outlier), et N (New).

+ Le groupe M [16]: comprend dix (10) sous-types allant de A à J.

* Le sous-type A : a été décrit en Ouganda, au Ghana, au Rwanda, au zaïre (actuelle RDC). Il est répandu en Inde, en Thaïlande et au Kenya , au Mali ;

* Le sous-type B : très répandu en Europe, aux Etats-Unis et dans plusieurs pays du tiers monde : Gabon, Haïti, au Japon, Inde, Bangladesh, Birmanie, Malaisie, Thaïlande et en Chine ;

* Le sous-type C : il a été décrit chez des patients éthiopiens, sa présence a été également signalée en Afrique du sud, en Inde, au Brésil, en Ouganda et au Mali ;

* Le sous-type D : il a été décrit au zaïre (actuelle RDC). Il est aussi rencontré au Brésil, en Thaïlande, en Ouganda et au Kenya et au Mali ;

* Le sous-type E : a été décrit au Rwanda, en Thaïlande, en Ouganda, et en Inde ;

* Le sous-type F : décrit chez des patients Camerounais, Roumains, et Brésiliens ;

* Le sous-type G : Il est répandu au Nigeria, au Gabon et au Mali ;

* Le sous-type H : c'est un nouveau type peu étudié ; décrit au Cameroun, et au zaïre ;

* Le sous-type I : décrit récemment ;

* Le sous-type J : retrouvé au zaïre (actuelle RDC) ;

Cependant, il existe des virus recombinant (par exemple recombinaison A/G en Afrique de l'ouest) [17] ;

+ Le Groupe O : Il est constitué de dix(10) souches dont la première a été isolée en 1987 chez une patiente camerounaise asymptomatique âgée de 19 ans dont le profil sérologique au western blot se montrait atypique[18]. Il semble essentiellement rencontrer en Afrique centrale [19]. Des cas ont été rapportés aussi au Gabon et au Nigeria [18].

Il existe également au Mali [20].

+Le Groupe N (New) : Récemment isolé au Cameroun [21].

1-1-4-2- Le type -2 (VIH -2) : Il a été isolé en 1986 chez des patients originaires de l'Afrique de l'ouest atteints de sida mais séronégatifs pour le VIH-1 mais aussi en Angola et au Mozambique[22].

Il est de cinq (5) sous-types allant de A à E.

- Le sous-type A : a été décrit au Sénégal, au Mali, au Cap-vert, au Ghana, en Gambie, en Guinée Bissau et présent aussi en Inde ;
- Le sous-type B : retrouvé au Ghana, en Cote d'ivoire ;
- Le sous-type C : une seule souche a été identifiée au Liberia ;
- le sous-type D : a été isolé au Liberia ;
- Le sous-type E : probablement d'origine Sierra léonaise.

NB : Il faut noter que cette grande diversité des rétrovirus humains est un obstacle certain à la mise au point de vaccins.

Par ailleurs, elle peut poser des problèmes de non reconnaissance d'une infection dans certains tests sérologiques ce qui complique les politiques de dépistage dans les pays à faibles moyens financiers.

1-1-5- Transmission : Il existe trois (3) voies de transmission.

1-1-5-1- La voie sexuelle :

- La transmission hétérosexuelle : est le mode le plus dominant en Afrique, aux Caraïbes et dans de nombreux pays en voie de développement.
- La transmission homosexuelle : est mentionnée pour mémoire car l'homosexualité est peu commune en Afrique noire car ce type de comportement est un tabou [23].

La contamination au cours des rapports sexuels se fait par les micro-traumatismes qui ont lieu pendant l'acte sexuel. Les rapports multiples augmentent ce risque infectant mais un seul rapport peut suffire. Il faut noter que les rapports sexuels anaux sont plus dangereux que les rapports vaginaux. Le risque d'exposition sexuelle au VIH est de 0,05 à 0,15 % pour le rapport vaginal réceptif non protégé et de 0,5 à 3% pour le rapport anal réceptif non protégé [24].

1-1-5-2 -Voie sanguine : constitue le deuxième mode de transmission en Afrique.

Elle se fait essentiellement au cours des transfusions.

* Les autres moyens sont : les matériels souillés des toxicomanes, les scarifications, les tatouages, les circoncisions, les excisions, les piqûres et blessures accidentelles par un matériel contaminé surtout chez le personnel de santé.

1-1-5-3 -Voie materno-fœtale : le passage du virus transplacentaire (de la mère à l'enfant) dit vertical est la voie de contamination la plus reconnue.

Accessoirement, on peut citer : l'accouchement à la faveur des micro-traumatismes engendrés par la traversée du fœtus dans la filière Pelvienne et l'allaitement.

1-1-6- Le Diagnostic: repose sur la mise en évidence :

- de façon indirecte dans le sérum d'anticorps anti-VIH (test ELISA, immunofluorescence indirecte, western blot) ;
- ou de façon directe du virus ou d'un de ses antigènes.

1-1-6-1 -Le diagnostic indirect : comporte des tests de dépistage et des tests de confirmation.

* **Les tests de dépistage** : permettent la détection des anticorps anti-VIH. Celle-ci repose sur la réalisation et la visualisation d'une réaction antigène-anticorps (Ac sériques du sujet infecté et des Ag viraux produits en laboratoire).

La méthode de référence est le test ELISA.

- **ELISA** (Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay) : est utilisé pour le dépistage des anticorps. Elle est utilisée en première intention, rapide et simple à mettre en œuvre et permet l'analyse des grandes séries d'échantillons.

Elle est sensible mais peut manquer de spécificité (risque de fausse Positivité). Ainsi tout résultat positif en Elisa doit être confirmé par le Western blot.

Selon les Ag utilisés et les particularités techniques, on distingue des tests ELISA, de première, de deuxième, de troisième, et quatrième génération.

Les tests de 1^{ère} et de 2^e génération ne mettent en évidence que des Ac de la classe de IgG.

Ceux de la 3^e génération, qui constituent la majorité des tests utilisés actuellement en routine, détectent les Ig M et les IgG. Les tests dits de 4^e génération, apparus en 1998 permettent la détection combinée de la protéine p24 du VIH-1 et des Ac anti-VIH -1

et anti-VIH -2 [25]. Ceci raccourci la fenêtre de séro-négativité de cinq (5) jours.

- **Les Tests dits «rapide»** : font appel à une agglutination ou une adsorption du complexe sur une membrane puis une coloration visible à l'œil nu. Ils sont facilement réalisables sans appareillage sophistiqué mais sont moins sensibles notamment lors de la séroconversion, en comparaison avec les tests standard de 3^e génération

***Tests de confirmation :**

- **Le Western blot** : est la technique de référence.

C'est un test de confirmation très spécifique permettant d'identifier les différentes protéines structurales ou non du VIH par électrophorèse avant d'être transférées sur une membrane de nitrocellulose. Ce test est considéré comme positif s'il y a présence d'Ac dirigés contre une protéine interne du virus. Cependant son interprétation demande une bonne expérience et les réactifs coûtent chers.

- **Les Autres techniques** : sont peu utilisées en pratique courante.

Ce sont : RIPA (Radio Imuno Precipitation Assay) ; Immuno-marquage fluorescent de surface ; Immuno-capture cellulaire en plaque de microtitration ; le dosage de l'Antigenémie p24 entre autres [25].

1-1-6-2- Le Diagnostic direct :

- + Détection de l'Ag p24 : est essentiellement indiquée aujourd'hui chez le nouveau-né de mère séropositive pour le VIH-1 et lors d'une suspicion de primo-infection ;
- + Isolement du VIH en culture de cellules : ceci se fait sur des cellules mononuclées sanguines ou du plasma du sujet infecté grâce à l'adjonction de cellules mononuclées de donneurs sains qui servent de support pour la multiplication virale ;
- + Détection des nucléiques viraux ;
- + Technique d'hybridation amplifiée sans amplification génique.

1-1-6-3- Le diagnostic de l'infection à VIH au MALI

Algorithmes de Diagnostic utilisés au laboratoire au MALI [26]

Tableau-II : Algorithme de dépistage du VIH utilise au laboratoire

Niveau de diagnostic		Nombre de tests	Tests pratiques
Périphérique	CCDV	2+1	- 2 tests rapides (détermine et oraquick) sur goutte de sang - Un troisième test (HemaStrip) en cas de discordance
	Centre de santé de référence	2+1	- 2 tests rapide sur sérum (par exemple Immunocomb II et Génie II); - Un troisième (par exemple double check) en cas de discordance.
Intermédiaire	Hôpitaux régionaux	2+1	- ELISA, et 2 tests rapides (par exemple Immunocomb II et Génie II).
Central	INRSP CNAM CNTS HPG HGT Dépistage	2+1	- 1 ELISA, et 2 tests rapides (par exemple Immunocomb II et Génie II) ou - 2 ELISA puis un autre ELISA en cas de discordance.
	Confirmation	1	Un seul test est pratique: Western blot ou Inno-LIA
	Paticnts sous ARV	Indéterminé	CD4, Ag P24, ADN (PCR), Charge virale...

1-2- DÉFINITION ET CLASSIFICATION :

De multiples définitions de l'infection à VIH /SIDA ont été proposées depuis 1982, dont le but est de regrouper les caractéristiques communes rencontrées chez les patients. En 1982, l'infection à VIH/SIDA est définie comme une maladie évoquant une atteinte de l'immunité cellulaire. Aux Etats-Unis, le 1^{er} janvier 1993, une nouvelle définition et classification du Sida sont appliquées [1] : trois (3) nouveaux critères cliniques et un (1) critère biologique ont été ajoutés ce sont :

- Tuberculose pulmonaire,
- Pneumopathies bactériennes récurrentes,
- Le cancer invasif du col,
- Nombre de lymphocytes CD4 < 200 cellules /mm³,

alors qu'en France et en Europe seuls les critères cliniques ont été retenus dans la définition du sida [1]. Cette classification divise l'infection à VIH en trois (3) catégories (A, B et C) qui sont également subdivisées en trois (3) sous-catégories (1, 2 et 3) en fonction du taux de CD4 [tableau III]. En plus l'OMS a proposé une classification en stades cliniques et biologiques de l'infection à VIH en fonction du tau de CD4 [tableau-IV] [27]. En zone intertropicale, l'OMS définit le sida à partir de la classification de Bangui élaborée en 1985 [27] [tableau V]. Selon cette classification le diagnostic de sida est évoqué en présence de deux (2) signes majeurs et d'un (1) signe mineur en plus de la positivité de la sérologie et en l'absence d'autres causes d'immunodépression (cancer, malnutrition sévère, autres étiologies).

Tableau-III : Classification de l'infection à VIH pour les adultes et adolescents
CDC/OMS

	Catégories		
	A	B	C
Nombre de lymphocytes	Patients asymptomatiques ou primo-infection ou lymphadénopathies persistantes généralisées	symptomatiques sans critères de A ou de C	sida
CD4 (/µl)			
≥500	A 1	B 1	C 1
200 à 499	A2	B 2	C 2
< 200	A3	B 3	C 3

Aux Etats-Unis, le sida est l'entrée dans une des catégories : A3 ou B3 ou C alors qu'en France et en Europe seule la catégorie C est véritablement le stade sida.

Tableau-IV : Classification en stades cliniques et biologiques proposée par L'OMS. [27]

Lymphocytes Totaux et ou	CD4 (cellules/mm ³)	Stades cliniques			
		1	2	3	4
< 2000/mm ³	>500	1 A	2 A	3 A	4 A
1000 à 2000	200 à 500	1 B	2 B	3 B	4 B
< 1000/mm ³	<200	1 C	2 C	3 C	4 C

Tableau V: Définition du sida en milieu tropical [27]

Adultes	Enfants
Signes - perte de poids >10% en 1 mois Majeurs : - diarrhée chronique >1 mois - fièvre prolongée >1 mois	- fièvre récidivante >1 mois - candidose buccale récidivante - infection pulmonaire récidivante
Signes - toux chronique >1 mois Mineurs : - lymphadénopathie généralisée - infection herpétique - fatigue permanente - sueurs nocturnes - candidose buccale ou vaginale - herpès génital récurrent - cancer du col agressif à HPV	- diarrhée chronique >1 mois - perte de poids, retard de croissance - lymphadénopathie généralisée - toux chronique >1 mois - tuberculose extra-pulmonaire - pneumocystose pulmonaire - infection maternelle à VIH confirmée

NB : Cette classification intervient en l'absence d'autres causes d'immunodépression à savoir : les cancers ; les malnutritions sévères et autres étiologies.

Classification CDC d'ATLANTA 1993

Catégorie A :

Un ou plusieurs des critères listés ci-dessous chez un adulte ou un adolescent infecté par le VIH, s'il n'existe aucun des critères des catégories B et C

- infection à VIH asymptomatique ;
- lymphadénopathie persistante généralisée ;
- primo-infection symptomatique.

Catégorie B:

- Angiome bacillaire;
- Candidose oropharyngée;
- Candidose vaginale persistante fréquente ou qui répond mal au traitement ;
- Dysplasie du col (modérée ou grave), carcinome in situ ;
- Syndrome constitutionnel : fièvre $>38,5^{\circ}\text{C}$ ou diarrhée >1 mois;
- Leucoplasie chevelue de la langue ;
- Zona récurrent ou envahissant plus d'un dermatome
- Purpura thrombocytopénique idiopathique ;
- Salpingite, en particulier lors des complications par des abcès tubo-ovariens ;
- Neuropathie périphérique.

Catégorie C:

- Candidose bronchique trachéale ou pulmonaire ;
- Candidose œsophagienne ;
- Cancer invasif du col* ;
- Coccidioidomycose disséminée ou extra-pulmonaire ;
- Cryptococcose extra-pulmonaire ;
- cryptosporidiose intestinale supérieure à 1 mois
- Infection à CMV (autre que foie rate ou ganglion) ;
- Rétinite à CMV (avec altération de la vision) ;
- Encéphalopathie due au VIH ;
- Infection herpétique, ulcères chroniques supérieures à 1 mois, ou infection bronchique, Pulmonaire ou œsophagienne ;
- histoplasmosse disséminée ou extra-pulmonaire ;
- isosporidiose intestinale chronique de plus de 1 mois ;
- sarcome de kaposi ;
- lymphome immuno-blastique ;

- lymphome de Burkitt ;
- lymphome cérébral primaire ;
- infection à mycobacterium avium ou kansasii disséminée ou extra-pulmonaire ;
- infection à mycobacterium tuberculosis, quel que soit le site : pulmonaire* ou extra-pulmonaire;
- infection à mycobactérie identifiée ou non disséminée ou extra-pulmonaire ;
- pneumonie à pneumocystis carinii ;
- pneumopathie bactérienne récurrente*
- leuco-encéphalopathie multifocale progressive ;
- septicémie à salmonelle non typhi récurrente ;
- toxoplasmose cérébrale ;
- syndrome cachectique du au VIH.

NB : * = Nouvelles pathologies ajoutées en 1993

La Classification clinique proposée par L'OMS : L'OMS, en 1993 a proposé la classification clinique du VIH en quatre stades :

Stade clinique 1 :

1. Patient asymptomatique
2. Adénopathie persistante généralisée

Degré d'activité 1 : patients asymptomatique activité normale

Stade clinique 2 :

3. Perte de poids inférieure à 10 % du poids corporel
4. Manifestations cutané-muqueuses mineures (dermites séborrhéiques, prurigo, atteinte fongique des ongles, ulcérations buccales récurrentes, cheilite angulaire)
5. Zona au cours des cinq dernières années
6. Infections récidivantes des voies respiratoires supérieures

Et / ou degré d'activité 2 : Patient symptomatique activité normale

Stade clinique 3 :

7. Perte de poids supérieure à 10%
8. Diarrhée chronique inexplicée pendant plus de 1 mois
9. Fièvre prolongée inexplicée (intermittente ou constante) pendant plus de 1 mois
10. Candidose buccale (muguet)
11. Leucoplasie chevelue buccale
12. Tuberculose pulmonaire dans l'année précédente
13. Infections bactériennes sévères (pneumopathie, pyomyosite, par exemple)

Et/ ou degré d'activité 3 : patient alité moins de la moitié de la journée pendant le dernier mois

Stade clinique 4 :

- 14.Syndrome cachectisant du VIH, selon la définition des CDC
 - 15.Pneumopathie à *Pneumocystis carinii*
 - 16.Toxoplasmose cérébrale
 - 17.Cryptosporidiose, accompagnée de diarrhée pendant plus de 1mois
 - 18.Cryptococcose extra-pulmonaire
 - 19.Cytomégalovirose(CMV) touchant un autre organe que le foie, la rate ou les ganglions lymphatiques
 - 20 .Herpès cutanéomuqueux pendant plus de 1mois ou viscéral quelle qu'en soit la durée
 - 21.Leuco-encéphalopathie multifocale progressive
 - 22.Toute mycose endémique généralisée(histoplasmosse, coccidioidomycose, par exemple)
 - 23.Candidose de l'œsophage, de la trachée, des bronches ou des poumons
 - 24.Mycobactériose atypique, généralisée
 - 25.Septicémie à salmonelles non typiques
 - 26.Tuberculose extra-pulmonaire
 - 27.Lymphome
 - 28.Sarcome de Kaposi(SK)
 - 29.Encéphalopathie à VIH, selon la définition des CDC
- Et/ ou degré 4** : patient alité plus de la moitié de la journée pendant le dernier mois

2- Traitement Antiretroviral :

2-1- Prévention :

2-1-1- Primaire : Il s'agit de la prévention par l'éducation. L'utilisation des préservatifs lors des rapports sexuels. L'utilisation de matériels stériles et des seringues à usage unique : matéro-chirurgicaux seringues pour toxicomane...

La transfusion du sang bien testé séronégatif à VIH.

La protection du personnel de santé par le port de gants, de masques des surblouses et des vêtements barrières.

L'utilisation des antirétroviraux dans le cadre de la transmission materno-fœtale du VIH ou faire une contraception ou une interruption volontaire de la grossesse chez les femmes infectées par le VIH.

2-1-2- Secondaire : Est axée sur l'hygiène de vie et les possibilités diagnostiques et thérapeutiques des infections opportunistes les plus fréquentes.

La prophylaxie par le cotrimoxazole semble pouvoir être largement recommandée, encore qu'une évaluation de la tolérance et de l'impact sur les pathologies cibles (rareté de la Pneumocystose prévalence variable de la toxoplasmose, fréquence des infections communautaires) soit nécessaire.

La vaccination : le développement de vaccin efficace contre le VIH se heurte à des nombreux obstacles liés à la pathogénie si particulière de ces rétrovirus mais aussi aux inconnues qui subsistent encore.

Concernant le contrôle de l'infection par le système immunitaire de l'hôte, il apparaît que peu de firmes pharmaceutiques sont engagées dans la quête d'un vaccin anti-VIH. Des progrès substantiels ont été accomplis, notamment avec les virus recombinants de type canaryopox et avec la mise en œuvre du prime-boost.

D'autres modèles de candidats-vaccin anti-VIH, notamment les constructions lipopeptidiques et l'ADN nu sont à l'étude.

2-2- Traitement proprement dit :

2-2-1- Définition des ARV :

Les ARV sont des médicaments virostatiques empêchant la réplication du virus de l'immunodéficience humaine (VIH1 et VIH2) en diminuant la charge virale et en augmentant le taux de lymphocytes T CD4.

2-2-2 Historique:

En Mars 1987: La zidovudine (Rétrovir[®], AZT), devient le premier ARV anti-VIH à obtenir une AMM en France en même temps qu'aux Etats-Unis.

Juin 1990: VI^{ème} conférence internationale sur le sida à San Francisco (Etats-Unis): les chercheurs s'interrogent sur l'opportunité d'associer plusieurs molécules à l'AZT comme la DDI et la DDC.

Juin 1992: autorisation de la DDI; disponible depuis plus d'un an en protocole compassionnel.

Avril 1993: résultats décevants de l'essai concorde: une prescription précoce d'AZT chez les patients asymptomatiques ne présente pas d'avantage par rapport à une prescription différée.

Juin 1995: les Inhibiteurs de protéase, le saquinavir et l'Indinavir bénéficient d'un programme d'accès compassionnel.

Septembre 1995: la bithérapie (AZT+DDI ou AZT+DDC) serait plus efficace qu'une monothérapie pour ralentir l'évolution.

Janvier 1996: présentation à Washington de résultats nouveaux et spectaculaires chez les patients traités par l'association d'un inhibiteur de protéase et d'autres ARV.

Mai 1996: D4T reçoit une AMM en Europe.

Juillet 1996: X^{ème} conférence internationale sur le sida à Vancouver (Canada). L'efficacité des trithérapies est confirmée.

Août 1996: 3TC, Ritonavir (Norvir) reçoivent une AMM en Europe.

Octobre 1996: l'Indinavir (Crixivan) et le saquinavir (Invirase) reçoivent une AMM en Europe.

Janvier 1998 : le Nelfinavir reçoit une AMM en Europe.

Novembre 1998 : la Nevirapine reçoit une AMM en Europe.

Mai 1999 : ATU nominative de l'adénofovir (dipivoxil) en France.

Septembre 1999 : ATU cohorte de l'Amprénavir.

Juillet 2000 : Les laboratoires pharmaceutiques ont annoncé des mesures concrètes afin d'aider les pays pauvres lors de la XIII^{ème} conférence internationale sur le sida à Durban (Afrique du sud)

2-2-3- Les Objectifs du traitement ARV : sont

Prolongation et meilleure qualité de vie ;

Réduction de la charge virale au stade de l'indéteçtabilité aussi longtemps que possible ;

Reconstitution tant qualitative que quantitative du système immunitaire ;

Réduire la transmission du VIH .

2-2-4- Les Moyens Thérapeutiques :

L'arsenal thérapeutique antirétroviral comporte trois classes : les inhibiteurs de la reverse transcriptase, les inhibiteurs de la protéase et les inhibiteurs de la fusion agissant à différents niveaux de la réplication virale.

a- Les Inhibiteurs de la transcriptase reverse (TR) :

La transcriptase reverse ou inverse : est une enzyme permettant la synthèse d'ADN complémentaire à partir de l'ARN viral et agissant au début du cycle de réplication rétrovirale avant l'intégration à l'ARN de la cellule hôte.

Cette classe est constituée:

***des inhibiteurs nucléosidiques (INUC) de la TR:**

Ils agissent après avoir subi une triple phosphorylation dans la cellule infectée en bloquant la réplication due à la TR en entrant en compétition avec les nucléosidiques.

Leur intégration dans l'ADN en cours de formation interrompt la réplication en empêchant l'incorporation de nouvelles bases et en bloquant l'élongation de la chaîne d'ADN proviral.

Seuls dérivés triphosphorylés par la cellule. Leur biodisponibilité est en général bonne, ils sont peu fixés aux protéines plasmatiques et éliminés dans les urines sous forme inchangée, sauf l'AZT et l'abacavir (abc) qui sont en partie glucurono-conjugués

Les mutations de la RT conférant une résistance aux analogues nucléosidiques sont mieux décrites pour chacun des INRT.

Certaines résistances confèrent une résistance croisée à tous les analogues avec à l'extrême une résistance à tous les analogues disponibles (mutation q151M, insertion 69). Le plus souvent, les mutations de résistance décrites sont caractéristiques de chaque INRT permettant des alternatives thérapeutiques au sein de cette classe

Zidovudine(AZT): Retrovir

Analogue nucleosidique de la thymidine, l'AZT est le premier INRT ayant obtenu une AMM en 1987

Laboratoire: Glaxo Wellcome

Présentation: gelules: 100 et 250 mg; comprimé: 300 mg; solution buvable: 100mg/10ml; perfusion: 200 mg/ml

Posologie: adulte: 600 mg en deux prises par jour;

Enfant de plus de 3 mois: 5 mg/kg en 4 prises par jour

Interaction: l'utilisation concomitante des produits myélotoxiques est déconseillée;

Le probénicide diminue l'excrétion rénale de l'AZT et augmente sa demi-vie plasmatique en diminuant la glycuco-conjugaison;

D'autres médicaments peuvent interférer en théorie avec le métabolisme de l'AZT: aspirine, codéine, morphine, indométacine, naproxène, oxazépam, lorazépam, Phénytoïne, dapsone, cimétidine, clofibrate;

Le paracétamol peut être utilisé sans risque accru de toxicité car il n'interfère pas avec le métabolisme de l'AZT

Métabolisme et Elimination: l'AZT est métabolisé au niveau du foie et éliminé par le rein,

demie vie intracellulaire: 3-4 heures

demie vie plasmatique: 1-2 heures

Effets secondaires: hématologiques(anémie, leuconotropenie), myalgies, céphalées, insomnie, nausées, vomissements, hépatomégalie, stéatose hépatique, hyperpigmentation de la peau et surtout des ongles (en rayures), acidose lactique.

Contre-indications: * hypersensibilité connue au produit,

* Taux d'hémoglobine inférieur à 7,5 g/dl, et polynucléaires neutrophiles inférieurs à 750/mm³

Concentration dans le LCR: 50-60

Passage placentaire: 85 %

Didanosine (DDI): Videx

AMM :1992

Laboratoire: Bristol- Myers- Squibb

Présentation: Comprimés de 15, 50, 100, 150, 200, 250, et 400 mg;

Gélules de 250, et 400 mg;

Poudre pour solution buvable 2 a 4 g/flacon

Posologie: en une prise par jour

- Adulte: poids supérieur ou égal à 60 kg: 400 mg par jour
Poids inférieur à 60 kg: 250 mg par jour
- Enfant supérieur à 30 mois: 10 mg/kg par jour

Interaction: Les aliments diminuent de plus de 50% avec l'acidité gastrique l'absorption de la ddi d'ou sa prise 1heure avant ou 2 heures après le repas;

Prendre ddi au moins 1 heure avant l'Indinavir ou l'Amprenavir et 2,5 heures avant le ritonavir;

Association contre-indiquée avec les médicaments pancréatotoxiques;

Association déconseillée ou à éviter : Tétracycline ou fluoroquinolones, Ganciclovir

Association avec précaution d'emploi : kétoconazole, itraconazole, dapsone au moins deux heures avant la prise de DDI, Ethambutol; isoniazide; les azolés.

L'association DDI - D4T est toxique.

Métabolisme et Elimination: la ddi est métabolisée au niveau hépatique et éliminée par le rein
 demie vie intracellulaire: 25-40 heures
 demie vie plasmatique: 1,6 heure

Effets secondaires: pancréatite, neuropathies périphériques, altération de la fonction hépatique, hépatomégalie, stéatose hépatique, troubles digestifs(ballonnement et crampes abdominales, diarrhée modérée), acidose lactique, hyperuricémie, xérostomie.

Contre-indications: grossesse(n'utiliser qu'en dernier recours), allaitement, hypersensibilité,

Concentration dans le LCR: 20-21 %

Passage placentaire: 50 %

Lamiyudine (3 TC): Epivir

Cette molécule est active sur l'hépatite B

AMM :1996

Laboratoire: Glaxo Wellcome

Présentation: comprimé de 150 mg, solution buvable: 10 mg/ml

Posologie:

- adulte: 150 mg, deux fois par jour
- enfant plus de 3 mois: 4mg/kg en 2 prises

Interaction: pas de contrainte avec la prise d'aliments;

Eviter l'association 3TC et DDC;

Association avec précaution d'emploi : cimétidine, ranitidine, triméthoprime, cotrimoxazole,

Métabolisme et Elimination: le 3 TC est métabolisé au niveau du foie et éliminé par le rein.

L'absorption digestive est de 80-86 %.

demie vie intracellulaire: 12 heures

demie vie plasmatique : 3-6 heures

Effets secondaires: asthénie, nausée, et une élévation des transaminases, peu fréquents et peu sévères,

Rares; mais pancréatite et neuropathies périphériques; réactivation d'une hépatite B chronique à l'arrêt, hyperlactatémie artérielle, acidose lactique avec défaillance multiviscérale pouvant aboutir au décès

Contre-indications: hypersensibilité; à éviter au premier trimestre de la grossesse et pendant l'allaitement.

Concentration LCR: 12 %

Passage placentaire: 100 %

Stavudine (D4T): Zerit

AMM : 1996

Laboratoire: Bristol- Myers- Squibb

Présentation: Gélules de 15, 20, 30, 40 mg

Posologie:

- adulte: poids inférieur a 60 kg: 30 mg, deux fois par jour
 poids supérieur ou égal a 60 kg: 40 mg, deux fois par jour
- enfant: inférieur a 30 kg: 2mg/kg en 2 prises
 supérieur ou égal a 30 kg = posologie adulte.

Interaction:

Pas d'interférence avec les prises alimentaires

ne doit pas être associée à l'AZT, en raison d'une compétition pour la phosphorylation intracellulaire;

Association avec précaution d'emploi : Amphotéricine B; cotrimoxazole; clofazimine; isoniazide; dapsonne, kétoconazole, pentamidine, métronidazole; rifamycine; vincristine; sulfadiazine.

Métabolisme et Elimination: la D4T est métabolisée au niveau du foie et éliminée par le rein. L'absorption est de 86 %

demie vie intracellulaire: 3,5 heures

demie vie plasmatique: 1,5 heure

Effets secondaires: neuropathies périphériques, augmentation des transaminases, pancréatite, acidose lactique, hépatomégalie, stéatose.

Contre-indications: hypersensibilité, grossesse, allaitement, neuropathie périphérique.

Concentration LCR: 40 %

Passage placentaire: 80 %

Zalcitabine (DDC): Hivid

Laboratoire: Hoffman-La Roche

Présentation: comprimé de 0,750, 0,375 mg

Posologie: 0,750 mg toutes les 8 heures

Interaction: sans interaction avec les aliments

Les médicaments qui potentialisent le risque de neuropathie périphérique doivent être évités en association avec la ddc: d4t, dapsonne, foscarnet et les aminosides qui interfèrent avec la clairance rénale de la ddc doivent être utilisés avec prudence.

Il faut interrompre la ddc en cas de traitement par la pentamidine parentérale en raison du risque accru de pancréatite et ne pas l'associer pour la même raison avec la ddi

Métabolisme et Elimination: la ddc est métabolisée au niveau du foie et éliminée par le rein.

L'absorption digestive est de 80-85 %

demie vie intracellulaire: 3 heures

demie vie plasmatique: 1,2 heures

Effets secondaires: neuropathie périphérique, ulcération buccale et oesophagienne, augmentation des transaminases, hépatomégalie, stéatose hépatique, pancréatite, dysphagie, troubles gastro-intestinaux, cardiomyopathie, insuffisance cardiaque

Contre-indications: hypersensibilité, neuropathie périphérique

Concentration LCR: 20 %

Passage placentaire: 40 %

Abacavir(ABC): Ziagen

AMM: en 1999

Laboratoire: Glaxo-Wellcome

Présentation: comprimé de 300 mg; solution buvable 20 mg/ml

Posologie: adulte: 300 mg, deux fois par jour

Interaction: les aliments sont sans interaction avec l'abacavir

Les interactions médicamenteuses sont faibles.

Métabolisme et Elimination : il est métabolisé au niveau du foie et éliminé par le rein

demie vie intracellulaire: 12 heures

demie vie plasmatique: 1-2 heures

Effets secondaires: risque d'intolérance cutanée avec rash, lésions muqueuses et d'intolérance systémique avec fièvre, céphalées, diarrhée, myalgie cytolysé hépatique, pancytopénie

Contre-indications: hypersensibilité, allaitement, insuffisance hépatique, éviter si grossesse, insuffisance rénale.

Concentration LCR: 40 %

Emtricitabine (FTC) Emtriva [60]

AMM: 2004

Laboratoire : Triangle pharmaceuticals, now, Gilead

Présentation : Gélules de 200mg, Solution buvable de 10mg/ml

Posologie : adulte : 200mg, 1fois par jour

Effets secondaires : rares, mais les plus connus sont les céphalées, les nausées, et les douleurs abdominales

Tenofovir (TDF):Viread [60]

Est le premier analogue nucléotidique mis sur le marché en 2002 dans le traitement de l'infection à VIH . Il s'agit d'un analogue monophosphoryle de l'adenine.

Laboratoire: Gilead

Présentation: comprimé de 240 mg

Posologie: adulte: 300 mg en une seule prise par jour

Interaction: alimentaire: pris avec le repas, la biodisponibilité est de 40 %; pris a jeun, elle est de 25 %.

Les interactions médicamenteuses sont négligeables hormis l'augmentation des concentrations intracellulaires de la ddI nécessitant une surveillance particulière quand les deux médicaments sont associés

Métabolisme et Elimination: le tenofovir ne subit pas de métabolisme hépatique, son élimination est rénale

demie vie intracellulaire: 50 heures

demie vie plasmatique: 16-18 heures

*Effets secondaires: sont peu fréquents : hypophosphoremies, tubulopathie(syndrome de Fanconi)

Les Associations d'ARV

Combivir (AZT 300 mg + 3TC 150 mg) en comprimé;

Trizivir (AZT 300 mg + 3TC 150 mg + ABC 300 mg) en comprimé

Triomune (D4T + 3TC + NVP)

*des inhibiteurs non nucléotidiques (INNUC) de la TR: Ce sont des puissants inhibiteurs très sélectifs de la TR. Ils sont inactifs sur le VIH-2. Ils inhibent la TR de façon non compétitive, en se liant directement sur le site catalytique de l'enzyme. Ils ne nécessitent pas de modification chimique pour être actifs donc pas d'étape de phosphorylation préalable.

Les deux molécules qui ont une AMM, la névirapine et l'Efavirenz ont pour principale caractéristique d'avoir une demi-vie d'élimination prolongée (>40heures), ils sont éliminés par les cytochromes hépatiques. ILS ont des propriétés inductrices enzymatiques.

Ces composés : névirapine, Efavirenz, delavirdine, entraînent in vitro et chez les patients traités non contrôlés virologiquement, la sélection très rapide de mutants résistants ce qui limite l'utilisation. La barrière génétique de la résistance aux INNRT est relativement faible, signifiant que les mutations conférant la résistance à une molécule sont acquises assez facilement si persiste une réplication virale; d'autre part, la résistance croisée entre les différentes molécules de cette famille est forte.

Ainsi, la mutation K103N ainsi que les mutations 106, 190 confèrent une résistance de haut niveau à l'ensemble de la classe thérapeutique.

La résistance Y181C confère une résistance à la névirapine et à la delavirdine. [1]

Les INNRT, sont métabolisés au niveau du foie par le cytochrome et éliminés par le rein. Ils ne sont pas actifs sur le VIH-2. cette classe regroupe trois molécules.

Névirapine (NVP) : VIRAMUNE

AMM: 1998

Laboratoire: Boehringer- Ingelheim

Présentation: comprimé de 200 mg.

Posologie: 1 comprimé par jour pendant 14 jours puis 1 comprimé deux fois par jour

Interaction: pas d'interaction avec les aliments

Interactions médicamenteuses: confère interaction des ARV

Métabolisme et Elimination: elle est métabolisée au niveau du foie par le cytochrome p et éliminée à 80 % par le rein. L'absorption digestive est supérieure à 90 %.

demi vie intracellulaire:

demi vie plasmatique: 40 heures

Effets secondaires: rashs cutanés: Steven Johnson (3 premières semaines), fièvre, nausées, vomissements, céphalées, hépatite.

Contre-indications: hypersensibilité, insuffisance hépatique ou rénale, allaitement.

Concentration LCR: 40 %

Passage placentaire: important 100 %

Efavirenz : Stocrin, Sustiva

AMM: 1999

Laboratoire: Bristol-Myers-Squibb

Présentation: Gélules de 50, 100, 200 mg

Posologie: 3 gélules en prise unique par jour le soir au coucher

Interaction: pas d'interaction avec les aliments.(confère interaction des ARV)

Métabolisme et Elimination: métabolisé au niveau du foie par le cytochrome p et éliminé à 80 % par le rein. L'absorption digestive est supérieure ou égale à 50-60 %.

demi vie intracellulaire:

demie vie plasmatique: 55 heures

Effets secondaires: troubles neuropsychiques (vertiges, insomnies, troubles du sommeil, céphalées troubles de la concentration), risque d'intolérance cutanée avec rash, hépatotoxicité

Contre-indications: hypersensibilité, affection hépatique sévère, grossesse, allaitement.

Concentration LCR: 1 %

Passage placentaire: oui

Delavirdine: Rescriptor

Laboratoire: Park Davis

Présentation: comprimé de 100 mg.

Posologie: 4 comprimés par jour

Interaction: sans interaction avec les aliments

Prendre 1 heure avant ou après DDI ou un antiacide

Métabolisme et Elimination: métabolisée au niveau hépatique par le cytochrome p et éliminée à 80 % par le rein.

L'absorption digestive est supérieure ou égale à 50 %

demie vie intracellulaire:

demie vie plasmatique: 5 heures

Effets secondaires: éruption cutanée, prurit, fièvre, céphalées, anorexie, nausées, vomissements, diarrhée, augmentation des transaminases.

Contre-indications: hypersensibilité, grossesse, allaitement.

Concentration LCR: 20 %

b- Les Inhibiteurs de la protéase (IP):

La protéase : est une enzyme nécessaire au clivage des précurseurs polypeptidiques viraux pour la production des protéines virales. Elle agit en avant du cycle.

Les Inhibiteurs de protéase (IP) : conduisent à la production de virions immatures non infectieux et donc à l'interruption du cycle viral en inhibant la phase post-traductionnelle de la réplication virale. Ils sont actifs sur les cellules infectées de façon chronique contrairement aux inhibiteurs de la TR.

La demi-vie des IP est courte (2-9 heures). L'élimination est intestinale (ce qui explique une faible biodisponibilité pour certains) et hépatique par les cytochromes p - 45 03A (cyp3A), pour lesquels ils ont une affinité, ce qui leur confère des propriétés inhibitrices.

Les IP ainsi que les INNRT, ont des caractéristiques pharmacocinétiques complexes, en particulier une non linéarité qui explique que l'augmentation des concentrations plasmatiques n'est pas proportionnelle à l'augmentation posologique.

On estime que l'équilibre est en général atteint au bout de 15 jours de traitement.

Les IP ainsi que les INNRT, étant éliminés par le foie leur concentration sont peu modifiés en cas d'insuffisance rénale.

Tous les IP sont métabolisés au niveau du foie par le cytochrome p 450 et éliminés par la bile . Nous traiterons les interactions médicamenteuses de façon globale

→ Les interactions INN-IP: sont la conséquence du caractère inducteur des INN, qui diminuent les concentrations et donc de l'efficacité des IP associés.

→ Les IP sont contre-indiqués avec: cisapiride; astémizole; primozide; terfenadine (retirée du marché en France) compte tenu du risque de torsades de pointe et avec tous les dérivés de l'ergot de seigle (risque d'ergotisme).

→ Eviter l'association des IP aux statines métabolisées par le **cyp3A4** (simvastatine, atorvastatine, cerivatine), compte tenu du risque de rhabdomyolyse.

Par contre l'association avec la pravastatine, non métabolisée par le **cyp3A4** est possible.

→ L'effet inducteur de certains IP diminue les concentrations:

- ☐ D'ethinyl-oestradiol pouvant diminuer l'efficacité de la contraception orale;
- ☐ De méthadone avec risque de survenue de syndrome de manque; un suivi thérapeutique adapté est conseillé;
- ☐ La Rifampicine est contre-indiquée avec les IP (car l'association d'IP avec des médicaments inducteurs ou inhibiteurs puissants peut conduire à des modifications de concentration et d'exposition rendant l'IP inefficace ou maltolérée);
- ☐ L'association IP avec la rifabutine ou les antiépileptiques justifient un suivi thérapeutique;
- ☐ **Les antifongiques et macrolides qui ont propriétés inhibitrices du cyp3A, conduisant à une augmentation des concentrations des IP associés , justifiant un suivi thérapeutique.**

La résistance aux IP est là encore le résultat de l'accumulation de plusieurs mutations.

Chez la plupart des virus résistants, on observe d'abord l'émergence des mutations dites «primaires» ou majeures, suivies de l'accumulation de mutations «secondaires» et les mutations dites «compensatrices». On observe une large résistance croisée entre les inhibiteurs de protéase [29,30].

Les virus ayant développé une résistance au nelfinavir, caractérisée le plus souvent par la sélection d'une mutation D30N, semblent demeurer sensibles à la plupart des autres IP. A l'inverse, la majorité des virus ayant développé des résistances multiples à l'Indinavir, au ritonavir, au saquinavir et au nelfinavir semblent garder une bonne sensibilité à l'amprénavir, un nouvel antiprotéase dont la principale indication semble devoir être les situations d'échappement à plusieurs lignes d'antiprotéase[30].

Indinavir(IND): Crixivan

AMM : 1996

Laboratoire: MerckPrésentation: Gélules de 200, 400 mgPosologie: 2 gelules, trois fois par jourInteraction: aliments diminuent l'absorption de l'Indinavir donc a prendre 1 heure avant ou 2 heure après les repasL'absorption: est de 65 %demie vie plasmatique: 2 heuresEffets secondaires: - intolérance clinique avec nausées, vomissements, diarrhées, fatigue, céphalées, vision floue, sécheresse et réaction cutanée;

- hématurie et lithiase urinaire (surtout si hydratation insuffisante);
- hyperbilirubinémie et cytolysé hépatique;
- anémie hémolytique rare;
- dyslipidémie et intolérance glucidique.

Contre-indications: hypersensibilité, grossesse, allaitement, insuffisance hépatique sévère(TP<50 %)Concentration LCR: 15 %Passage placentaire: nulle**Saquinavir(SQV): Invirase, Fortovase**

AMM: 1996

Laboratoire: Hoffman- La RochePrésentation: Gélules à 200 mg (Invirase), Capsules a 200 mg(Fortovase)Posologie: Invirase: 600 mg toutes les 8 heures au cours d'un repas ou 2 heures après
Fortovase: 1200 mg(6 capsules), trois fois par jourL'absorption: est de 4-12 %demie vie plasmatique: 2 heures,Effets secondaires:

- troubles digestifs: nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales
- diabète, lipodystrophie, augmentation des transaminases(ALAT)

Contre-indications:

- hypersensibilité, grossesse(sauf nécessité absolue), allaitement;
- insuffisance hépatique sévère (Fortovase);
- éviter l'association aux médicaments hépatotoxiques.

Concentration LCR: 10 %Passage placentaire: nulle**Ritonavir (RTV): Norvir**

AMM:1996

Laboratoire: AbottPrésentation: capsule a 100 mg, solution buvable 600 mg/7,5 ml,
suspension orale a 100 mg/1,25ml (solution alcoolique)
conservation 30 jour a la température < 25⁰Posologie: 600 mg, deux fois par jour a atteindre progressivement en 15 jours si possible au cours du repasL'absorption: est de 80 %

demie vie plasmatique: 5 heures

Effets secondaires: nausées, vomissements, douleurs abdominale, anorexie, agueusie, neuropathies périphériques, érythème, lipodystrophie, augmentation des transaminases, lipide augmente, diabète.

Contre-indications: hypersensibilité, grossesse, insuffisance hépatique sévère.

Concentration dans le LCR: minime

Passage placentaire: nulle

Nelfinavir (NFV): Viracept

AMM:1998

Laboratoire: Hofmann-La Roche

Présentation: Capsule, comprimé a 250 mg; solution buvable a 50 mg/ml

Posologie: 750 mg(3 comprimés), trois fois par jour a prendre au cours des repas qui augmentent de deux a trois fois l'absorption.

Cette absorption: est de 82 %

demie vie plasmatique: 5 heures

Effets secondaires: - troubles digestifs (diarrhée, nausées, vomissements, flatulence);

- rash cutané rare;

- cytolysé hépatique, dyslipidémies, intolérance glucidique.

Contre-indications: hypersensibilité, arythmie cardiaque, grossesse, allaitement.

Concentration LCR: 20 %

Passage placentaire: nulle

Amprenavir: Agenerase

Laboratoire: Glaxo-Wellcome

Présentation: capsule molle a 150 mg, solution buvable a 15 mg/ml

Posologie: adulte: 1200 mg(8 capsules),deux fois par jour au cours ou en dehors du repas

L'absorption est de 40 %

demie vie plasmatique: 9 heures

Effets secondaires: troubles gastro-intestinaux, rashes cutanés, paresthésies buccales, céphalées, augmentation des ALAT, et des triglycérides, diabète, hématome chez les hémophiles

Contre-indications: hypersensibilité, arythmie cardiaque, grossesse, allaitement

Concentration dans le LCR: moins de 1 %

Passage placentaire: nulle

Lopinavir/Ritonavir(LPV/r) : Kaletra

Laboratoire: Abo tt

Présentation: Gélules à 133 mg de Lopinavir + 33 mg de Ritonavir

Posologie: 800 mg de Lopinavir(+ 200mg de Ritonavir) en deux prises

La biodisponibilité du Lopinavir seul est basse 25 %

Effets secondaires

- troubles digestifs(diarrhée, nausées, vomissements, douleurs abdominales)

- hypercholestérolémie, hypertriglyceridemie,les dyslipidémies semblent plus fréquentes et plus sévères lors de l'utilisation du Lopinavir qu'avec les autres IP.

Atazanavir (Reyataz) [60]

AMM: 2004

Laboratoire: Bristol-Meyers SQUIB

Présentation: gélules de 150 mg et 200 mg

Posologie: 300mg 1fois par jour associé à 100mg de Ritonavir, 1fois par jour, avec de la nourriture

Effets secondaires: - augmentation fréquente de la bilirubine

- diarrhée, vomissements, douleurs abdominales
- bloc auriculo-ventriculaire
- céphalées

c- Les Inhibiteurs de fusion: On distingue plusieurs mécanismes possibles d'inhibition de l'entrée du VIH dans l'organisme.

- l'inhibition de la liaison au récepteur CD4
- les inhibiteurs des récepteurs aux chimiokines: antagonistes de CXCR4 ou antagonistes de CCR5;
- les inhibiteurs de fusion VIH/membrane cellulaire-hôte

Enfuvirtide (Fuzeon, T-20) [60]

AMM : 2004

Laboratoire : HOFFMAN-LA ROCHE

Présentation : préparation injectable de 90 mg /ml.

Posologie : Adulte et Enfant >16ans : la dose sélectionnée est de 90 mg deux fois par jour en injection sous-cutanée. Garde une activité sur les virus résistants aux autres antiviraux

Effets secondaires : surtout locaux , avec des réactions cutanées au site d'injection.

Tableau VI: paramètres pharmacocinétiques des ARV ayant une AMM [28].

	Biodisponibilité (%)	Tmax (h)	Fixation protéique	Élimination	T 1/2 (h)
Zidovudine	60(S)	1	20	20% rein 80% conjugaison	1-1,5(3-5 intracellulaire)
Lamivudine	80(S)	1	<5	80% rein	2-3(10-15 intracellulaire)
Stavudine	80(S)	1	<5	80% rein	1-1,5(3-5 intracellulaire)
Didanosine	40(A)	1	<5	50% rein	1-2(15-20 intracellulaire)
Zalcitabine	90(S)	1	<5	80% rein	1,5-2,5(4-8 intracellulaire)
Abacavir	75(S)	1		<5% rein + enzyme hépatique	0,8-1,5(3 intracellulaire)
Tenofovir	40(R)	2-3	<10	80% rein	14(30 intracellulaire)
Névirapine	90(S)	4	60	<15% rein + CYP	30
Efavirenz	50(R)	2-5	99.5	<1% rein + CYP	50
Indinavir	60(A)	1	60	10% rein + CYP3A	1.5-2
Nelfinavir	60- 80(R)	3	98	<5%rein + CYP3A+ CYP2C19	5-7
Ritonavir	70(R)	3	99	<5% rein + CYP3A	3-5
Saquinavir	4-10(R)	1-2	97	<5% rein + CYP3A	5
Lopinavir/r	-(R)	5	99	<5% rein + CYP3A	-
Amprénavir	30-90(S)	2	90	<5% rein + CYP3A	7-12

S: repas sans effet cliniquement significatif; R: le repas augmente la biodisponibilité; A: à jeun (le repas diminue la biodisponibilité)

d-Les Molécules antirétroviraux en développement:**Les IN:**

- le DAPD (Amdoxovir), analogue nucléosidique de la guanine active sur les souches résistantes à l'AZT, au 3TC, au D4T;

Les INN:

- Capravirisine: active sur les souches résistantes aux autres molécules de la même classe;
- Emivirine (MKC442 ou Coartimon[®]): activité similaire aux autres INN;

Les IP:

- Tipranavir: actif in vitro sur des souches résistant aux autres IP. Les effets secondaires seraient principalement digestifs.
- BMS 232 632: profil de résistance différent des autres IP
- Le TMC-114

Les Autres molécules:

- Les Inhibiteurs de fusion:
- +Le T-1249, est un inhibiteur de fusion un peu différent du T-20, il garde une bonne efficacité sur les virus résistants au T-20;
- Les inhibiteurs des co-récepteurs du VIH: le SCH-C inhibiteur de CCR5 est administré per os et a démontré une efficacité antivirale chez

2-2-4- Les Indications du Traitement Antiretroviral***Les Recommandations de l'OMS[61]:*****Les Adultes et les Adolescents :**

► Dans le cadre des programmes de traitements antiretroviraux en situation de ressources limitées, l'OMS recommande de débiter chez l'adolescent et l'adulte, si leur contamination par le VIH a été confirmée et s'ils entrent dans l'un des cas suivants :

a- Stade clinique avancé :

- maladie à VIH de stade IV OMS, quelque soit le nombre de CD4
- maladie à VIH de stade III OMS, avec un nombre de lymphocytes CD4 < 350 cellules/mm³ pour la prise de décision

b- Maladie à VIH stade I ou II OMS avec un nombre de lymphocytes CD4 < 200 /mm³.

► Les Schémas thérapeutiques de première intention de l'OMS recommandés chez l'adulte et l'adolescent

Stavudine ou Zidovudine	+	Lamivudine	+	Nevirapine Efavirenz
-------------------------------	---	------------	---	-------------------------

► Autres possibilités pour le traitement de première intention y compris le traitement des Infections des VIH-2 et VIH-1 de groupe O selon OMS :

Stavudine Ou Zidovudine	+	Lamivudine	+	Lopinavir /r Saquinavir/r Indinavir/r Nelfinavir
-------------------------------	---	------------	---	---

► Schémas thérapeutiques de deuxième intention recommandés par l'OMS chez l'adulte et l'adolescent en cas d'échec des schémas de première intention

En cas d'échec à :

D4T ou AZT + 3TC + NVP ou EFV

→

Passer à :

TDF ou ABC + DDI + LPV/r ou SQV/r

Les Femmes en âge de procréer ou enceinte : le schéma thérapeutique de première intention recommandé par l'OMS est : **(D4T ou AZT) + 3TC + NVP**

L'EFV est à éviter en cas de grossesse car tératogène . Quand une contraception efficace peut être garantie le schéma thérapeutique ARV peut comporter l'EFV comme INNRT.

Le Nourrisson et l'Enfant :

- Les associations d'ARV recommandées par l'OMS en première intention

Schémas thérapeutiques de première intention	Remarques
D4T ou AZT	Choix de l'INNRT
+ 3TC	Si age <3 ans ou perte de poids <10kg, NVP
+ NVP ou EFV	Si age >3 ans ou poids >10 kg, NVP ou EFV

- Traitements ARV recommandés par l'OMS en cas d'échec des schémas de première intention

Schémas thérapeutiques de première intention	Schémas de deuxième intention
D4T ou AZT	ABC
+ 3TC	+ DDI
+ NVP ou EFV	+ LPV/r ou NFV ou SQV/r si poids >ou égal à 25 kg

2-2-5- Les Éléments de surveillance:

La surveillance est un temps important du traitement ARV. Elle est clinique et biologique. Après l'inclusion dans le cadre de l'IMAARV, le suivi se fait comme suit:

- A un mois (M1): on fait un interrogatoire minutieux, un examen physique complet et un examen biologique comportant: NFS, Glycémie, Créatininémie, transaminases;
- A deux mois (M2): idem M1;
- A six mois (M6): M2 + CD4;
- Puis tous les six mois (M12, M18...) =M6.

En dehors de ses examens complémentaires, d'autres bilans seront demandés en fonction de l'état clinique du patient.

Cette surveillance permet d'évaluer l'observance, la tolérance et l'efficacité du traitement.

2-2-6- Les Échecs thérapeutiques: [28]

L'échec thérapeutique regroupe des situations très diverses, selon qu'il s'agit d'un échec clinique dans le cadre d'une infection évolutive, d'un échec immunologique avec persistance d'un déficit immunitaire ou d'un échec virologique résultant d'une réplication virale persistante sous traitement.

- **L'échec clinique** se caractérise par la survenue de manifestations cliniques, témoin de la progression de la maladie (symptômes liés au VIH, nouvelle infection opportuniste ou rechute d'une infection préexistante, survenue de tumeurs). Habituellement, ce stade d'échec clinique s'accompagne d'un échec biologique avec des lymphocytes T CD4 effondrés et une charge virale élevée.
- **L'échec immunologique** est défini par l'absence d'ascension des lymphocytes T CD4 malgré un traitement antirétroviral efficace depuis au moins six (6) mois. Ceci se voit plus volontiers chez des patients ayant initialement un taux de CD4 bas. Cet échec peut s'accompagner d'un succès virologique (charge virale indécélable) ou d'un échec virologique [31].
- **L'échec virologique** constitue la situation la plus fréquente. En règle générale, il résulte d'une inhibition sub-optimale de la réplication virale, conséquence d'une puissance insuffisante du traitement. Celle-ci peut être due:
 - à une concentration plasmatique ou intracellulaire insuffisante de(s) molécule(s) ARV, résultant soit d'un défaut d'observance, soit de posologies inadaptées, soit d'interactions médicamenteuses;
 - au développement de mutations de résistance vis-à-vis d'une ou plusieurs molécules d'ARV.
 Ainsi, dans l'échec d'un premier traitement, la cause initiale d'un échappement thérapeutique est d'avantage d'ordre pharmacologique; secondairement, la poursuite d'une réplication virale active sous traitement conduit à la sélection de virus mutés résistants aux ARV, d'autant plus importante que la réplication virale est intense et prolongée. Ce délai de sélection de virus résistants varie selon les familles de molécules, il est rapide avec les INN et le 3TC.

3- LES ANTIRETROVIRAUX AU MALI

3-1- Politique Gouvernementale de la prise en charge des PVVIH

L'analyse de la situation effectuée en 1999 sur l'épidémie du VIH/SIDA dans le cadre de l'élaboration du plan stratégique de lutte contre le SIDA 2001-2005, a permis d'estimer à au moins 130000 le nombre de PVVIH au MALI.

Cette même analyse a permis également d'estimer à environ 33000 le nombre d'orphelins du SIDA.

Il est apparu que la prise en charge des personnes infectées et affectées par le VIH a été largement défavorisée par rapport aux autres volets de lutte notamment la prophylaxie. En effet, très peu de partenaires ont accepté de financer ce volet.

Il n'existait pas non plus un financement ou un mécanisme de financement approprié mis en place par l'état à cet effet.

Toutes ces remarques ont été confirmées par les résultats des travaux de l'atelier organisé par le département de la santé en collaboration avec l'ONUSIDA à Bamako, les 28, 29, et 30 juin 2000 sur la problématique de la prise en charge des PVVIH au MALI.

Cependant, cette situation a connu une évolution très rapide du fait de:

- l'avènement des ARV qui a permis de réduire de façon significative la morbidité et la mortalité et constitue un espoir certain dans la prise en charge des PVVIH/SIDA,
- la prise en charge est reconnue comme une partie intégrante de la prévention,
- des initiatives d'accès aux ARV ont été menées avec des résultats satisfaisants dans certains pays Africains,
- le SIDA est aujourd'hui considéré par le système des Nations-Unies comme un problème de sécurité et de développement,
- les chefs des Etats et des gouvernements Africains en général et de la CDEAO en particulier se sont engagés lors de plusieurs réunions à faire face à l'épidémie du VIH/SIDA,
- il existe des possibilités d'avoir les ARV à des coûts inférieurs à 90% par rapport aux prix appliqués dans les pays du Nord grâce à la volonté des laboratoires pharmaceutiques de rendre les prix des ARV concurrentiels
- l'engagement personnel du chef de l'état du MALI dans les activités de lutte contre le SIDA et la volonté politique de son gouvernement se sont traduits par la mise en place d'une ligne budgétaire pour les activités de prise en charge des malades pour l'année 2001.

Toutes ces considérations ont conduit le MALI à s'engager résolument dans une initiative d'accès aux ARV (IMAARV).

L'IMAARV est un outil de mise en œuvre de la politique nationale de prise en charge des PVVIH exécutée dans le cadre du plan stratégique du PNLIS 2001-2005 adopté par le gouvernement. Elle renforce les activités de la commission de prise en charge médicale, psychologique et transmission mère-enfant dont elle constitue une des composantes.

Les objectifs assignés à l'IMAARV sont:

- 1-Améliorer la qualité de vie des PVVIH;
- 2-Améliorer la prise en charge thérapeutique des PVVIH (adultes et enfants) et proposer des traitements prophylactiques (dans le cadre de la prévention de la transmission du VIH de la mère à l'enfant et des accidents d'exposition au sang) en rendant accessibles les antirétroviraux (ARV).

Les stratégies de l'IMAARV:

a- Satisfaire les conditions préalables à l'utilisation des ARV:

- assurer le diagnostic virologique du VIH, en effet au Mali, les huit (8) régions et le district de Bamako disposent de laboratoire et de personnes aptes à faire le diagnostic du VIH. En outre, le dépistage volontaire anonyme et gratuit est réalisé au CESAC à Bamako. Deux autres centres de dépistage anonyme sont programmés à Mopti et Sikasso,
- assurer la faisabilité de l'évaluation des lymphocytes CD4 et de la charge virale, qui n'est disponible au Mali. La numération des CD4 est assurée par le laboratoire du point G par cytométrie de flux de même, il est envisagé la mise en place d'un second appareil à l'INRSP (disponible à nos jours),
- renforcer la prise en charge des infections et des cancers opportunistes.

La prophylaxie par le cotrimoxazole pour la prévention des infections opportunistes sera entreprise dans le cadre de la politique nationale de prise en charge,

- renforcer la prise en charge psychosociale,
- identifier les centres devant assurer la prescription des ARV pour la prise en charge des PVVIH.

Il existe trois (3) sites de prescriptions au Mali:

L'hôpital du point G: service de médecine interne et des maladies infectieuses;

L'hôpital Gabriel Touré: les services de gastro-entérologie, de pédiatrie et gynéco-obstétrique;

Et le CESAC.

- renforcer l'engagement du gouvernement du Mali;
- assurer la disponibilité des industries pharmaceutiques à collaborer avec l'IMAARV;

- assurer la formation du personnel médical, du personnel de laboratoire, des travailleurs sociaux et des pharmaciens;
- mettre en place un système de gestion des médicaments antiretroviraux.
- b- Améliorer les capacités de traitement et de suivi biologique;
- c- Assurer la bonne gestion des médicaments ARV et des réactifs par la mise en place d'un comité de gestion des médicaments et des réactifs de suivi biologique;
- d- Assurer une gestion rigoureuse des malades à traiter et un respect des protocoles thérapeutiques par la mise en place d'un comité médical technique, d'un comité technique pour les aspects sociaux et d'un comité d'éligibilité et de suivi;
- e- Assurer la pérennité de l'IMAARV;
- f- développer la recherche opérationnelle pour améliorer l'IMAARV;
- g- évaluer périodiquement l'IMAARV.

3-2- Les Schémas Thérapeutiques Homologués par l'IMAARV

a-Les Antiretroviraux disponibles au Mali

→ Listes des ARV pour les Adultes

N°	Classes	Désignations DCI	Nom de spécialités	Dosages Présentations	Formes	Abbreviations	Générique
1		Lamivudine	Epivir	150 mg, Comp Boite/60 comp		3TC	Lamivir
2		Didanosine	Videx	50 mg, Comp Boite/60 comp		DDI	
3		Didanosine	Videx	100 mg, Comp Boite/60 comp		DDI	
4		Didanosine	Videx	200 mg, Comp Boite/60 comp		DDI	
5		Zidovudine	Retrovir	300 mg, Comp Boite/60 comp		ZDV ou AZT	Aviroz
6		Stavudine	Zérit	30 mg, Gélules Boite/60 gélules		D4T	Stavir
7		Stavudine	Zérit	40 mg, Gélules Boite/60 gélules		D4T	Stavir
8		Lamivudine + Zidovudine	Combivir	150 mg + 300 mg Comp Boite/60 comp		AZT/3TC	Duovir
9	INNTI	Efavirenz	Stocrin	200 mg, Gélules Boite/90 gélules		EFV	
10		Nevirapine	Viramune	200 mg, Comp Boite/90 comp		NVP	Nevipam
11		Indinavir	Crixivan	400 mg, Gélules Boite/180 gélules		IDV	

→ Liste des ARV pour les enfants

N°	Classes	Désignations DCI	Nom de spécialités	Dosages Formes Présentations	Abréviation
1	INTI	Lamivudine	Epivir	10 mg/ml solution Flaçon/240 ml	3TC
2		Didanosine	Videx	50 mg, Comp Boite/60 comp	DDI
3		Didanosine	Videx	100 mg, Comp Boite/60 comp	DDI
4		Didanosine	Videx	200 mg, Comp Boite/60 comp	DDI
5		Didanosine	Videx	4 gramme	DDI
6		Zidovudine	Aviroz	100 mg/10 ml solution Flaçon/200 ml	ZDV ou AZT
7		Stavudine	Zérit	1 mg/ml poudre pour suspension Flaçon/200 mg	D4T
8	INNTI	Névirapine	Viramune	50 mg/5 ml Solution Flaçon/240 ml	NVP
9	IP	Nelfinavir	Viracept	500 mg/g poudre pour suspension Boite/144 g	NFV

b - Le Traitement de première ligne chez l'adulte et l'adolescent

AZT + 3TC + EFZ

AZT + 3TC + NVP

D4T + 3TC + EFZ

D4T + 3TC + NVP

Chez la femmes enceinte : Traitement prophylactique pour la prévention de la transmission de la mère à l'enfant.

Les critères d'initiation du traitement antiretroviral chez la mère : Deux situations sont à distinguer

- si l'évolution de l'infection à VIH chez la mère nécessite la mise en place d'un traitement antiretroviral, pour elle-même (stade clinique C, CD4 < 350/mm³ ou charge virale/Ag P24

élevée), la prise en charge sera celle du traitement de l'adulte ou de l'adolescent, avec une surveillance particulière de la grossesse

- Si la femme est asymptomatique, avec $CD4 > 350/mm^3$ et la charge virale ou Ag P24 basse, il y a lieu de proposer un traitement de la mère et de l'enfant à visée prophylactique pour la prévention de la transmission materno-fœtale

Chez le nouveau-né : au moins deux stratégies thérapeutiques existent

- Traitement par la Zidovudine(AZT) sirop : 2mg/kg toutes les 8 heures à débiter 6 à 12 heures après la naissance et à poursuivre pendant 1 semaine(6 semaines si la mère n'a pas reçu d'ARV pendant le travail, à confirmer)
- Traitement par la névirapine(NVP) sirop : 1 dose orale de 2mg/kg au cours des 72 premières heures de vie

c- Traitement de deuxième ligne en cas d'échec thérapeutique alternative possible chez l'adulte et l'adolescent

AZT + 3TC + RTV-IDV

AZT + DDI + RTV-IDV

3TC + D4T + RTV-IDV

ABC + DDI + LPV-RTV

ABC + DDI + SQV-RTV

ABC + DDI + RTV-IDV

d- Le Traitement recommandé chez l'enfant selon l'IMMARV

- Traitement ARV de premier choix :

AZT + 3TC + NVP

AZT + DDI + NVP

D4T + 3TC + NVP

- Traitement de deuxième choix :

AZT + 3TC

AZT + DDI

D4T + 3TC

} + Viracept ou Kaletra

Notre Etude

1 – Cadre et Lieu d'étude :

Notre étude a eu lieu à l'Hôpital National du Point G, dans les services de Médecine Interne et des Maladies Infectieuses qui constituent un des trois (3) sites de prescription des ARV dans le cadre de l'IMAARV à Bamako.

L'Hôpital du Point G est un hôpital de 3^e niveau de la pyramide sanitaire du Mali. Il regroupe en son sein plusieurs services repartis entre les spécialités suivantes : Laboratoire d'analyse, Chirurgie (chirurgie générale, l'urologie), Gynécologie - obstétrique, Anesthésie-reanimation, Médecine interne, Hémato-oncologie, Maladies Infectieuses, Pneumo-phtisiologie, Cardiologie, Néphrologie, Neurologie, Psychiatrie, Radiologie et Imagerie médicale, et la pharmacie.

2- Malades :

2-1- Population d'étude :

Notre étude a concerné les patients VIH positif hospitalisés ou suivis en ambulatoire dans les services de médecine interne et des maladies infectieuses remplissant les critères d'inclusion.

2-2- Critères d'inclusion: Il s'agit des patients HIV positifs

- Recevant un traitement ARV dans le cadre de l'IMAARV;
- Sous ARV hospitalisés ou suivis en ambulatoire dans les services de médecine interne et des maladies infectieuses.

2-3- Critères de non inclusion : il s'agit de

- Patients non éligibles à l'initiative;
- Patients sous ARV non suivi dans le site du point G

3- Méthodologie :

3-1- Type d'étude :

Il s'agissait d'une étude d'observation rétrospective et prospective, ayant porté sur le suivi clinico-biologique des patients VIH positifs bénéficiant de traitement ARV.

3-2- Période d'étude :

L'étude avait été menée de **novembre 2001 à octobre 2003 soit une période de 24 mois.**

3-3- Déroulement de l'étude :

Les variables enregistrées comportaient quatre chapitres :

a. Les Données socio-démographiques : comportant l'âge le sexe, la profession et la résidence.

b. Un examen clinique : comportant un interrogatoire et un examen physique ;

L'interrogatoire était axé sur les motifs de consultations, les antécédents liés à l'infection à VIH et les ARV pris antérieurement,

L'examen physique appréciait l'état général du malade et sa dépendance, le poids et tous les appareils (peau et phanères, digestif, spléno-ganglionnaire, respiratoire, l'œil, ostéoarticulaire, ORL, urogénital et neurologique)

c. Les Examens Complémentaires :

Au décours de l'examen clinique un bilan complémentaire était demandé comportant un dosage du taux de lymphocytes T CD4, une NFS, des Transaminases (ALAT), une Glycémie, une Créatininémie, une Radiographie thorax de face et une IDR à la tuberculine

En dehors de ce bilan d'autres examens complémentaires étaient demandés en fonction de l'examen clinique : les Crachats à la recherche des BAAR, une lipasémie, une cholestérolémie, les triglycérides, et l'échographie abdominale...

d. Le suivi du traitement ARV était un temps important car ce traitement ARV expose à de nombreuses difficultés: risques d'émergence de résistances, d'effets indésirables fréquents et d'intensité variable [32,33].

Il se faisait tous les 6 mois, et comportait un examen clinique et biologique

+ Cliniquement:

A l'interrogatoire, on évaluait :

- L'observance thérapeutique, qui se définit comme étant le degré de concordance entre le comportement d'un individu (en terme de prise médicamenteuse, de suivi de régime ou de changements de style de vie) et les prescriptions ou recommandations médicales. [34]
- La tolérance, en recherche l'apparition d'effets indésirables au cours du traitement en laissant le patient exprimé ses plaintes et difficultés
- L'efficacité par l'amélioration des signes fonctionnels

L'examen physique portait sur tous les appareils (peau, œil, ORL, cœur, poumons, digestif, rate, ostéoarticulaire, ganglions, urogénital, système nerveux). Ici l'efficacité du traitement était évaluée sur :

- la stabilité du poids chez les sujets asymptomatiques;

- une reprise de poids;
- + Biologiquement: on évaluait

La tolérance du traitement en demandant la NFS, les Transaminases, la créatinine et la glycémie

L'efficacité du traitement était jugée par :

- Une remontée progressive des lymphocytes T CD4;
- La diminution de la charge virale après un mois de traitement, et devenir «indécelable» en pratique moins de 400 copies/ml entre le troisième mois et, au plus tard, le sixième mois de traitement.

3.4- Variables Étudiées: sont nombreux et variés

Variables qualitatives:

sexe; le stade CDC; la profession; l'observance; les effets secondaires; les infections opportunistes; les motifs de consultation; les schémas thérapeutiques.

Variables quantitatives :

Age, le poids, taux de CD4, paramètres biologiques (taux d'hématies, leucocytes, plaquettes, lipasémie ...); perdues de vue, les décès

3.5- Exploitation des données: Les données étaient saisies et analysées sur Épi info 6 version 6.04 dfr. Nous avons utilisé le test de Khi 2 avec un seuil de signification $p < 0,05$.

3.6- Éthiques et Déontologie: Les données recueillies étaient personnelles et confidentielles. Cette confidentialité était primordiale et de rigueur. Les résultats obtenus seront communiqués aux autorités et publiés dans une revue scientifique.

Nos Résultats

A. A L'INCLUSION

I- Résultats Globaux:

Notre étude s'est déroulée de novembre 2001 à octobre 2003, a porté sur 260 patients suivis et traités dans le cadre de l'IMAARV.

Parmi ces 260 patients, 246 étaient naïfs de tout traitement antirétroviral antérieur.

L'âge moyen des patients était de 37±9 ans avec des extrêmes de 20-68 ans.

II- Les Données Socio- Démographiques

Tableau I: Répartition des patients selon le sexe.

Sexe	Fréquence	Pourcentage
Féminin	132	50,8
Masculin	128	49,2
Total	260	100

Le sexe féminin était le plus représenté avec 50,8%. Le sexe ratio était de 1,03 en faveur des femmes

Tableau II: Répartition des patients selon la profession

Profession	Fréquence	Pourcentage
Femme au foyer	84	32,3
Fonctionnaire	50	19,2
Commerçant	47	18,1
Teinturières	24	9,2
Chauffeurs	20	7,7
Agent de santé	12	4,6
Cultivateurs	8	3,1
Hommes en uniforme	8	3,1
Étudiant	7	2,7
Total	260	100

32,2 % des patients étaient des femmes au foyer, 19,2% de fonctionnaires, 9,2% de teinturières, 7,7% de chauffeurs, 4,6 % d'agent de santé et 2,7 % d'étudiant.

Tableau III: Répartition des patients selon la résidence.

Résidence	Fréquence	Pourcentage
District de Bamako	190	73,1
Autres Régions administratives du Mali	66	25,4
Pays Voisins	4	1,5
Total	260	100

73,1 % des patients résidaient dans le District de Bamako, 25,4 % dans les autres Régions administratives du Mali et 1,5 % dans les pays voisins.

Tableau IV: répartition des patients selon l'âge

âge	Fréquence	pourcentage
20-30	63	24
31-40	119	46
41-50	58	22
51-60	14	5
61-70	7	3
Total	260	100

La tranche la plus représentée était de 31- 40, 46% soit 119 patients

III- LES PARAMÈTRES DE SUIVI CLINIQUE:

Tableau V: Répartition des patients selon la notion de traitement ARV antérieur.

Patients	Fréquence	Pourcentage
Naïfs	246	94,6
Non naïfs	14	5,4
Total	260	100

94,6% n'avaient jamais reçus de traitement ARV

Tableau VI: Répartition des patients selon la notion d'existence d'infection opportunistes à l'inclusion.

Infections opportunistes	Fréquence	Pourcentage
Absence	199	76,5
Présence	61	23,5
Total	260	100

23,5% (soit 61/260) des patients avaient une infection opportuniste au moment l'inclusion.

Tableau VII : Répartition selon les motifs de Consultation

Motif de consultation	Fréquence	Pourcentage
Fièvre	132	31,6
Amaigrissement	106	25,3
Troubles digestifs	66	15,8
Neuropathies périphériques	50	12
Toux chronique	34	8,1
Céphalée +vertiges	12	2,9
Polyadénopathie	6	1,4
Conjoint (e) VIH positif (ve)	5	1,2
Paralysie faciale + hémiplégie	5	1,2
Oligo-arthrite	2	0,5
Total	418	100

31,6 % des motifs de consultation étaient de la fièvre et 25,3 % de l'amaigrissement.

Tableau VIII: Répartition des patients porteurs d'Infection Opportunistes et autres Pathologies associées à l'admission.

Type d'infections Opportunistes	Fréquence	Pourcentage
Candidoses orodigestives	11	17,2
Pneumopathie bactérienne	11	17,2
Lésions cutanées de Kaposi	6	9,8
Toxoplasmose cérébrale	6	9,8
Tuberculose ganglionnaire	6	9,8
Hépatite B	4	6,2
Autres Infections*	3	4,7
Tuberculose pulmonaire	3	4,7
Zona	3	4,7
Cryptococcose neuromeningée	2	3,1
Dermatose	2	3,1
Herpès génital	2	3,1
Cirrhose	1	1,6
Diabète	1	1,6
Méningite bactérienne	1	1,6
Rétinite à CMV	1	1,6
Septicémie à salmonelle	1	1,6
Total	64	100

64 types d'infections opportunistes avant l'inclusion : dont 6 cas de Tuberculose ganglionnaire, 3 cas de Tuberculose pulmonaire, 11 cas de Pneumopathies bactériennes, 11 cas de Candidose, 2 cas de Cryptococcose neuromeningée, 1 cas de Méningite bactérienne, 4 cas d'Hépatite B et 1 cas de Cirrhose .

Le seul cas de Rétinite à CMV a été diagnostiqué à l'occasion d'une consultation ophtalmologique.

Tableau IX : Répartition des patients selon leur poids à l'admission

Poids en kg	Fréquence	Pourcentage
20-30	5	2
31-40	25	10
41-50	78	30
51-60	78	30
61-70	44	17
71-80	20	8
81-90	6	2
91-100	4	1
total	260	100

Deux classes de poids étaient les plus représentées: [41-50] et [51-60] avec 30% chacune

Tableau X: Répartition des patients recevant autres traitements que le traitement ARV

Traitement associé	Fréquence	Pourcentage
Présence	227	87,3
Absence	33	12,7
Total	260	100

87,3% des patients avaient un traitement associé.

Les 227 patients ayant eu un traitement associé ont été traités pour test thérapeutique de pneumocystose

Tableau XI: Répartition selon les raisons du traitement associé.

Raisons du traitement associé	Fréquence	Pourcentage
Prophylaxie < 200 cellules/mm ³	220	80
Infections opportunistes	55	20
Total	275	100

80 % des patients avaient un traitement prophylactique à la Pneumocystose et la toxoplasmose.

IV- Les Paramètres de Suivi Biologique

Tableau XII: Répartition selon le type de VIH en cause

Type de VIH	Fréquence	Pourcentage
VIH-1	242	93,1
VIH-2	11	4,2
VIH-1 et-2	7	2,7
Total	260	100

93,1% des patients portaient le VIH-1, 4,2 % le VIH-2 et 2,7 % le VIH-1 et -2.

Tableau XIII : Répartition des patients selon le taux de lymphocytes CD4 à l'admission

Taux de CD4 en cellules/mm ³	Fréquence	Pourcentage
1-100	139	53
101-200	57	22
201-300	37	14,2
301-400	16	6,2
401-500	3	1,2
501-600	1	0,4
601-700	2	1
Sans Information	5	2
Total	260	100

Sans information: patients n'ayant pas eu de comptage du taux de CD4

53% des patients avaient un taux de CD4 entre [1-100 cellules/mm³].

Tableau XIV: Répartition des patients selon le stade de classification CDC d'ATLANTA.

Stade CDC	Fréquence	Pourcentage
A1	1	0,4
A2	18	6,9
A3	38	14,6
B2	14	5,4
B3	59	22,7
C1	1	0,4
C2	18	6,9
C3	106	40,8
Sans Information	5	1,9
Total	260	100

Sans information: patients n'ayant pas eu de comptage du taux de lymphocytes CD4
48,1% des patients étaient au stade C, 28,1% étaient au stade B, 21,9% au stade A et 1,9% n'avaient pas de CD4.

V- Les Schémas Thérapeutiques Proposés

Tableau XV: Répartition selon les schémas thérapeutiques utilisés

ARV	Fréquence	Pourcentage
2INRT + 1INNRT	131	50,4
2INRT + IP	128	49,2
3INRT	1	0,4
Total	260	100

50,4 % sous 2INRT + 1INNRT, 49,2% des patients étaient sous 2INRT + 1IP et 0,4% sous 3 INRT

Tableau XVI : Répartition des schémas thérapeutiques selon les molécules utilisées.

Schéma ARV	Fréquence	Pourcentage
Didanosine + Stavudine + Indinavir	77	29,6
Combivir + Efavirenz	62	23,8
Combivir + Indinavir	36	13,9
Combivir + Nevirapine	26	10
Lamivudine + Stavudine + Efavirenz	14	5,4
Didanosine + Stavudine + Efavirenz	12	4,6
Lamivudine + Stavudine + Indinavir	10	3,8
Didanosine + Stavudine + Nevirapine	8	3,1
Lamivudine + Stavudine + Nevirapine	8	3,1
Lamivudine + Didanosine + Indinavir	3	1,1
Zidovudine + Didanosine + Indinavir	2	0,8
Combivir + Stavudine	1	0,4
Zidovudine + Didanosine + Efavirenz	1	0,4
Total	260	100

Didanosine + Stavudine + Indinavir : 29,6 % et **Combivir + Efavirenz** : 23,8 % étaient les schémas thérapeutiques les plus utilisés

Tableau XVII: Répertoire des Paramètres de suivi à l'inclusion

Paramètres	Inclusion N = 260	
	Moyenne	Ecart-type
Taux moyen de CD4 en Cellules/mm ³	121	115,5
Poids moyen en kg	55	13,3
Age en années	37	9

B- AU TERME DE 6 MOIS DE SUIVI DU TRAITEMENT

Tableau XVIII : répartition des patients s observants au terme des premiers 6 mois de suivi

Observance	Fréquence	pourcentage
Bonne	117	89,3
Mauvaise	14	10,7
Total	131	100

89,3 % des patients étaient observants au terme de 6 mois du traitement.

Tableau XIX: Répartition des patients selon le motif d'inobservance au terme de 6 mois de suivi.

Motifs d'inobservance	Fréquence	Pourcentage
Épuisement financier	12	60
Effets secondaires	4	20
Insuffisance d'information	3	15
Infections opportunistes	1	5
Total	20	100

60 % des motifs d'inobservance étaient liés à un manque de moyen financier.

Tableau XX: Répartition des patients selon la survenue d'effets secondaires au terme 6 mois de traitement

Effets secondaires	Fréquence	Pourcentage
Absence de notification d'effets secondaires	87	66,4
Notification d'effets secondaires	44	33,6
Total	131	100

33,6% des patients avaient notifié un effet secondaire au terme 6 mois de traitement.

Tableau XXI: Répartition des patients selon le type d'effet secondaire au cours des 6 premiers mois de traitement.

Type d'effets secondaires	Fréquence	Pourcentage
Neuropathies périphériques	13	25,5
Troubles Digestifs	12	23,5
Troubles Hématologiques	11	21,6
Toxidémie	5	9,8
Hyperlipasemies biologiques	4	7,8
Neuropsychiatriques	3	5,8
Hépatite à la Névirapine	1	2
Hépatite à la Névirapine Hyperglycémie	1	2
Pancréatite clinique	1	2
Total	51	100

26,5% des effets secondaires étaient des neuropathies périphériques et 22,5 étaient des troubles hématologiques.

Tableau XXII Répartition des patients selon l'avènement d'infections opportunistes au cours des 6 premiers mois de traitement.

Patients	Fréquence	Pourcentage
Pas d'infections opportunistes constatées	105	80
Survenue d'infections opportunistes	26	20
Total	131	100

La survenue d'infections opportunistes était notée chez 20% des patients au cours des 6 premiers mois de traitement.

Tableau XXIII : Répartition des patients selon le type d'infections opportunistes survenu au cours des 6 premiers mois de traitement.

Type d'infections opportunistes	Fréquence	Pourcentage
Pneumopathie bactérienne	10	32,2
Infections bactériennes et parasitaires*	6	19,4
Maladie de Kaposi cutanée	4	13
Tuberculose ganglionnaire	4	13
Herpès génital	2	6,4
Zona cutané thoracique	2	6,4
Candidose orodigestive	1	3,2
Cryptococcose neuro-meningée	1	3,2
Tuberculose pulmonaire	1	3,2
Total	31	100

32,3 % des infections opportunistes au terme de 6 mois de traitement étaient des pneumopathies bactériennes et 19,4 % dus à d'autres infections bactériennes extra pulmonaires.

* : Infections faites de: 2 cas d'otite, 1 cas de sinusite, 2 cas d'infections sexuellement transmissibles (*Trichomonas* + *Gardnerrella vaginalis*, 1 cas de *Pseudomonas*) et 1 cas de pyodermite

Tableau XXIV: Répartition selon le changement de schémas thérapeutiques ARV au cours des 6 premiers mois de traitement

Changement de Molécules ARV	Fréquence	Pourcentage
Non	101	77
Oui	30	23
Total	131	100

Dans 23 % des cas le schéma thérapeutique ARV a été changé au cours des 6 premiers mois de traitement.

Tableau XXV: Répartition selon les raisons du changement de schémas thérapeutiques ARV au terme de 6 mois de traitement

Raisons du changement de molécules ARV	Fréquence	Pourcentage
Effets secondaires	20	59
Rupture de stock	11	32
Échappement thérapeutique	1	3
Grossesse	1	3
Infections opportunistes	1	3
Total	34	100

Dans 59 % des cas le changement du schéma thérapeutique ARV étaient liés à des effets secondaires.

Tableau XXVI : Répartition des patients selon l'évolution au terme des 6 premiers mois de traitement

Patients	Fréquence	Pourcentage
Régulier	131	50,4
Perdu de vue	108	41,5
Décès	21	8,1
Total	260	100

8,1% des patients étaient décédés 41.5% perdus de vue et 50,4% réguliers.

Tableau XXVII: Répartition des patients selon les causes de décès au terme des 6 premiers mois de traitement.

Causes de décès	Fréquence	Pourcentage
Évolution naturelle de la maladie	16	69,6
Infections opportunistes	6	26,1
Échappement thérapeutique	1	4,3
Total	23	100

69,6 % des causes de décès étaient liées à l'évolution naturelle de la maladie.

Tableau-XXVIII : Répartition des paramètres clinico-biologiques de suivi après 6 mois de traitement

Paramètres	Au terme des 6 premiers mois de traitement		Gain par rapport à l'admission
	Moyenne	Ecart-type	Moyen
Taux moyen de CD4 Cellules/mm ³	287	208	+116
Poids moyen en Kg	62	11,4	+7
Taux d'observance en %	89,3	-	-

C- AU TERME DE 12 MOIS DE SUIVI DU TRAITEMENT

Tableau XXIX: Répartition des patients observant au terme de 12 mois de suivi.

Observance	Fréquence	Pourcentage
Bonne	105	93
Mauvaise	8	7
Total	113	100

93% des patients étaient **observants** au terme de 12 mois de traitement.

Tableau XXX: Répartition des patients selon le motif d'inobservance au terme de 12 mois de suivi.

Motifs d'inobservance	Fréquence	Pourcentage
Épuisement financier	6	75
Effet secondaire	1	12,5
Insuffisance d'information	1	12,5
Total	8	100

75 % des motifs d'inobservance étaient liés à un manque de **moyen financier**

Tableau XXXI : Répartition des patients selon la survenue d'effet secondaire au terme de 12 mois de suivi.

Effets secondaires	Fréquence	Pourcentage
Absence de notification d'effets secondaires	100	88,5
Notification d'effets secondaires	13	11,5
Total	113	100

11,5 % des patients avaient notifié des nouveaux effets secondaires au terme de 12 mois de suivi

Tableau XXXII: Répartition des patients selon le type d'effets secondaires au terme de 12 mois de suivi

Type d'effets secondaires	Fréquence	Pourcentage
Neuropathies périphériques	9	47
Troubles Digestifs	3	16
Troubles Neuropsychiatriques	3	16
Troubles Hématologiques	2	11
Syndrome de lipodystrophie clinique	1	5
Toxidémie	1	5
Total	19	100

47 % des effets secondaires étaient des neuropathies périphériques, et 5 % de lipodystrophie clinique au terme de 12 mois de traitement

Tableau XXXIII : Répartition des patients selon la survenue de nouvelles infections opportunistes au terme de 12 mois de traitement.

Infections opportunistes	Fréquence	Pourcentage
Absence de survenue d'infections opportunistes	106	93,8
Survenue d'infections opportunistes	7	6,2
Total	113	100

Nous avons noté la survenue de nouvelles infections opportunistes chez 6,2% de nos patients au terme des 12 premiers mois de traitement.

Tableau XXXIV : Répartition des patients selon le type d'infections opportunistes survenu au terme de 12 mois de traitement.

Type d'infections opportunistes	Fréquence	Pourcentage
Pneumopathies bactériennes	3	43
Zona cutané thoracique	2	29
Candidose orodigestive	1	14
Tuberculose ganglionnaire	1	14
Total	7	100

43% des patients ont présenté une pneumopathie bactérienne 29% un zona cutané thoracique après les 12 premiers mois de traitement

Tableau XXXV: Répartition des patients selon le changement de schémas thérapeutiques ARV au terme de 12 mois de traitement.

Changement de Molécules ARV	Fréquence	Pourcentage
Non	102	90,3
Oui	11	9,7
Total	113	100

Dans 9,7% des cas le traitement ARV a été changé

Tableau XXXVI: Répartition des patients selon les raisons du changement de schémas thérapeutiques ARV au terme de 12 mois de traitement.

Raisons du changement ARV	Fréquence	Pourcentage
Effets secondaires	9	75
Rupture de stock	2	17
Grossesse	1	8
Total	12	100

75 % des raisons du changement ARV étaient liés à des effets secondaires.

Tableau XXXVII: Répartition des patients selon l'évolution au terme de 12 mois de suivi

Patients	Fréquences	Pourcentage
Régulier	113	86
Perdu de vue	13	10
Décès	5	4
Total	131	100

86 % réguliers, 10 % perdus de vue et 4 % des patients étaient décédés après 12 mois de traitement.

Tableau-XXXVIII: répertoire de suivi au terme des 12 premiers mois de traitement

Paramètres	Au terme de 12 mois de traitement		Gain par rapport à l'admission	Gain par rapport à 6 mois
	Moyenne	Ecart-type	Moyenne	Moyenne
Taux moyen de CD4 cellules/mm ³	360	248	+ 239	+ 73
Poids moyen en kg	66	13	+ 11	+ 4
Taux d'observance en %	93	-	-	+3,7

Tableau XXXIX Répartition des patients selon les causes de décès au terme de 12 mois de traitement

Causes de décès	Fréquence	Pourcentage
Échappement thérapeutique	2	40
Cirrhose	1	20
Effets secondaires	1	20
Évolution naturelle de la maladie	1	20
Total	5	100

Deux cas de décès étaient survenus après échappement thérapeutique

D- AU TERME DE 18 MOIS DE SUIVI

Tableau XL: Répartition des patients observants au terme de 18 mois de suivi.

Observance	Fréquence	Pourcentage
Bonne	107	98
Mauvaise	2	2
Total	109	100

98 % des patients étaient restés **observants** au terme de 18 mois de suivi.

Tableau XLI : Répartition des patients selon le motif d'inobservance au terme de 18 mois de traitement

Motifs d'inobservance	Fréquence	Pourcentage
Épuisement financier	1	50
Effet secondaire	1	50
Total	2	100

50% des motifs d'inobservance étaient des **effets secondaires** et 50% un **épuisement financier**

Tableau XLII : Répartition des patients selon la survenue de nouveaux effets secondaires au terme de 18 mois de traitement

Effets secondaires	Fréquence	Pourcentage
Absence de notification d'effets secondaires	103	94,5
Notification d'effets secondaires	6	5,5
Total	109	100

5,5 % des patients avaient notifié de nouveaux **effets secondaires** au terme de 18 mois de traitement

Tableau XLIII: Répartition des patients selon le type d'effets secondaires au terme de 18 mois de traitement

Type d'effets secondaires	Fréquence	Pourcentage
Neuropathies périphériques	4	66,7
Anémies	2	33,3
Total	6	100

Les effets secondaires étaient respectivement **quatre cas de neuropathies périphériques** et **deux cas d'anémie** au terme de 18 mois de traitement

Tableau XLIV: Répartition des patients selon la survenue d'infections opportunistes après 18 mois de traitement.

Infections opportunistes	Fréquence	Pourcentage
Absence de survenue d'infections opportunistes	108	99
Survenue d'infections opportunistes	1	1
Total	109	100

Un cas d'infection opportuniste (Candidose orodigestive) soit 1 % a été signalé au terme de 18 mois de traitement

Tableau XLV : Répartition des patients selon le changement de schémas thérapeutiques ARV au terme de 18 mois de traitement

Changement de Molécules	Fréquence	Pourcentage
Non	105	96,3
Oui	4	3,7
Total	109	100

Dans 3,7 % des cas le schéma thérapeutique **ARV a été changé** au terme de 18 mois.

Tableau XLVI Répartition selon les raisons du changement de schémas thérapeutiques ARV au terme de 18 mois de traitement

Raison changement ARV	Fréquence	Pourcentage
Effets secondaires	3	75
Sur demande du patients pour nombre élevé de médicaments par jour	1	25
Total	4	100

Dans 75 % (3/4) des cas les raisons du changement de schémas thérapeutiques ARV étaient liés aux effets secondaires.

Tableau XLVII: Répartition des patients selon l'évolution au terme de 18 mois de suivi

Patients	Fréquences	Pourcentage
Régulier	109	96
Décès	2	2
Perdu de vue	2	2
Total	113	100

2 % des patients étaient **décédés**, 2 % **perdus de vue** et 98,3% **régulier** après 18 mois de traitement.

Tableau XLVIII : Répartition des patients selon les causes de décès au terme de 18 mois de suivi

Causes de décès	Fréquence	Pourcentage
Échappement thérapeutique	2	100
Total	2	100

Les deux décès étaient dus a un **échappement thérapeutique**.

Tableau XLIX : Répertoire de suivi

Paramètres	Au terme de 18 mois de traitement		Gain par rapport à l'admission	Gain par rapport à 6 mois	Gain par rapport à 12 mois
	Moyenne	Ecart-type	Moyenne	Moyenne	Moyenne
Taux moyen de CD4 cellules/mm ³	255	156	+134	-32	-105
Poids moyen en kg	67	13	+12	+5	+1
Taux d'observance en %	98,2	=	-	+8,9	+5,8

Résultats Analytiques**Tableau-L:** Répartition des patients décédés en fonction du taux de lymphocytes CD4

Taux de CD4	Patients Décédés	
	Fréquence	Pourcentage
< 50 cellules / mm ³	19	68
> 50 cellules / mm ³	9	32
Total	28	100

68 % (soit 19/28 patients) décédés au cours de notre étude avaient moins de 50 cellules/ mm³ de CD4.

Tableau-LI: Répartition des effets secondaires selon le schéma thérapeutique en cours

Schémas thérapeutiques ARV	Effets secondaires			
	Notification d'effets secondaires		Pas de notification d'effets secondaires	
	Fréquence	%	Fréquence	%
2INRT+1INNRT	25	40	40	51
2INRT+1 IP	38	60	39	49
Total	63	100	70	100

P =0,25

Tableau-LI-1: Répartition des molécules ARV selon les Atteintes neuromusculaires selon l'atteinte hépatique selon le syndrome de lipodystrophie

Molécules ARV	Atteintes neuromusculaires Freq	Atteinte hépatique Freq	Syndrome Lipodystrophie Freq
DDI-D4T-IND	14	-	-
DDI-D4T-EFV	1	-	-
CBV-IND	2	-	-
CBV-EFV	1	-	1
3TC-D4T-IND	2	-	-
AZT-DDI-EFV	1	-	-
DDI-D4T-NVP	3	1	-
CBV-DDI	1	-	-
3TC-DDI-IND	1	-	-
Total	26	1	1

Tableau-LI-2: répartition des combinaisons ARV selon les différents effets secondaires répertoriés

Molécules ARV	Troubles Digestifs Freq	Atteintes cutanées Freq	Pancréatite Clinique Freq	Troubles Neuro-Psychiatriques Freq
DDI-D4T-IND	6	-	1	1
DDI-D4T-EFV	2	-	-	2
CBV-IND	2	-	-	1
CBV-EFV	1	-	-	1
CBV-NVP	2	-	-	-
AZT-DDI-IND	2	-	-	-
DDI-D4T-NVP	-	4	-	-
AZT-DDI-NVP	-	1	-	-
COTRIMOXA-ZOLE	-	1	-	-
AZT-DDI-EFV	-	-	-	1
Total	15	6	1	6

Tableau-LI-3: Répartition des combinaisons ARV selon les Atteintes hématologiques, selon l'hyperglycémie, selon l'hyper lipasemie

Molécules ARV	Hyperglycémie	Hyperlipasemie	Troubles Hématologiques
	Fréquence	Fréquence	Fréquence
DDI-D4T-EFV	-	-	1
CBV-IND	1	-	5
CBV-EFV	-	-	1
CBV-NVP	-	-	4
3TC-D4T-IND	-	-	2
3TC-DDI-IND	-	-	1
DDI-D4T-IND	-	2	-
3TC-D4T-EFV	-	1	-
AZT-DDI-EFV	-	1	-
AZT-DDI-IND	-	-	1
Total	1	4	15

Tableau LII: La notification des effets secondaires en fonction de l'observance

Observance	Effets secondaires (ES)			
	Notification d'ES		Pas de notification d'ES	
	Freq	%	Freq	%
Bonne	52	82,5	71	84,5
Mauvaise	11	17,5	13	15,5
Total	63	100	84	100

P = 0,92

Tableau LIII : La survenue d'infections opportunistes en fonction des effets secondaires

Infections opportunistes	Effets secondaires (ES)			
	Notification d'E.S		Pas de notification d'E.S	
	Freq	%	Freq	%
Pas de survenue d'IO	48	76	65	77,4
Survenue d'IO	15	24	19	22,6
Total	63	100	84	100

P = 0,97

Commentaires et Discussions

COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS

Nous avons mené une étude d'observation rétrospective et prospective de novembre 2001 à octobre 2003 dans le but d'évaluer les paramètres de suivi clinico-biologiques des patients traités aux ARV sur le site de l'hôpital du point G dans le cadre de l'IMAAARV.

La taille de l'échantillon était de 260 patients répondant aux critères d'inclusion de l'étude.

Cette évaluation a porté sur l'efficacité clinique, l'efficacité biologique, les effets secondaires, l'observance thérapeutique et l'évolution de la maladie.

A- A L'INCLUSION :

Dans notre étude 71% des patients résidaient dans le district de Bamako, 25,4 % dans les autres régions administratives du Mali, et 1,5 % dans les pays voisins.

Les femmes étaient les plus représentées à 50,8 % avec un sex ratio (femme/homme) de 1,03. BISSAGNENE et al. en RCI avait retrouvé une prédominance masculine à 64 % [35].

Nous avons noté une moyenne d'âge de 37 ± 9 ans avec des extrêmes de 20 à 68 ans. La classe d'âge majoritaire était de [20-30] soit 46 %. Ce résultat est identique à celui obtenu par CATHERINE et al. en RCI en 2001 dans son étude : mortalité des adultes infectés par le VIH recevant un traitement antirétroviral dans la cohorte 1203 ANRS Abidjan où la moyenne d'âge était de 35 ans avec des extrêmes de 21 à 67 ans [36].

Les professions les plus rencontrées sur le site de l'hôpital du point G étaient les femmes au foyer (32,3%), les fonctionnaires (19,2%), et les commerçants (18%). Une étude faite au Burkina Faso avait noté 42,2% de fonctionnaires, et 26,7% de commerçants [37].

Au cours de notre étude les motifs de consultation les plus rencontrés étaient la fièvre (31,6%), l'amaigrissement (25,3%), les troubles digestifs (diarrhée, vomissements, nausées) (15,8%), les neuropathies périphériques (12%), et la toux chronique (8%). DRABO et al. au Burkina avaient noté 40% de fièvre, 26,7% de diarrhée chronique, 11,1% de toux chronique, et 11,1% de prurigo [37].

Notre cohorte d'étude comptait 94,6% de patients naïfs. Ce résultat est comparable à celui obtenu en RCI en 2000 dans l'étude : Résultats de 2 années de suivi des patients sous ARV à l'USA/HDJ CHU de Treichville, Abidjan où 89% des patients étaient naïfs [38]. Cette forte prévalence de patients naïfs s'explique par le fait de l'inaccessibilité à la trithérapie avant l'avènement des initiatives d'accès dans la sous région en raison de leur coût.

Les classes de poids les plus représentées étaient [41-50] et [51-60] avec 30% chacune.

Le poids moyen était de 55 ± 13 kg, avec des extrêmes de 27 à 100 kg. En RCI en 2000 une étude avait rapporté un poids moyen de 50 kg [39].

Soixante quatre infections opportunistes ont été observées chez 61 patients soit 23,5%. Les infections opportunistes répertoriées étaient les pneumopathies bactériennes (17,2%), les candidoses orodigestives (17,2%), la toxoplasmose (9,8%), les lésions de Kaposi cutané (9,8%), la tuberculose ganglionnaires (9,8%), la tuberculose pulmonaire (4,7%), de cryptococcose neuroméningée (3,1%) et de l'hépatite B (6,2) et la cirrhose (1,6%). En RCI en 2000, une étude similaire avait noté que les infections opportunistes étaient faites de toxoplasmose cérébrale (11%), de tuberculose (10%), la maladie de kaposi (5%), de cryptococcose (4%) et de candidose buccale (35%) [39]. Dans notre série, il n'y a pas de relation statistiquement significative entre la survenue ou non d'infections opportunistes et les effets secondaires ($p=0,97$)

La charge virale n'étant pas disponible, notre paramètre d'évaluation biologique du traitement ARV était accès sur le comptage du taux de lymphocytes T CD4. Cette évaluation se faisait sur un régime semestriel.

La moyenne de CD4 était de $121 \pm 115,5$ cellules/mm³, et des extrêmes de 1 à 647 cellules/mm³. Ce résultat est identique à celui obtenue au Maroc en 2001 où la moyenne de CD4 était de 120 cellules/mm³ avec des extrêmes de 5 à 611 cellules/mm³ [40].

Le type viral, dans notre étude était le VIH-1 (93,1%), suivi du VIH-2 (4,2%), du VIH-1 et 2 (2,7%). EKONG et al. Au Nigeria en 2001 avaient trouvé 56,1% de VIH-1, 11% de VIH-2 et 32,9% de VIH-1 et 2 [41].

Le stade d'évolution de la maladie selon la classification CDC d'Atlanta de 1993 dans notre étude était le stade C (48,1%), suivi du stade B (28,1%) et du stade A (21,9%). Ce résultat est différent de celui obtenu par en RCI en 2000 où 75% des patients étaient au stade B, 16% au stade A et 8% au stade C [39]. Cette différence notifie le retard à la consultation tardive de nos patients.

Le traitement prophylactique de la pneumocystose et de la toxoplasmose cérébrale au cotrimoxazole fort avait été institué chez 80% de nos patients à l'admission. Une étude faite RCI en 2000 avait trouvé des résultats similaires où 74% des patients étaient sous cotrimoxazole fort [38].

Au terme de notre étude 49,2% des patients étaient sous 2INRT+1IP, 50,4% sous 2INRT + 1INNRT, et 0,4% sous 3INRT. BENSGHIR et al. Au Maroc en 1999 avaient montré dans étude selon laquelle la majorité des patients (56%) étaient sous 2INRT+1IP, et 44% sous 2INRT + 1INNRT contrairement à notre étude [9].

Dans notre étude à l'inclusion quatorze (14) combinaisons thérapeutiques ARV ont été répertoriées. Les plus prescrites étaient: DDI- D4T-IND (29,6%), CBV - EFV (23,8%), CBV-IND (13,5%), et CBV-NVP (10%). Cette multitude de schémas a été motivée par les ruptures de stock nombreuses. Au Maroc en 2001 une étude faite avait trouvé les combinaisons AZT-3TC-IND dans 45,4%, AZT-3TC-EFV dans 19,26%, AZT-DDI-EFV dans 16,16%, et les autres dans 19,2% [40].

B- AU TERME DE 6 MOIS DE SUIVI :

Au terme de 6 mois de suivi nous avons constaté une amélioration de tous les signes cliniques identifiés à l'admission.

Nous avons constaté une prise de poids moyen de $62 \pm 11,4$ kg (soit un gain de +7 kg), et des extrêmes de 36 à 114 kg. (Tableau XXVIII). Une augmentation similaire du poids moyen à 72 kg (soit un gain de +8 kg) a été obtenue au Cameroun en 2001 [42].

S'agissant des infections opportunistes, 20% des patients ont présenté 31 types d'infections opportunistes: pneumopathies bactériennes (32,3%), tuberculose ganglionnaire (13%), tuberculose pulmonaire (3,2%), herpès génital (6,4%), zona cutané (6,4%), lésions de Kaposi cutané (13%), candidoses orodigestives (3,2%), et autres infections bactériennes et parasitaires. LAGO et al. en RCI en 2000 avaient noté la survenue d'infections opportunistes chez 13,3% des patients au cours de son étude [43].

Nous avons observé une augmentation de la moyenne de CD4 à 287 ± 208 cellules/mm³ soit un gain de +166 cellules/mm³ et des extrêmes de 1 à 409 cellules/mm³. Une étude Marocaine en 2001 avait noté une moyenne de CD4 à 250,6 cellules/mm³ avec un gain de +130 cellules/mm³ [40].

La combinaison thérapeutique ARV a été modifiée chez 23% des patients justifiés par les effets secondaires dans 59%, les infections opportunistes dans 3%, la rupture de stock ARV dans 32%, la survenue de grossesse dans 3% et l'échappement thérapeutique dans 3%. Une étude similaire marocaine en 2001 avait justifié le changement du traitement ARV dans 8,9% des cas, par un échec thérapeutique (4,6%), par intolérance médicamenteuse (4%) et au cours de la grossesse (0,3%) [40].

L'observance thérapeutique, est un élément cardinal déterminant de l'efficacité du traitement. Cette observance est difficile à évaluer du fait de l'absence d'éléments précis de mesure. Dans notre étude nous nous sommes contenté de l'interrogatoire en précisant le nombre de médicaments pris, les horaires et les modalités (à jeun, avec boisson abondante,...) de prise.

Cette observance peut être influencée par les combinaisons ARV, les effets secondaires, le moyen financier et autres (infections opportunistes, insuffisance d'information). Cependant dans notre série, il n'y a pas de relation statistiquement significative entre l'existence ou non d'effets secondaires et l'observance thérapeutique ($p=0,92$). Ainsi GREENBERG qui a repris les données de 26 études a montré que l'observance chutait lorsqu'on passe d'une prise à deux, puis à trois et à quatre respectivement de 73% à 70% à 52% et à 42% [44].

Dans notre cas, 89,3% de nos patients étaient observants. Les causes d'observance étaient un épuisement financier (60%), les effets secondaires (20%), une insuffisance d'information (15%) et les infections opportunistes (5%). Un résultat est similaire a été rapporté dans une étude Espagnole en 2001 où 90% des patients étaient observants [45].

Les ARV sont tributaires d'effets secondaires (cliniques et biologiques) multiples et variés, bénins ou graves et différents, selon le moment de leur apparition et la classe ou le type de molécule utilisée. Ces effets secondaires peuvent inciter à l'arrêt du traitement de la part du patient ou le changement de molécules de la part du médecin. VIE DE DIEU au Mali en 2004 dans son étude a rapporté que les effets secondaires constituaient chez 37,14% des patients un obstacle à la continuité du traitement ARV [46]. Au cours de notre étude, 60% de effets secondaires ont été notifiés sous le schéma 2INRT+1IP et 40% sous 2INRT+1INNRT.

Ces données vont dans le même sens que ceux de MOLL et al. en Allemagne en 2000 où 25% des effets secondaires avaient été notifiés sous 2INRT+1IP, 19% sous 3INRT et 18% sous 2INRT+1INNRT [47]. Cependant dans notre étude, il n'y a pas de lien statistiquement significatif entre l'existence ou non d'effets secondaires et les schémas thérapeutiques ARV ($P= 0,25$)

Au cours de notre travail, 33,6% des nos patients ont présenté 51 types d'effets secondaires. Médecins sans frontière et Épicentre en 2001 avaient trouvé un résultat inférieur soit 17 % de leur patients avaient présenté des effets secondaires [48].

Au plan clinique: nous avons pu observés des effets secondaires de type neurologique, neuropsychiatrique, cutanéomuqueux, hépatique, et pancréatique.

Sur le plan neurologique : les signes suivants (réchauffement plantaire, paresthésies, lourdeur des jambes, faiblesses et myalgies et hypoesthésie des extrémités) étaient les plus fréquents et représentaient 25,5% (13/51) des effets secondaires rencontrés.

La principale combinaison ARV responsable était: DDI-D4T-IND (8 cas). Au Mali en 2004 une étude faite à l'hôpital du point G avait observé des troubles neurologiques chez 35,71% des patients [46].

Les troubles Neuropsychiatriques à type de vertiges, de céphalées, d'insomnie, de lourdeur de la tête et de cauchemars représentaient 5,8% des effets secondaires. Les combinaisons ARV impliquées étaient CBV-IND (1 cas), CBV-EFV (1 cas), AZT-DDI-EFV (1 cas). L'étude Marocaine de 2001 avait rapporté 18% de troubles neuropsychiatriques [40].

Les troubles digestifs (vomissements, diarrhées, nausées) constituaient 23,5% des effets secondaires. Ces troubles ont été observés en général dans la première semaine de traitement. Nous avons constaté que dans la majorité des cas les troubles se sont amendés spontanément mais dans certains cas le changement de molécules a été nécessaire. Les combinaisons ARV incriminées étaient: DDI-D4T-IND (4 cas), CBV-IND (2 cas), CBV-NVP (2 cas), AZT-DDI-IND (2 cas). En 2001 au Maroc une étude avait noté 40% de troubles digestifs [40].

Au niveau cutané: le prurit, l'urticaire, le prurigo, et la conjonctivite étaient les plus rencontrés soit 9,8% (5/51) des effets secondaires. Tous ces signes sont apparus pendant les deux premières semaines de traitement ARV. La principale combinaison ARV impliquée était DDI-D4T-NVP (3 cas). DE LA TERRE et al. en Espagne avaient noté 6% de rash cutané comportant un cas de syndrome de Steven Johnson sous Névirapine [49].

Un cas d'hépatite aiguë a été observé sous DDI-D4T-NVP soit 2% des effets secondaires. Cette hépatite a été évoquée devant l'ictère, le prurit généralisé, les selles décolorées, les urines foncées, l'augmentation des Transaminases à plus de cinq (5) fois la normale, de la bilirubinémie et des Phosphatases alcalines. Ce résultat est identique à celui obtenu en Espagne où un (1 cas) d'hépatite a été observé sous névirapine [49].

Un (1) cas de pancréatite aiguë : soit 2% des effets secondaires a été évoqué devant des épigastalgies calmées par la position chien de fusil. Cette symptomatologie ayant cédée à l'arrêt de la didanosine nous a fait retenir le diagnostic de pancréatite aiguë secondaire à la prise de didanosine malgré l'absence d'arguments biologiques. NARCISO et al. avaient rapporté 2,4% pancréatite aiguë en Italie [50].

Au plan biologique: nous avons noté des troubles hématologiques et métaboliques.

Les troubles hématologiques : représentaient 21,6% (11/51) des effets secondaires. Nous avons noté 7 cas d'anémie, 1 cas de leucopénie, 1 cas de thrombopénie + anémie, 1 cas de leucopénie + thrombopénie, 1 cas de leucopénie + anémie.

Les combinaisons impliquées étaient: CBV-IND (3 cas), CBV-NVP (4 cas). Toutefois les causes d'anémie sont nombreuses.

Sur le plan métabolique: Nous avons noté 7,8% d'hyperlipasémie sans manifestations cliniques évocatrices d'atteinte pancréatique. Ces troubles sont survenus entre le premier et le

troisième mois de traitement ARV. Les combinaisons impliquées étaient DDI-D4T-IND (2 cas), 3TC-D4T-IND (1 cas), et AZT-DDI-IND (1 cas).

Un cas d'hyperglycémie : soit 2% des effets secondaires a été observé chez une patiente hypertendue utilisant des dermocorticoïdes. A l'admission la patiente avait une glycémie à 3,71 mmol/l, après deux mois de traitement par CBV-IND la glycémie est passée à 7,95 mmol/l. Devant cette hyperglycémie l'Indinavir (IND) a été remplacée et la patiente mise sous insulinothérapie. Une étude Indienne avait rapporté 0,32% de diabètes [51].

Dans notre étude 8,1% soit 21 patients étaient décédés au cours du premier semestre. Les causes de décès étaient l'évolution naturelle de la maladie (69,6%), les infections opportunistes (26,1%), et l'échappement thérapeutique (4,3%). Cependant LAUSAREE et al. en Thaïlande en 2001 avaient noté 5,4% de décès [52].

Les patients décédés avaient un taux de CD4 allant de 1 à 209 cellules/mm³. Cinq patients décédés avaient un taux de CD4 à 1 cellule/mm³, trois décédés à 3 cellules/mm³, deux décédés à 4 cellules/mm³, les autres avaient: 10, 18, 26, 28, 31, 70, 110, 138, 154, 191, et 209 cellules/mm³. CATHERINE et al. en RCI en 2001 dans son étude étaient parvenus à la même conclusion que le risque de décès est lié au taux de lymphocytes CD4 et que le risque est plus important pour les patients ayant moins de 50 cellules/mm³ de CD4 [53].

Quant aux perdus de vue, nous avons observé 41,5% de perdu de vue. Ce grand nombre de perdu de vue était du probablement au coût élevé des médicaments. Ce résultat est identique à celui obtenu par KNOBEL et al. en Espagne en 2001 où 40% des patients étaient perdus de vue [45].

C- AU TERME DE 12 MOIS DE SUIVI :

Au terme de la première année de suivi une nette amélioration clinique et une réduction de l'incidence des infections opportunistes étaient remarquables.

Le poids moyen était à 66±13 kg avec un gain de +11 kg par rapport au poids de l'admission avec des extrêmes de 47 à 85 kg. Au Sénégal une augmentation de +9 kg du poids moyen dans une étude a été rapportée [54].

Les infections opportunistes ont été observées chez 6,2% des patients. 7 types d'infections opportunistes ont été notés: 43% de pneumopathies bactériennes, 29% de zona cutané, 14% de tuberculose ganglionnaire, et 14% de candidoses orodigestives. (Tableau XXXIV).

En RCI en 2001 au cours d'une étude d'évaluation de la trithérapie ARV sur 2 ans à Abidjan il a été rapporté 24% d'infections opportunistes [2].

L'augmentation de la moyenne de CD4 était de 360 ± 241 cellules/mm³, avec un gain de +239 cellules/mm³ par rapport à l'inclusion, et des extrêmes de 51 à 999 cellules/mm³. BISSUEL et al. en Guyane Française avaient noté une augmentation de la moyenne de CD4 à 398 cellules/mm³ avec un gain de +174 cellules/mm³ dans leur étude : Tolérance et activité de l'utilisation de trois nucléosides avec AZT, 3TC, et DDI chez les patients naïfs [55].

La combinaison ARV a été modifiée chez 9,7% des patients et les causes étaient de 3 types: les effets secondaires (75%), la rupture de stock ARV (17%), et la survenue de grossesse (8%). Ce résultat est comparable à celui obtenu par BENSNGHIR et al. au Maroc en 1999 où le traitement a été modifié chez 7% des patients [9].

A cette période de suivi nous avons constaté que 93% des patients étaient observants et les causes d'inobservance étaient l'épuisement financier (75%), les effets secondaires (12,5%), et l'insuffisance d'information (12,5%). Un résultat similaire a été obtenu au Sénégal dans l'étude ANRS 12-04 où 95% de patients étaient observants après 12 mois de suivi [54].

Nous avons observé 19 types d'effets secondaires (cliniques et biologiques) chez 11,5% de nos patients sous traitement antirétroviral.

Au plan clinique :

Les polynévrites sensitivomotrices représentaient 47% des effets secondaires. La combinaison ARV la plus mise en cause était: DDI-D4T-IND (6 cas). Bissuel et al. en Guyane Française avaient noté un cas de neuropathie périphérique sous DDI [55]. Au vu de ces résultats nous pouvons dire que la DDI est la principale molécule pourvoyeuse de neuropathies périphériques au cours de notre étude.

La diarrhée, les nausées, les vomissements avaient été notés chez trois (3) patients soit 16 % des effets secondaires. Deux cas de troubles digestifs étaient survenus sous DDI-D4T-IND et un cas sous DDI-D4T-EFV. Une étude faite en Espagne en 2000, avaient noté 8 cas/10 d'intolérance gastro-intestinale sous DDI et 5 cas/12 de diarrhées sous nelfinavir [56].

Un cas de lésions de prurigo soit 5% des effets secondaires a été observé sous DDI-D4T-NVP. SUNGKANUPARPII et al. en Thaïlande avaient rapporté 10% de rash cutané sous AZT-3TC-EFV [57].

Sur le plan Neuropsychiatrique, les vertiges, les céphalées, l'insomnie, les cauchemars représentaient 16%(3/19) des effets secondaires notifiés. Deux cas sont survenus sous DDI-D4T-EFV, un cas sous DDI-D4T-IND. Les mêmes symptômes ont été retrouvés par une étude Thaïlandaise: vertiges (15%), céphalées (21,7%), insomnie (13,3%), cauchemars (6,7%) [57].

Dans notre série **un cas de syndrome de lipodystrophie** soit 5% des effets secondaires a été évoqué cliniquement sous CBV-EFV. Une étude Indienne en 2001, avait observé 1,51% de lipodystrophie [51].

L'anémie et la leucopénie observées sous DDI-D4T-EFV (1 cas) et 3TC-DDI-IND (1 cas) représentaient 11% des effets secondaires. Ce résultat est identique à celui obtenu par SUNGKANUPARPH et al. en Thaïlande où 10% d'anémies avaient été observés sous AZT-3TC-EFV [57].

Au cours de notre étude 4% des patients étaient décédés. Les causes de décès étaient l'échappement thérapeutique (40%), l'évolution naturelle de la maladie (20%), les effets secondaires (20%), un cas de pathologie associée la Cirrhose (20%).

Les taux de CD4 des patients décédés étaient: 1 cellule/mm³, 10 cellules/mm³, 20 cellules/mm³, 23 cellules/mm³, 262 cellules/mm³. LAGO et al. en RCI dans leur étude avaient observé un seul cas de décès soit 0,5% après 12 mois de suivi [43].

Nous avons noté 10% de perdus de vue. Ce résultat est supérieur à celui obtenu par BENSGHIR et al. au Maroc en 1999 où 3% des patients étaient perdus de vue après 11 mois de suivi [9].

D-AU TERME DE 18 MOIS DE SUIVI :

Le poids moyen était à $67 \pm 13,2$ kg avec un gain de +12 kg par rapport au poids de l'inclusion, et des extrêmes de 47 à 85 kg.

Un seul cas de candidoses orodigestives a été observé soit 1%. Une étude en RCI en 2001 avait noté des infections opportunistes chez 5% des patients après 19 mois de suivi [2].

L'augmentation de la moyenne de CD4 était de 255 ± 156 cellules/mm³, avec un gain de +134 cellules/mm³ par rapport à l'inclusion, et des extrêmes de 120 à 495 cellules/mm³. Ce résultat est identique à celui obtenue au Sénégal en 2001 où une moyenne de CD4 à 230 cellules/mm³ avec un gain de +125 cellules/mm³ avait été notée après 18 mois de suivi [58].

Nous avons constaté que la moyenne de CD4 après 18 mois de traitement ARV était inférieure à celle obtenue après 6 mois et après 12 mois de traitement ARV.

Ce résultat fait penser aux phénomènes d'échec thérapeutique voire de résistance apparaissant au cours des traitements à long terme.

Nous avons modifié le traitement ARV chez 3,7% de nos patients. Les causes retrouvées étaient les effets secondaires dans 75% et dans 25% des cas à la demande des patients qui se plaignaient du nombre élevé de prise et de médicaments.

A cette période de suivi il est apparu que 98% de nos patients étaient observants. Les causes d'inobservance incriminées étaient l'épuisement financier (50%), et les effets secondaires (50%).

Au terme de cette étude les principales causes d'inobservance étaient l'épuisement financier, la survenue d'effets secondaires, d'infections opportunistes et le manque d'information. Ces causes sont similaires à celles obtenues en RCI en 2000 après 2 années de suivi des patients sous ARV où les causes d'inobservance étaient les effets secondaires (37 cas), le manque de moyen financier (20 cas), la rupture de stock (62 cas), et la peur du grand nombre de médicaments à prendre (11 cas) [38].

Six (6) types d'effets secondaires ont été observés chez 5,5% de nos patients. Il s'agissait de **troubles neurologiques** à type de polynévrites sensitivomotrices représentant 66,6% des effets secondaires à ce stade de suivi. Les associations d'ARV incriminées étaient CBV-IND (2 cas), DDI-D4T-NVP (2 cas). NDIR et al. au Sénégal dans leur étude: neuropathies périphériques chez le sujet adulte infecté par le VIH-1 traité par D4T-DDI-EFV avaient observé 18 cas de neuropathies périphériques et chez 8 patients le traitement ARV a été changé et mis sous AZT-3TC-EFV [59].

Deux cas d'anémie soit 33,3% des effets secondaires étaient observés sous CBV-IND. Une étude Espagnole avait rapporté 11/18 cas d'anémie sous AZT [56].

Deux patients étaient décédés soit 2%. La cause de décès était un cas d'échappement thérapeutique (2 cas).

Deux patients étaient perdus de vue. Cette réduction du nombre de perdu de vue pourrait s'expliquer par le nombre de patients de plus en plus élevé bénéficiant de la subvention de l'état à concurrence de 95% (soit 4500 F CFA le traitement mensuel).

Conclusion et Recommandations

CONCLUSION

La prise en charge des patients VIH positifs sous ARV posent des réelles difficultés tant pour le malade que pour le médecin. La survenue des effets secondaires à court (nausées, vomissements, troubles digestifs, vertiges, cauchemars ...), moyen (comme la toxicité mitochondriale des INRT: atteinte des tissus riches en mitochondries comme le foie ou les nerfs) et long terme (troubles du métabolisme des lipides avec modification inesthétique de la répartition des graisses parfois très gênants) entrave quelque fois la bonne observance du traitement surtout sur le long terme.

Cette bonne observance est indispensable car c'est un facteur de bonne efficacité du traitement, de limitation de l'émergence de mutation de résistance.

Les résultats obtenus (amélioration de l'état général par le gain de poids; l'augmentation de la moyenne du taux de CD4) incitent à la prescription des ARV. Toute fois cette prescription doit tenir compte des règles inhérentes en la matière. L'appréciation de la difficulté des personnes à vivre avec leur traitement, la capacité d'anticiper les problèmes et d'y apporter des réponses satisfaisantes doivent guider le médecin dans sa prescription et le pharmacien dans sa dispensation. La gratuité actuelle devrait améliorer considérablement l'accès aux ARV.

Il est important:

- d'uniformiser les schémas thérapeutiques (proposer des schémas de première et deuxième intention);
- de faire des études plus pointues afin de déterminer la place réelle des différentes molécules dans la survenue d'effets secondaires handicapante pour le malade.

Aux vues de tous les résultats obtenus au terme de la présente étude, nous formulons les recommandations suivantes:

RECOMMANDATIONS

AUX MÉDECINS PRESCRIPTEURS

1. La mise en place au sein du service hospitalier des programmes spécifiques d'écoute et d'aide aux patients par des conseillers thérapeutiques spécialement formés à cet effet.
2. D'être particulièrement attentif aux symptômes rapportés par les patients au cours du traitement, qu'il soient dus ou non à une réelle toxicité objective des molécules prises. Ces symptômes doivent faire l'objet d'une prise en charge adaptée, et permettre d'accompagner le patient dans une démarche globale de soins.
3. D'établir une relation de confiance entre son patient et lui afin de permettre à celui-ci d'aborder sans tabous les éventuelles difficultés liées à la prise des médicaments. Les situations où le patient a tendance à oublier son traitement doivent être discutées de façon à faire prendre conscience au patient des circonstances où sa vigilance est la plus nécessaire.

AU MINISTÈRE DE SANTÉ / GOUVERNEMENT DU MALI

1. De mettre les moyens à la disposition du corps médical pour la mise en place des dispositifs d'évaluation de l'impact des médicaments sur les paramètres de l'observance, la charge virale et la qualité de vie des patients.
2. De poursuivre et de favoriser le développement du soutien par les pairs, des lieux de parole, de formation ou de ressourcement pour favoriser le désir de se soigner.
3. D'établir de façon générale, des protocoles de recherches pour mieux évaluer le rythme idéal d'entretien face à des situations thérapeutiques spécifiques (initiation, changement de traitement).
4. Permettre la participation du personnel médical et paramédical aux forums internationaux et nationaux pour la formation dans les bonnes pratiques de la prescription et de la dispensation.
5. Des financements spécifiques permettant la formation des patients par les associations communautaires d'entraide doivent être dégagés, en complément ou non des programmes de recherche - action visant à promouvoir et à évaluer l'impact des médicaments sur les patients.
6. Poursuivre et faciliter l'accès des ARV à tous les malades en nécessité aussi bien dans le district de Bamako qu'à l'intérieur du Mali.

7. Rendre accessible les médicaments pour le traitement des infections opportunistes.
8. Procéder à la décentralisation.

AUX PATIENTS

1. De faire confiance à leurs médecins et pharmaciens en leur rapportant tout effet secondaire constaté afin d'une bonne prise en charge et d'un accompagnement adéquat.
2. De ne pas faiblir devant certains effets secondaires en abandonnant le traitement, mais au contraire d'être tenace car ils sont généralement passagers.
3. De se regrouper en association afin d'améliorer la prise en charge psychosociale et économique.

A LA SOCIÉTÉ MALIENNE

Éviter de stigmatiser et d'exclure les personnes vivants avec le VIH/SIDA, car le SIDA est une maladie comme toute autre, seule la solidarité et l'entraide peuvent le vaincre.

Références Bibliographiques

BIBLIOGRAPHIE

- [1] **ROZENBAUM W.** classification et histoire naturelle de l'infection à VIH in Impact Médecin-Guide infection à VIH 2001. 208 p
- [2] **SERGE PE, BISSAGNENE E, KOFFI S, KONANKOKO R.** Évaluation de la trithérapie antiretroviral a Abidjan (RCI) : Bilan de 24 mois de prescription in XII^{ème} CISMA, Burkina. December 10th-13th, 2001. [Abstract 10 DT3-2].
- [3] **STRICKER RB, MAN KM, BOUVIER DB, GOLDBERG DA, MENDROLA AE.** Pancréato-rénal syndrom associed with combination of antiretroviral therapy in infection. *Lancet* 1997; 349:1744-5.
- [4] **GOUJARD C.** Toxicité des antirétroviraux. Séminaire médical sur la prise en charge des personnes infectées par le VIH. Bamako, Mali, Avril 2003.
- [5] **SOW PS, DIOP BM, DIAKHATE N, NGOM GUEYE NF, BA FALL K, TOURE-KANE NC, et al.** Stratégies d'utilisation des antirétroviraux dans la prise en charge des personnes Vivants avec le VIH/SIDA dans un contexte de moyens limités : l'exemple de l'initiative sénégalaise d'accès aux antirétroviraux (ISAARV). *Med Trop* 2002; 62, (3): 287.
- [6] **PATERSON DL, SWINDELLS S, MOHR J. et al.** Adherence to protease inhibitor therapy and out comes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 2000; 133: 21-30.
- [7] **CISS M. DR LANIECE I, DIOP K, NDIAYE B, NDOYE I.** Observance des ARV au Sénégal : Intérêt des traitements simplifiés et peu coûteux in CISMA, Burkina. December 10th-13th, 2001. [Abstract 10Pt3-196].
- [8] **HONE NH.** Highly active antiretroviral therapy in Botswana in XIV international AIDS conference, Barcelona, Spain. July 7th-12th, 2002. [Abstract MoPeB3218].
- [9] **BENSGHIR R, MARIH L, SODQI M, CHAKIB A, HIMMICH H.** Antiretroviral therapy in limited resource countries: Example of Morocco in XIV international AIDS conference, Barcelona, Spain. July 7th-12th, 2002. [Abstract MoPeB3231].
- [10] **DIAKHATE N, GUEYEFN M, GOM.** Faisabilité, efficacité, observance, toxicité, et résistance au traitement antiretroviral en Afrique : leçons de l'initiative sénégalaise in XII^{ème} CISMA, Burkina. December 10th-13th, 2001. [Abstract 10DT3-5]
- [11] **COFFIN JM.** Structure and classification of retroviruses, in: **LEVY JA.** éd. *The retroviridae*, vol.1, NEW YORK, plenum, 1992, 19-50.

- [12] **LEV J. A.** HIV and the pathogenesis of AIDS 2nd éd. American society of microbiology, ASM press, WASHINGTON DC, 1998.
- [13] **PICHARD E.** Faculté de Médecine de Bamako (MALI), Cours de pathologie infectieuse 2001; 200 p.
- [14] **ONUSIDA.** Actualisation de l'épidémie du sida. Genève: ONUSIDA ; 2002
- [15] **Ministère de la santé** Note de présentation des résultats de la troisième enquête démographique et de Santé du MALI (EDSM III) résultats préliminaires du test de VIH/ SIDA de l'EDSM III Doc of cet, Bamako; 2001.
- [16] **KONÉ M.** Surveillance des génotypes du VIH au MALI. These de pharm, Bamako 1998, N^o4.
- [17] **DELAPROTE E.** Actualités sur l'infection à VIH en Afrique subsaharienne. Med Trop 1999; 59: 579-595.
- [18] **LOUSSERT-AJAKA I, LY TD, CHAIX ML et al** .HIV-1/ HIV-2 seronegativity in HIV1 subtype O infected patients. *Lancet* 1994; 343: 1394-4.
- [19] **UNAIDS/EC (workshop).**HIV-1 subtypes: implications for epidemiology, pathogenicity, vaccines and diagnostics. *AIDS* 1997; 11: UNAIDS 17-UNAIDS 36.
- [20] **NKA ELOUDOU H.** Prévalence du VIH-1 groupe O au MALI: Résultats préliminaires. These, Pharm, BAMAKO, 1996, N^o12.
- [21] **SIMON F, MACULER P, ROQUES P et al.** Identification of new immunodeficiency virus type-1 distinct from group M and O. *Nature Médecine* 1998; 4: 1032-7
- [22] **DE COCK K, ADJORLOLO G, EKPINI E et al** .Epidemiology and transmission of HIV-2. Why there is no HIV-2 pandemic. *JAMA* 1993; 270: 2083-6.
- [23] **AMAT-ROSE JM.** L'infection à VIH et le sida en Afrique noire: Facteurs d'épidémisation et de régionalisation. *Cahier d'outre-mer* 1989; 42: 333-56.
- [24] Quantification des risques de séroconversion selon le mode d'exposition a un sujet source infecté circulaire DGS/AH/DRT/DSS98/228 du 09 Avril 1998. Accidents d'exposition au sang risques de transmission du VIH, VHC et/ ou VHB.
- [25] **WEBER B, FALL H, BERGER A, DOER HW.** Reduction of diagnostic window by fourth-generation human immuno-deficiency virus screening assay. *J Clin Microbiol* 1998; 36:2235-9.
- [26] **ZABBAOU MA.** Surveillance épidémiologique du VIH/SIDA: cas de la surveillance sentinelle 2000 au MALI. These de pharm, 2003. Bamako, Mali, N^o 19

- [27] Ellipses/AUPELF/UREF. SIDA infection B VIH: Aspects en zone tropicale. Université Francophones, 1990; 336 p.
- [28] **DELFRASSY JF.** Prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH; Recommandations du groupe d'experts ; rapports 20002, p 103
Médecine-science, Flammarion, Paris, 2002
- [29] **OLSEN D B, STAHLHUT M W, RUTKOWSKI CA, SCHOCK HB, VAN OLDEN AL, KUO LC.** Non active site changes elicit broad- based cross- resistance of the HIV-1 Protease to inhibitor. *JBiol chem* 1999; 274: 23699-23701.
- [30] **RACE E, DAN E, OBRY V, PAULOUS S, CLAVEL.** Analyses of HIV cross resistance to protease inhibitors using a rapid single-cycle recombinant virus assay for patients failing on combination therapies. *AIDS* 1999 ; 13 : 2061-2068.
- [31] **GRABAR S, LE MOING V, GOUJARD C. et al.** Clinical outcome of patients with HIV-1 infection according to immunologic and virologic response after 6 months highly active antiretroviral therapy. *Ann Med* 2000; 133: 401-410.
- [32] **CARR A., COOPER D. A.** Adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet* 356: 1425-1430.
- [33] **FELLAY, BOUBAKER K, LEDERGERBER B. et al .** Prevalence of adverse events associated with potent antiretroviral treatment: Swiss HIV cohort study. *Lancet* 2000; 358: 1322-1327.
- [34] **ANKRI J, LE DISERT D, HENRARD JC.** Comportements individuels face aux médicaments de l'observance thérapeutique à l'expérience de la maladie. Analyse de la littérature. *Santé Publique*, 1995, 12, vol.7, p. 427-441
- [35] **BISSAGNENE E, EHOLIE S, TANON A.** Évaluation du traitement antirétroviral chez les patients VIH-2 positifs a Abidjan in XII^{ème} CISMA, Burkina. December 10th-13th, 2001. [Abstract 10DT3-6]
- [36] **CATHERINE S, ANGLARE X, DAKOURY-DOGBO N, SALOMON R.** Étude de la mortalité des adultes infectés par le VIH, recevant un traitement ARV dans la cohorte 1203 ANRS Abidjan, RCI in CISMA, Burkina. December 10th -13th, 2001. [Abstract WDT 3-1]
- [37] **DRABO YJ, MINOUNGOUU S, OUEDRAGO M, BAMBARA M, BONKOUNGOU K, DIALLO I.** Traitement par les ARV: a propos de 45 patients suivis a Ouagadougou in CISMA, Burkina. December 10th-13th, 2001.[Abstract 11PT3-233].

- [38] **KANGA-KOFFI CI, MEMAIN-JENOU H, DIABATÉ S, ANI A BAROUAN MC**
Résultats de 2 années de suivi des patients sous ARV à l'USA/HDJ CHU de Treichville, Abidjan, Cote d'Ivoire in CISMA, Burkina. December 10th-13th, 2001. [Abstract 10PT3-222].
- [39] **KANGA-KOFFI CI, BAROUAN MC, ANI A, MEMAIN-JENOU H, DIABATÉ S.**
Place et importance de l'hôpital de jour (HDJ) dans la prise en charge des patients sous ARV en Afrique (USAC) in CISMA, Burkina.
December 10th-13th, 2001. [Abstract 11PT3-223].
- [40] **MARIH L.** Épidémiologie de l'infection à VIH et expérience des antiretroviraux au Maroc in XII^{ème} CISMA, Burkina.
December 10th-13th, 2001. [Abstract 10PT3-198].
- [41] **EKONG E E, KINLADE O, UWAH A, GRANT-ISIBOR I, IGBU T.**
Trend and spectrum of mortality among HIV patients, in the era of HAART the Nigerian experience in XIV international AIDS conference, Barcelona, Spain.
July 7th - 12th, 2002 [Abstract Mo Pe C 3328].
- [42] **MOUGNUTU R, BOURGEOIS A, BRAYE-MITCHELL A, MBUAGBOW J, LAURENT C, LACTOUOCK B. et al.** Implementation of an antiretroviral (ART) program in Yaoundé, Cameroon in XIV international AIDS conference , Barcelona, Spain.
July 7th-12th, 2002. [Abstract MoPe B3239].
- [43] **LAGO H, ADINON SG, EHUI E, TANON A, EHOIE SP, AKA KR. et al.** Intérêt des CD4, CD8 et du rapport DC4/CD8, dans le suivi des patients sous traitements antiretroviraux au service des maladies infectieuses d'Abidjan in CISMA, Burkina.
December 10th-13th, 2001. [Abstract 12PT3-283].
- [44] **GREENBERG RN.** Overview of patient compliance with medication dosing: a literature review. *Clin ther* 1984; 6: 592-9.
- [45] **KNOBEL H, GUELAR A, VALLECILLO G, CARMONA A, GONZALEZ A, SABALLS 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 7th-12th, 2002.[Abstract We Pe B 5829].
- [46] **VIE DE DIEU NZ.** Effets secondaires des antiretroviraux chez les PVVIH suivies à l'HNPG. These de pharm., 2004. Bamako, Mali, No 39
- [47] **MOLL A, NZIMEGNE- GOELZ S, KLAUSEN G, SCHLECHAUF D, PRZIWER A, CORDES G. et al** Impact of different HAART regimes on adherence and durability of treatment: The Kasserdam in cohort in XIV international AIDS conference , Barcelona, Spain. July 7th - 12th, 2002 [Abstract We Pe B 5838]

- [48] **Médecins sans frontières and Épicentre.** Access to HAART in Médecins sans frontières Programs in XIV international AIDS conférence, Barcelona, Spain. July 7th - 12th, 2002 [Abstract TuPe B 4660]
- [49] **DE LA TERRE J, PRADA JL, DEL ARCO A, MORALES J, PENA D, NUNO E.** Simplified maintenance therapy with nevirapine: efficacy in actual life in XIV international AIDS conference, Barcelona, Spain July 7th-12th, 2002. [Abstract MoPe A3009].
- [50] **NARCISO P, TOZZI V, BALLAGAMBA R, D'OFFIZI G, TOPINO S, CARVELLI G, et al.** Risks and benefits of HAART in primary HIV infection in XIV international AIDS conference, Barcelona, Spain. July 7th-12th, 2002. [Abstract TuPeB 4527].
- [51] **MANIAR J K.** Addressing issues of antiretroviral therapy (ART) in India in XIV international AIDS conference, Barcelona, Spain. July 7th-12th, 2002. [Abstract Mo Pe B 3219].
- [52] **LEUSAREE T, SRITHANAVIBOONCHAI, CHANMANGKANG S, YING-RU L, NATPRATAN C.** The feasibility of HAART in a Northern Thai cohort: 2000-2001 in XIV international AIDS conference, Barcelona, Spain. July 7th-12th, 2002 [Abstract TuPe B 4440].
- [53] **CATHERINE S, ANGLARE X, DAKOURY-DOGBO N, SALOMON R.** Mortality of infected adults receiving antiretroviral therapy in the ANRS 1203 cohort study, Abidjan, RCI in CISMA, Burkina. December 10th-13th, 2001. [Abstract 10DT3-1].
- [54] **ROLAND L.** Expérience de l'efficacité d'une trithérapie associant ddi-3tc-efv : Sénégal étude ANRS 1204 in CISMA, Burkina. December 10th-13th, 2001. [Abstract 10Pt3-211].
- [55] **BISSUEL F, COUPPIE P, EL GUEJ M, MASON S, PRADINAUD R.** Tolerance and activity of an unusual triple nucleoside therapy with AZT, 3TC, and ddi in naive patients from French Guiana in XIV international AIDS conference, Barcelona, Spain. July 7th-12th, 2002. [Abstract MoPeB3289].
- [56] **MORENO A, PERZ ELEAS M J, CORSADO J L, ANTELA A, DRANDO F, BERMUDEZ E. et al.** Toxicity profile of antiretroviral drugs in first line HAART in routine practice in XIV international AIDS conference, Barcelona, Spain. July 7th - 12th, 2002 [Abstract Tu Pe B 4529].

- [57] **SUNGKANUPARPH S, VIBHAGOOOL A., MOOTSIKAPUN P, CHETCHOTISAKD P, TANSUPHASWASWADIKUL S, BOWONWATANUWONG C. et al.** Efavirenz-based regimen in advanced AIDS with cryptococcal meningitis: A prospective multicenter study) in XIV international AIDS conference, Barcelona, Spain. July 7th-12th, 2002. [Abstract Mo Pe B 3221].
- [58] **SOW P S, NGOM N F, DIAKHATE N, GUEYE P M, TOURÉ - KANÉ N C, THIAM S . et al** The Senegalese initiative on access to antiretroviral therapy : Current situation and Perspectives , how to translate pilot study results to public health realities in a country with limited ressources in XIV international AIDS conference, Barcelona, Spain. July 7th - 12th, 2002 [Abstract Mo Pe B 3225].
- [59] **NDIR A, THIAM S, CANESTRI A, LANDMAN R, GUEYE NF, DIAKHATE N. et al.** Peripheral neuropathy in HIV-1 adult infected patients using Stavudine and Didanosine combination therapy with efavirenz in XIV international AIDS conference, Barcelona, Spain. July 7th - 12th, 2002 [Abstract Mo Pe B 3240]
- [60] Rayons des nouveautés à l'hôpital. Rev Prescrire 2004 ; 24
- [61] OMS Améliorer l'accès aux traitements antiretroviraux dans les pays à ressources limitées : Recommandations pour une approche de santé publique. Révision 2003
- [62] IMAARV Initiative Malienne d'accès aux antiretroviraux : Recommandations de 2004.

Annexes

4 = Effets secondaires, 5 = Autres
6 = apparition d'infection(s) opportuniste(s)

5- Perdu de vue: (malade ayant arrêté le traitement sur lequel on n'a aucun renseignement) / ___ / 1= oui, 2 = non

6- Abandon de traitement:(malade ayant arrêté le traitement sur lequel on a des renseignements) / ___ / 1 = oui, 2 = non

7- Effets secondaires:/ ___ / 1 = oui, 2 = non

8- Si oui préciser le type: / ___ /

1= cutanés [fièvre+éruption cutanée: maculopapuleuse, Bulleuse (Lyell)]
2= Hépatiques (ictère, hypertransaminasémie hépatomégalie)
3= Hématologiques (anémie, thrombopénie, neutropénie, Lymphopénie)
4=Polynévrites sensitivomotrices, 5=Digestifs (nausées, vomissements, diarrhées)
6 = Neuropsychiques (céphalées, vertiges, cauchemars); 7= lipodystrophie;
8=pancréatite (hyperlipasémie); 9=hyperglycémie; 10=Autres.

8- Infections opportunistes : / ___ / 1=oui 2=non

9- Si oui préciser le type :

10- Poids:/ ___ / Kg

11- Taux de CD 4 / ___ /cellules/mm3

12- Changement protocole thérapeutique ARV initial / ___ / 1 =oui ,2=non

13- Si oui préciser le nouveau protocole thérapeutique ARV:/ ___ /

1 = DDI + D4T + IND, 2 = DDI + D4T + EFV, 3 = CBV + IND, 4 = CBV +EFV,
5 = CBV + NVP, 6 = 3TC + D4T + IND 7= 3TC + D4T + NVP, 8 = 3TC + DDI + IND,
9 = 3TC + AZT + EFV, 10 = 3TC + D4T +EFV, 11 = AZT + DDI + EFV,
12 = CBV + D4T, 13 =AZT + DDI + IND, 14 = DDI + D4T + NVP, 15 = CBV + DDI,
16 = AZT + DDI + NVP

14- Si oui préciser la ou les raison(s):/ ___ / 1=Effets secondaire 2=Rupture de stock
3=Grossesse, 4=Infections opportunistes,
5=1+4, 6=1+2, 7=2+3, 8=1+3, 9=2+4
10=3+4, 11=autres, 12=échec thérapeutique

15- Modification du traitement(s) associé(s):/ ___ / 1=oui 2=non

16- Si oui préciser la ou les raison(s): / ___ / 1=prophylaxie (CD 4<200)
2=Infection(s) opportuniste(s) guérie(s)
3=Arrêt prophylaxie (CD 4>200)
4=apparition d'infection(s) opportuniste(s)
5=1+4, 6=1+2, 7=2+3

C- DOUZE MOIS DE TRAITEMENT

- 1- Patient décédé : / ___ / 1 = oui, 2 = non
- 2- Si oui préciser la cause / ___ / 1 = Évolution naturelle de la maladie,
2 = Échappement thérapeutique, 3 = Infections opportunistes
4 = Effets secondaires, 5 = Autres
- 3- Observance: / ___ / 1 = oui, 2 = non
- 4- Si non préciser le motif: / ___ / 1 = Manque d'information,
2 = Épuisement financier, 3 = Allégation de guérison,
4 = Effets secondaires, 5 = Autres
6 = apparition d'infection(s) opportuniste(s)
- 5- Perdu de vue: (malade ayant arrêté le traitement sur lequel on n'a aucun renseignement) / ___ / 1 = oui, 2 = non
- 6- Abandon de traitement: (malade ayant arrêté le traitement sur lequel on a des renseignements) / ___ / 1 = oui, 2 = non
- 7- Effets secondaires: / ___ / 1 = oui, 2 = non
- 8- Si oui préciser le type: / ___ /
- 1 = cutanés [fièvre+éruption cutanée: maculopapuleuse, Bulleuse (Lyell)]
2 = Hépatiques (ictère, hypertransaminasémie hépatomégalie)
3 = Hématologiques (anémie, thrombopénie, neutropénie, Lymphopénie
4 = Polynévrites sensitivomotrices, 5 = Digestifs (nausées, vomissements, diarrhées)
6 = Neuropsychiques (céphalées, vertiges, cauchemars); 7 = lipodystrophie;
8 = pancréatite (hyperlipasémie); 9 = hyperglycémie; 10 = Autres.
- 8- Infections opportunistes : / ___ / 1 = oui 2 = non
- 9- Si oui préciser le type :
- 10- Poids: / ___ / Kg
- 11- Taux de CD 4 / ___ / cellules/mm³
- 12- Changement protocole thérapeutique ARV initial / ___ / 1 = oui, 2 = non
- 13- Si oui préciser le nouveau protocole thérapeutique ARV: / ___ /
- 1 = DDI + D4T + IND, 2 = DDI + D4T + EFV, 3 = CBV + IND, 4 = CBV + EFV,
5 = CBV + NVP, 6 = 3TC + D4T + IND 7 = 3TC + D4T + NVP, 8 = 3TC + DDI + IND,
9 = 3TC + AZT + EFV, 10 = 3TC + D4T + EFV, 11 = AZT + DDI + EFV,
12 = CBV + D4T, 13 = AZT + DDI + IND, 14 = DDI + D4T + NVP, 15 = CBV + DDI,
16 = AZT + DDI + NVP
- 14- Si oui préciser la ou les raison(s): / ___ / 1 = Effets secondaire 2 = Rupture de stock
3 = Grossesse, 4 = Infections opportunistes,
5 = 1+4, 6 = 1+2, 7 = 2+3, 8 = 1+3, 9 = 2+4

10=3+4, 11=autres, 12=échec thérapeutique

15- Modification du traitement(s) associé(s): / ___ / 1=oui 2=non

16- Si oui préciser la ou les raison(s): / ___ / 1=prophylaxie (CD 4<200)

2=Infection(s) opportuniste(s) guérie(s)

3=Arrêt prophylaxie (CD 4>200)

4=apparition d'infection(s) opportuniste(s)

5=1+4, 6=1+2, 7=2+3

D- DIX HUIT MOIS DE TRAITEMENT:

1- Patient décédé : / ___ / 1 = oui, 2 = non

2- Si oui préciser la cause / ___ / 1 = Évolution naturelle de la maladie,

2 = Échappement thérapeutique, 3= Infections opportunistes

4 = Effets secondaires, 5 = Autres

3- Observance: / ___ / 1 = oui, 2 = non

4- Si non préciser le motif: / ___ / 1 = Manque d'information,

2=Épuisement financier, 3 = Allégation de guérison,

4 = Effets secondaires, 5 = Autres

6 = apparition d'infection(s) opportuniste(s)

5- Perdu de vue: (malade ayant arrêté le traitement sur lequel on n'a aucun renseignement) / ___ / 1= oui, 2 = non

6- Abandon de traitement:(malade ayant arrêté le traitement sur lequel on a des renseignements) / ___ / 1 = oui, 2 = non

7- Effets secondaires: / ___ / 1 = oui, 2 = non

8- Si oui préciser le type: / ___ /

1 = cutanés [fièvre+éruption cutanée: maculopapuleuse, Bulleuse (Lyell)]

2= Hépatiques (ictère, hypertransaminasémie hépatomégalie)

3= Hématologiques (anémie, thrombopénie, neutropénie, Lymphopénie)

4=Polynévrites sensitivomotrices, 5=Digestifs (nausées, vomissements, diarrhées)

6 = Neuropsychiques (céphalées, vertiges, cauchemars); 7= lipodystrophie;

8=pancréatite (hyperlipasémie); 9=hyperglycémie; 10=Autres.

8- Infections opportunistes : / ___ / 1=oui 2=non

9- Si oui préciser le type :

10- Poids: / ___ / Kg

11- Taux de CD 4 / ___ / cellules/mm³

12- Changement protocole thérapeutique ARV initial / ___ / 1 =oui ,2=non

13- Si oui préciser le nouveau protocole thérapeutique ARV: / ___ /

1 = DDI + D4T + IND, 2 = DDI + D4T + EFV, 3 = CBV + IND, 4 = CBV + EFV,
 5 = CBV + NVP, 6 = 3TC + D4T + IND 7 = 3TC + D4T + NVP, 8 = 3TC + DDI + IND,
 9 = 3TC + AZT + EFV, 10 = 3TC + D4T + EFV, 11 = AZT + DDI + EFV,
 12 = CBV + D4T, 13 = AZT + DDI + IND, 14 = DDI + D4T + NVP, 15 = CBV + DDI,
 16 = AZT + DDI + NVP

14- Si oui préciser la ou les raison(s): / ___ / 1=Effets secondaire 2=Rupture de stock
 3=Grossesse, 4=Infections opportunistes,
 5=1+4, 6=1+2, 7=2+3, 8=1+3, 9=2+4
 10=3+4, 11=autres, 12=échec thérapeutique

15- Modification du traitement(s) associé(s): / ___ / 1=oui 2=non

16- Si oui préciser la ou les raison(s): / ___ / 1=prophylaxie (CD 4<200)
 2=Infection(s) opportuniste(s) guérie(s)
 3=Arrêt prophylaxie (CD 4>200)
 4=apparition d'infection(s) opportuniste(s)
 5=1+4, 6=1+2, 7=2+3

FICHE SIGNALITIQUE**Nom :** Saliou**Prénom :** Mahamadou**Titre de la thèse :** Suivi clinique et biologique des patients sous ARV**Année Universitaire :** 2004-2005**Ville de soutenance :** Bamako**Pays d'origine :** Mali**Lieu de dépôt :** Bibliothèque de la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'odontostomatologie de Bamako**Secteur d'intérêt :** médecine**Résumé :**

La prise en charge thérapeutique de l'infection à VIH est complexe et multidisciplinaire. Elle nécessite un suivi régulier et une bonne observance thérapeutique afin d'éviter la survenue de résistance aux ARV.

L'objectif est d'étudier les réponses thérapeutiques chez les patients vivant avec le VIH/SIDA traités aux ARV ainsi que les principaux effets secondaires cliniques, biologiques et l'observance du traitement.

Il s'agit d'une étude d'observation rétrospective et prospective qui a pris en compte les dossiers IMAARV des patients traités par les ARV entre Novembre 2001 et Octobre 2003 sur le site de l'hôpital du point G.

260 patients ont été inclus avec un sex ratio de 1,03. Les patients étaient âgés de 20 à 68 ans avec une moyenne de 37 ± 9 ans. 94,6 % patients étaient naïfs de tout traitement. Les professions les plus représentées étaient les femmes au foyer (32,3 %), les fonctionnaires (19,2%), les teinturières (9,2), les chauffeurs (7,7%) et les agents de santé (4,6 %).

Les patients porteurs du VIH-1 étaient les plus représentés: 93,1 % suivi du VIH-2 : 4,2 % et VIH-1 et -2 à 2,7 %.

Les motifs de consultations étaient multiples et variés essentiellement : la fièvre (31,6 %), l'amaigrissement (25,3 %), les troubles digestifs fait de diarrhées, de vomissements et de nausées (15,8 %), les neuropathies périphériques (12 %), la toux (8 %).

Les patients étaient essentiellement au stade C de CDC (48,1 %), suivi du stade B (28,1) du stade A (21,9 %) et 1,9 % sans information.

La moyenne de CD4 était de $121 \pm 115,5$ cellules/mm³ et le poids moyen était de $55 \pm 13,3$ kg.

Le schéma thérapeutique le plus représenté était 2 INRT + 1INNRT (50,4 %), suivi de 2INRT + 1IP (49,2 %) et 3 INRT (0,4 %).

Au terme de 6 mois de suivi: Le poids moyen était de $62 \pm 11,4$ kg avec un gain de + 13 kg; La moyenne de CD4 était de 287 ± 208 cellules/mm³ soit + 166 cellules /mm³; L'observance était de 89,5%; **8,1%** des patients étaient décédés; **41,5%** étaient perdus de vue. **33,6%** des patients régulièrement suivis avaient présenté des effets secondaires et **20%** des infections opportunistes; le changement du traitement ARV a été justifié dans 23% de cas. Les causes étaient essentiellement les effets secondaires (59%), la rupture de stock (32%), les infections opportunistes (3%) et l'échappement thérapeutique (3%).

Au terme de 12 mois de suivi: Le poids moyen était de 66 ± 13 kg soit +11 kg ; Moyenne du taux de lymphocytes CD4 était de 360 ± 241 cellules/mm³ soit +239; L'observance a été de 93%; **4%** de décès ont été observés ; 10% des patients étaient perdus de vue; 11,5% des patients avaient présenté des effets secondaires et 6,2% des infections opportunistes. Le changement du traitement ARV a été justifié chez 9,7% des patients, les causes étaient les effets secondaires (75%), rupture de stock (17%), et la grossesse (8).

Au terme de 18 mois de suivi: Le poids moyen était de 67 ± 13 kg soit +12 kg. Il a été obtenu un gain de 134 cellules/mm³ en matière lymphocytes CD4. L'observance était de 98,2%; 2% des patients étaient décédés et 2% perdus de vue. **5,5%** des patients avaient présenté des effets secondaires et **un cas** d'infection opportuniste a été observé. Le changement du traitement ARV a été justifié dans 3,7% les raisons ont été essentiellement les effets secondaires 75% et 25% à la demande du patient pour nombre élevé de prise de médicaments.

Conclusion: Nos résultats montrent clairement la possibilité et l'efficacité des trithérapies antirétrovirales chez les patients VIH positifs dans nos pays en voie de développement, données illustrées par l'augmentation de la moyenne du poids et du taux de lymphocytes T CD4. Cependant, les problèmes d'observance, de tolérance, de perdus de vue et l'accès aux ARV limité par le coût élevé imposent aux praticiens et aux gouvernants à redoubler de vigilance.

Mots clés: VIH, SIDA, Observance, effets secondaires, efficacité, Hôpital du point G, Bamako, Mali

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate, je jure, au nom de l'être Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun travail clandestin d'honoraires.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti, ou de classe sociale viennent s'interposer entre le devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

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

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

Je le jure