

Ministère des enseignements  
Secondaire Supérieur et de la  
Recherche Scientifique



République du Mali  
Un Peuple - Un But - Une Foi



## FACULTE DE MEDECINE DE PHARMACIE D'ODONTO-STOMATOLOGIE

Année académique : 2008-2009

N°..... /

### TITRE

EVALUATION DE LA PRESCRIPTION DES  
MEDICAMENTS CONTRE LES INFECTIONS  
OPPORTUNISTES CHEZ LES PATIENTS SOUS  
ARV SUIVIS AU CESAC DE BAMAKO

### Thèse

Présentée et soutenue publiquement le ...../...../2009  
devant faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie

*par Mr Mamoudou Diarra*

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

### Jury

Président : Professeur Moussa Harama  
Membre : Docteur Fodié Diallo  
Co-Directeur : Docteur Abdoul Karim Berthé  
Directeur : Professeur Elimane Mariko

## DEDICACES

Je dédie ce modeste travail :

A **l'éternel Dieu** (Allah le tout Puissant) et à son prophète Mohamed (Paix et Bénédiction de Dieu sur lui) de nous avoir permis de réaliser ce travail.

### **A mes parents**

#### ***El Hadj Modibo DIARRA***

Tu es le père dont l'éducation et les bénédictions n'ont jamais failli. Papa idéal que tu sois, tu m'as toujours montré le chemin de la bonne conduite, du respect de l'humain et de la sagesse.

Ce travail vient confirmer le titre de meilleur parent d'élève que tu as reçu quand j'étais au lycée.

<< On reconnaît l'arbre à ses fruits >>

Qu'ALLAH te prête longue vie pour que tu bénéficies le fruit de ce travail

#### **Bamby Kadiatou TRAORE**

Ta bonté extrême et surtout ta patience font de toi une mère de grande qualité. Tu m'as entouré d'une grande affection.

J'ai appris auprès de toi la connaissance de Dieu, l'honnêteté et le respect.

Tu n'as ménagé aucun effort pour que je puisse devenir ce que je suis aujourd'hui.

Que ce travail soit une faible récompense pour tes peines et ta patience.

Que **Dieu** te bénisse et te donne longue vie.

### **A ma Tante**

#### **Dr Diarra Ramata Diarra**

Ta qualité humaine, ton souci constant pour les études et la réussite des enfants font de toi une tante exemplaire.

Merci du soutien de tout genre à mon endroit.

Puisse **l'éternel Dieu** octroyer à votre faveur l'ensemble des composantes du bonheur **amen**.

### **A mes oncles, tante**

#### **Feu Sounkalo Diarra et Mary Diarra, Feu Fanta magassouba**

Ce travail est le vôtre malgré vos absences, vous resterez présents dans mon esprit et cela pour toujours. Dormez en paix que Dieu vous bénisse **amen**.

### **A tous mes oncles**

Merci pour votre soutien de tout genre. Que Dieu vous bénisse et vous donne longue vie **amen**.

### **A toutes mes tantes**

Vous m'avez encouragé et soutenu en tout temps et en tout lieu.

Puisse **l'éternel Dieu** vous accordez longue vie **amen**.

### **A mes frères, sœurs, cousins, cousines**

Trouvez dans ce travail, mon exhortation à plus d'assiduité dans les bons actes quotidiens de la vie humaine. Soyez partisans de grands efforts car dit-on :

<< Est fertile toute terre quand on est paysan de bon père >>

Puisse **l'éternel Dieu** nous préserver de la déchirure du tissu social **amen**.

**A Mll Kadidiatou Touré**

Je n'oublierai jamais les bons moments que nous avons passés ensemble. Que ce travail renforce le lien existant entre nous. Que Dieu te bénisse et te prête longue vie. Courage et bonne chance pour le reste de tes études.

**A tous ceux qui souffrent de VIH/SIDA au Mali et tous ceux qui ont perdu des proches :**

Puisse ce travail contribuer aux voies et moyens vers l'apaisement de vos maux et de prise de décisions pour l'amélioration de la prise en charge des patients !

## **Remerciements**

Mes remerciements vont :

### **A la Direction d'ARCAD SIDA**

### **A tout le personnel du CESAC**

Coordinateur- médecins-pharmaciens-infirmiers- laborantins- archivistes-informaticiens. Psychologues- Agents psycho-sociaux - gardiens merci pour votre franche collaboration ; pour la réalisation de ce travail ; merci pour toujours.

### **Au personnel de la pharmacie du CESAC :**

Dr Abdoul Karim Berthé, Major Ousmane Traoré, Dr Oumar Dogoni, Rokiadou Dème (soleil), interne Bourama Coulibaly et Gaoussou Haidara, a Mme Koita Viktoria, Mr Sissoko merci pour l'accueil, les conseils, le soutien et la connaissance que j'ai reçus auprès de vous qu'Allah exauce vos vœux les meilleurs

### **A ma tante Dalla Damba et Famille Diallo**

Merci pour tout ce que vous avez fait pour moi tout au long de mes études. Trouvez ici l'expression de ma profonde gratitude.

**A tous mes enseignants** du fondamental, second cycle, lycée.

**A l'ensemble des chargés de cours** à la faculté de médecine, de pharmacie et d'odonto-stomatologie (FMPOS) étendus au reste **du personnel** de la FMPOS.

### **A l'ensemble du personnel de l'USAC/CNAM**

Dr Dembélé, Dr Keita Penda, Mariam, ouattara ; interne Kass ; interne sœur Elisabeth Konaté.

Merci pour votre hospitalité, votre contribution à la réalisation de ce travail. Que **Dieu** vous bénisse.

### **Mr Keita Youssouf et sa famille**

Pour votre soutien de tout genre pour la concrétisation de ce travail.

Trouvez ici l'expression de mes sincères remerciements.

Que Dieu vous bénisse.

### **A Docteur Koné Dramane**

Je ne saurai comment te remercier pour tout ce que tu as fait pour la réalisation de ce travail.

Votre qualité d'homme de science, votre simplicité et surtout votre disponibilité ont largement amélioré la qualité de ce travail.

Trouvez ici l'expression de ma profonde gratitude.

### **A Mme Diawara Mariam Kebé**

Pour tout ce que tu as fait pour moi que Dieu te récompense et te prête longue vie **amen**.

### **A tous mes amis**

Balla Konaré Pi, Seydou Keita (tati), Souleymane Doumbia (soul), Tall et tous ceux dont les noms ne sont pas mentionnés

**A mes condisciples**

Dr Balla, Dr Bakary Cissé, Dr Niangado, Oumar, Sah dit Baba coulibaly, Birama Diarra, Adama Diarra, Ousmane Coulibaly (Oscar), Moussa Koné ; Ckieh Amadou Bary ; Moussa Diabaté, Nagou Tolo, Souhel moulaye, Fatoumata Diawara, Théodrine. Tous ceux dont les noms ne sont pas mentionnés

**A la coordination des étudiants ressortissants de Kayes**

**A l'état major renaissance convergence syndicale**

**A l'association humanitaire << Pharma-Aid >>**

**A la promotion Pr Flabou 2007**

Pour toutes ces années que nous avons passées ensemble au cours de notre formation. Courage et plein de succès dans nos carrières respectives.

**A l'association AFAS/AMAS**

Pour votre soutien auprès des personnes vivants avec le VIH/SIDA.

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

### **Professeur Moussa Harama**

- **Professeur en chimie organique à la faculté de médecine de pharmacie et d'odonto – stomatologie.**

Cher maître,

C'est un grand plaisir et un honneur que vous nous faites en acceptant de présider ce jury de thèse malgré votre calendrier chargé.

Nous avons été profondément marqués par votre abord facile, votre générosité, votre disponibilité et votre sollicitude.

Nous sommes fiers de l'enseignement de qualité que vous nous avez délivré. Vos conseils et remarques ont été d'une grande utilité à l'amélioration de ce travail.

Qu'il nous soit permis, cher maître de vous exprimer notre profonde gratitude.

## **A notre maître et juge**

### **Docteur Fodié Diallo**

- **Médecin coordinateur de l'USAC (unité de soins d'accompagnement et de conseils) au centre de référence de la commune V.**

Cher maître,

C'était un plaisir pour nous d'avoir eu des moments d'entretiens, de partages avec vous pour ce travail.

Homme modeste, très simple, aimant le travail bien ordonné.  
Trouvez ici cher maître, nos sincères remerciements.

## **A notre maître et co-directeur de thèse**

### **Docteur Berthé Abdoukarim**

➤ **Responsable Unité Pharmacie - Biologie du CESAC,**

Cher maître,

Vous nous avez accueilli au service comme des amis. Vous êtes restés un berger pour nous.

Ce travail est le témoignage de la confiance que vous avez placée en nous. Tout au long de notre cheminement vous nous avez montré l'intérêt ainsi que le sens de la précision et de la rigueur dans le travail.

Nous avons été fascinés par votre patience, votre disponibilité, votre amour du travail bien fait.

Soyez assuré cher maître de nos sentiments de profond respect.

## **A notre maître et Directeur de Thèse**

### **Professeur Elimane MARIKO**

- **Professeur titulaire en pharmacologie à la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-stomatologie,**
- **Chargé des missions et chef de la cellule sectorielle de lutte contre le VIH/SIDA au ministère de défense et des anciens combattants,**

Cher maître,

Nous avons admiré vos qualités scientifiques et humaines tout au long de notre cycle à la FMPOS.

Homme de principe, votre simplicité, votre modestie ainsi que votre rigueur scientifique n'ont d'égal que notre admiration.

Nous sommes fiers de compter parmi vos étudiants.

Veillez croire, cher maître, l'expression de notre profonde gratitude.

## **I-INTRODUCTION**

Décrite pour la première fois en 1981, l'infection à VIH, constitue à l'heure actuelle un des grands problèmes de santé publique dans le monde avec ses multiples infections opportunistes à répétitions.

Ces infections opportunistes (IO) constituent l'essentiel de la symptomatologie de l'infection à VIH responsable d'une lourde mortalité et morbidité des personnes vivant avec le VIH (PVVIH) ; surtout dans les pays en voie de développement. . **[1]**

En 2007, les progrès méthodologiques relatifs aux estimations des épidémies de VIH appliqués à une gamme élargie de données nationales, ont conduit à des modifications importantes du nombre estimé de PVVIH à travers le monde.

On estime à 33,2 millions de PVVIH dans le monde dont 2,5 millions de nouveaux cas ; 2,1 millions en sont décédés. **[2]**

Au Mali, la prévalence de l'infection par le VIH était de 1,7% en 2001 contre 1,3% en 2006. **[3]**

La plupart des manifestations et tumeurs opportunistes surviennent lorsque le nombre de CD4/ mm<sup>3</sup> est inférieur à 350/ mm<sup>3</sup> ce qui prend en médiane 10 ans après la contamination par le VIH hors prise en charge thérapeutique (prophylaxie des médicaments contre les IO et le traitement ARV). **[4]**

En Afrique comme partout dans le monde plusieurs études ont été menées sur les infections opportunistes.

Nous pouvons citer celle de SKALKY et AL au Cameroun qui ont obtenu des taux de prévalence globale des infections parasitaires et mycosiques respectivement 31,8% et 80% chez les patients sans traitement ARV.

AKA et AL en COTE D'IVOIRE ont trouvé une fréquence de 13% des infections opportunistes chez les porteurs du VIH sous ARV. **[5]**

Au Mali, les études menées sur le VIH par Koné en 2004 et Kaba en 2005 dans le service de médecine de l'hôpital du Point G ont rapporté respectivement des fréquences de 12,6 % et de 15,4% d'infections opportunistes au cours du VIH qui posaient d'énormes difficultés de prise en charge. **[5,6]**

Selon une étude menée au service de maladies infectieuses et tropicales à l'hôpital du Point G sur les causes liées aux décès, la chimioprophylaxie primaire au cotrimoxazole était absente à l'admission des patients dans 95,3% des cas. La tuberculose (23,3%), la toxoplasmose (14%), les pneumopathies non tuberculeuses (14%), la maladie de kaposi disséminée et les IO digestives (23,2%) étaient les plus associées aux décès. [7]

Avec le Décret N° 05\_147 PRM du 31 mars 2005 portant sur la gratuité des soins et des analyses biologiques des malades du VIH, les différents sites de Prise en charge ont bénéficiés d'une dotation de médicaments contre les infections opportuniste.

La plupart des IO répondent à un traitement spécifique, l'efficacité de ce traitement est étroitement liée à la précocité de son instauration et à la restauration immunitaire grâce à la trithérapie antirétrovirale.

Compte tenu de l'importance de la survenue antérieure des IO au cours du traitement ARV, nous avons envisagé une étude sur l'évaluation de la prescription des médicaments contre les infections et tumeurs opportunistes chez les patients suivis sous traitement ARV au Centre d'Ecoute de Soins d'Animation et de Conseil (CESAC) pour les personnes vivant avec le VIH/SIDA de Bamako.

## **II.OBJECTIFS**

### **II.1.OBJECTIF GENERAL :**

Evaluer la prescription des médicaments contre les infections opportunistes chez les patients adultes sous ARV suivis au CESAC.

### **II.2. OBJECTIFS SPECIFIQUES :**

- Déterminer la fréquence de prescription des médicaments contre les infections opportunistes,
- Identifier les infections opportunistes rencontrées,
- Identifier les différentes molécules utilisées contre les infections opportunistes et leurs classes thérapeutiques,
- Identifier les difficultés d'approvisionnement en médicament anti-infections opportunistes,
- Identifier les schémas thérapeutiques antirétroviraux utilisés.

### **III. Généralités**

#### **1. Epidémiologie**

##### **1.1 Situation épidémiologique actuelle**

L'infection par le VIH a commencé à se propager à la fin des années 1980, d'une part dans la population masculine homosexuelle et bisexuelle de certaines zones urbaines d'Amérique, d'Australie et d'Europe occidentale et d'autre part chez les hommes et les femmes à partenaires sexuels multiples de certaines régions des caraïbes et d'Afrique centrale et orientale. Ensuite la propagation s'est faite parmi les usagers de drogues intraveineuses et leurs partenaires. [4]

En fin 1999, le VIH était présent dans tous les pays du monde à des degrés divers. [8,9]

On distingue deux types de virus : le VIH1 et le VIH2.

Le premier étant le plus répandu, le second se rencontrant surtout en Afrique occidentale. [2]

En fin 2006 les estimations de l'ONU SIDA/OMS faisaient état de 39,5 millions de PVVIH. Le nombre de nouveaux cas d'infection par le VIH dans la même année était 4,3 millions dont plus de 410 000 enfants de moins de 15 ans et le nombre de décès dus au SIDA s'élevait à 2,9 millions dont 380 000 enfants de moins de 15 ans. [8]

Au total en fin 2007 on estime au maximum à 36,1 millions le nombre de personnes infectées au niveau mondial dont 22,5 millions en Afrique subsaharienne. [2]

L'expansion est sévère en Afrique et en Asie du Sud-est. [1, 2,8]

En France on estime à environ 130 000 le nombre de PVVIH. Le nombre de nouvelles contaminations serait de 4000 à 5000 par an depuis 2003. [2]

L'Afrique subsaharienne était depuis en fin 2002 la région du monde la plus touchée par le VIH et le SIDA avec 29,4 millions de personnes infectées soit 70% du taux mondial d'infections pour une population qui compte à peine 10% du taux mondial d'habitants. [8]

Au Mali, le premier cas de SIDA a été observé en 1985. En 2000 on estimait à plus de 100 000 le nombre de personnes porteuses du VIH et SIDA et le nombre de cas réels notifiés en 2001 à l'OMS étaient de 6639. [3]

La contamination par voie sexuelle a été de loin le mode prédominant à 90%. La prévalence du VIH pour l'ensemble du Mali en 2001 était de 1,7% avec des variations non négligeables par région : Bamako 2,5%, Ségou 2%, Kayes 1,9%, Koulikoro 1,9%. [2,3]

Les estimations de l'enquête démographique de santé (EDS) en sa quatrième édition, en 2006, font état d'une prévalence de 1,3%. [3]

**Tableau I :** Récapitulatif de l'épidémie de VIH et SIDA dans le monde, décembre 2007 selon ONU/SIDA/OMS.

---

<b>Nombre de personnes vivant avec le VIH et SIDA :</b>
<b>Total :</b> 33,2 millions [30,6-36,1 millions]
<b>Adultes:</b> 30,8 millions [28,2-33,6 millions]
<b>Femmes :</b> 15,4 millions [13,9-16,6 millions]
Enfants, moins de 15ans : 2,5millions [2,2-2,6millions]

---

<b>Nouvelles infections à VIH</b>
<b>Total :</b> 2,5millions [1,8- 4,1millions]
<b>Adultes :</b> 2,1millions [1,4-3,6millions]
<b>Enfants, moins de 15ans :</b> 420 000 [350.000-540.000]

---

<b>Décès dus au SIDA</b>
<b>Total :</b> 2,1 millions [1,9-2,4 millions]
<b>Adultes :</b> 1,7million [1,6-2,1 millions]
<b>Enfants, moins de 15ans :</b> 330.000 [310.000-380.000]

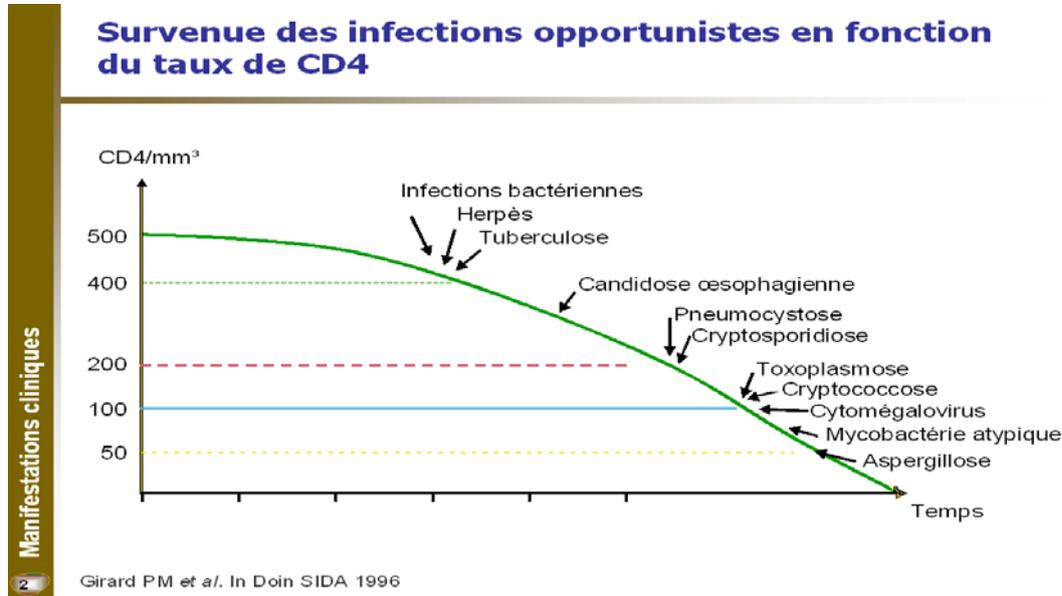
---

Le tableau ci-dessus explique la situation épidémiologique en décembre 2007.

## 2) Définition des termes

### a. Immunodépression :

Caractérise un état dans lequel une personne voit ses défenses immunitaires affaiblies.



**Figure 1** : Survenue des IO en fonction du taux de CD4 [11].

**b) Infections opportunistes** : sont des infections qui profitent de l'affaiblissement du système immunitaire pour se développer.

Elles sont dues à des micro-organismes (virus, champignons, bactéries et métazoaires) [11].

**c) médicament** : << on entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques >> [12].

**d) Patients sous ARV** : correspondent à toute PVVIH chez qui une chimiothérapie anti rétrovirale est initiée.

### **3. Modes de transmission du VIH [12] [13]**

Les principaux modes de transmission sont aujourd'hui parfaitement connus. Il s'agit de :

- **la transmission par voie sexuelle :**

Elle se fait par l'intermédiaire des muqueuses buccales, génitales ou rectales, lorsqu'elles sont en contact avec les sécrétions sexuelles ou le sang contenant le virus. Chez les homosexuels ou bisexuels masculins la voie ano-génitale comporte un risque majeur de contamination.

- **La transmission par voie sanguine :**

Elle concerne les usagers de drogues par voie injectable, les hémophiles et les transfusés.

Les contaminations professionnelles (cas du personnel soignant) n'ont été documentées que dans les cas d'exposition au sang ou du liquide biologique contaminant.

- **La transmission verticale (mère-enfant) :**

Elle peut survenir à différentes étapes de la grossesse : pendant la grossesse à travers le placenta, au cours de l'accouchement et à travers le lait maternel.

Particularité en Afrique et au Mali : ce sont les pratiques traditionnelles comme le tatouage, la scarification, l'excision, la circoncision, l'évirat et sororat.

### **4. Notion de virologie fondamentale**

#### **4.1 Définition du VIH [15] [14]**

Aujourd'hui, le VIH est certainement le virus humain le mieux connu. C'est un membre de la famille des rétrovirus. Ces virus sont définis par leur mode de répllication qui passe par une étape de rétro transcription de leur matériel génétique constitué de deux molécules d'ARN identiques, en ADN. Cette étape indispensable à la multiplication du virus est possible grâce à une enzyme présente dans le virus : la transcriptase inverse.

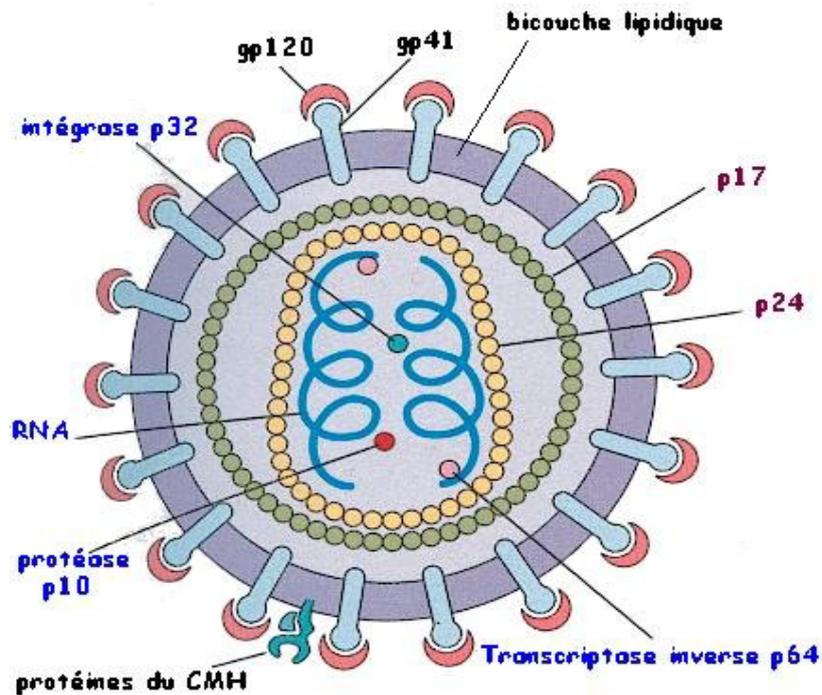
## **4.2 Classification des VIH [7]**

Il existe trois catégories de rétrovirus classés selon les critères de pathogénie et de divergences génétiques : les oncovirus, les lentivirus et les spumavirus. Les VIH sont rattachés à la catégorie des lentivirus. Ces derniers provoquent des maladies à évolution lente. Les oncovirus sont souvent associés aux tumeurs ou à des leucémies. Les spumavirus sont quant à eux considérés jusqu'à présent comme non pathogènes pour l'hôte.

## **4.3 Structure des VIH [15]**

Comme tous les rétrovirus, les VIH 1 et VIH 2 sont libérés par bourgeonnement à la surface des cellules qui les produisent. Le virus possède une membrane, une matrice et une capsid.

- La membrane est d'origine cellulaire et en elle sont ancrées les molécules
  - De glucoprotéine d'enveloppe externe (SU p120) et de glucoprotéine transmembranaires (TM gp141).
  - L'intérieur de la particule virale est tapissée de molécules correspondante aux protéines de la matrice (p17 MA) et contient également la protéase virale.
  - La capsid virale est constituée de protéines internes du virus (p24 CA), des protéines de la nucléocapsid (p7 MC), deux des trois enzymes virales nécessaires à sa réplication et le matériel génétique du virus constitué de deux molécules ARN identiques.



**Figure 2** : structure du VIH [15]

#### 4.4 Génome et variabilités génétiques des VIH [15] [17]

L'organisation génétique des VIH1, VIH2 et du SIV est similaire. Sur la base des distances génétiques entre les VIH1 retrouvés chez les patients, une classification en trois groupes distincts appelés M, N et O a été établie [15]. Le groupe M (majoritaire) regroupe jusqu'à présent, au moins 10 sous types VIH-1 désignés de A à J. Au niveau mondial ce sont les infections par le sous type C qui sont majoritaires. Des phénomènes de recombinaison génétique chez les sujets co-infectés par des sous types distincts de VIH-1 sont également à l'origine de nouveaux virus recombinant [17].

Les VIH-1 du groupe O (outlier) identifiés au Cameroun et au Gabon sont plus rares [17]. Il en est de même des infections au VIH-1 du groupe N, également identifiés au Cameroun. Les liens phylogénétiques récemment établis entre les virus N et des SIV de chimpanzés indiquent que des événements d'anthropozoonose pourraient être à l'origine de l'infection VIH-1 [15].

## **4.5 Physiopathologie [7] [14]**

### **4.5.1 Cycle répliatif des VIH**

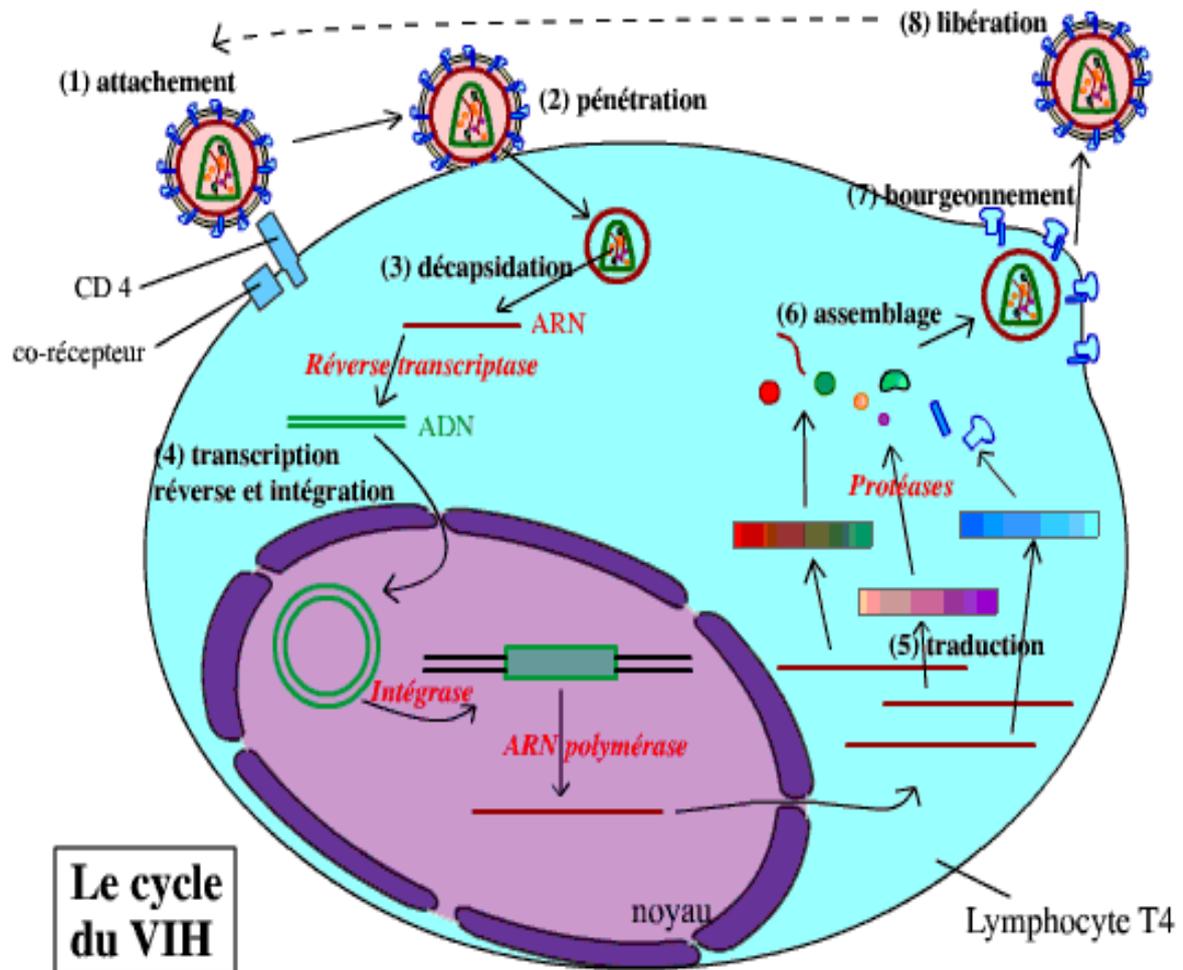
Les principales étapes du cycle répliatif du VIH sont communes à tous les rétrovirus. Leur connaissance est essentielle à la compréhension de la physiopathologie de l'infection au VIH, et surtout chacune de ces étapes constitue une cible potentielle pour une thérapeutique antirétrovirale. Le virus du SIDA présent dans le sang est capable de se fixer à des cellules particulières du système immunitaire: les lymphocytes T4. Ces lymphocytes sont ainsi nommés, car porteurs de la protéine transmembranaire CD4. La fixation du virus à ces cellules fait intervenir cette protéine CD4 (reconnue par la protéine gp120 du virus), ainsi que d'autres protéines membranaires (les co-récepteurs) (voir "entrée du virus").

A partir de cette fixation, le matériel génétique du VIH peut pénétrer dans le lymphocyte.

Une fois dans le cytoplasme, l'ARN du virus est rétro transcrit en ADNc double brin. Cet ADNc pénètre dans le noyau, et s'intègre au génome de la cellule hôte. L'expression des gènes du virus permet alors la fabrication des protéines du virus.

Assemblées, elles permettent la formation de nouveaux virions, qui bourgeonnent de la cellule, en s'entourant au passage d'une membrane (héritée de la cellule infectée). Ceci permet la libération de nouveaux virus dans le sang de l'organisme infecté. Il est à noter que l'expression du génome viral se réalise grâce à la machinerie de transcription (puis de traduction) de la cellule infectée.

Le schéma ci-dessous résume ce cycle.



**Figure 3:** Cycle répliatif du VIH [7,14]

**Tableau II : Les étapes du cycle répliatif du VIH [7, 15]**

<b>Légende: Les étapes du cycle répliatif du VIH</b>	
<p><b>(1) attachement</b></p> <p>Le virus se fixe sur le lymphocyte T4, par reconnaissance entre la protéine virale gp120 et la protéine CD4 du lymphocyte (ainsi qu'un co-récepteur).</p>	<p><b>(5) traduction</b></p> <p>Après avoir été transcrits par l'ARN polymérase de la cellule, les ARN messagers viraux sont traduits en trois précurseurs protéiques. Ces précurseurs sont clivés par des protéases, pour donner les différentes protéines du virus.</p>
<p><b>(2) pénétration</b></p> <p>Les deux membranes (du virus et du lymphocyte) fusionnent, ce qui permet la pénétration de la nucléocapside (les deux capsides + le matériel génétique, etc.) du virus dans le cytoplasme.</p>	<p><b>(6) assemblage</b></p> <p>Les protéines virales et l'ARN viral (transcrit par ailleurs) sont associées pour reformer des virus (sans la membrane). Les protéines virales membranaires sont intégrées à la membrane du lymphocyte.</p>
<p><b>(3) décapsidation</b></p> <p>Les deux capsides se dissocient, libérant l'ARN viral dans le cytoplasme.</p>	<p><b>(7) bourgeonnement</b></p> <p>Le virus bourgeonne, emportant un fragment de la membrane plasmique du lymphocyte (qui contient uniquement les protéines membranaires virales).</p>
<p><b>(4) reverse transcription et intégration</b></p> <p>Grâce à la reverse transcriptase virale, l'ARN viral est rétro transcrit en ADN double brin. Cet ADN pénètre dans le noyau, où il s'intègre au génome du lymphocyte. Il est ensuite transcrit en ARN.</p>	<p><b>(8) libération</b></p> <p>Les nouveaux virus sont libérés dans le milieu intérieur. Ils peuvent infecter de nouveaux lymphocytes T4.</p>

#### **4.5.2 Cellules cibles des VIH**

Les cellules sensibles à l'infection VIH sont principalement celles qui expriment à leur surface le récepteur CD4 et un des co-récepteurs.

Il s'agit de la sous population des lymphocytes TCD4+ helper (ou auxiliaire), mais aussi des monocytes/macrophages ou des cellules de la même origine telles les cellules dendritiques et les cellules de Langherans ainsi que les cellules microgliales du cerveau.

Dans d'autres cellules, les virus sont simplement emprisonnés sans se répliquer. C'est le cas des cellules folliculaires dendritiques présentes dans les centres germinatifs des ganglions [17].

#### **5. Aspect clinique de l'infection par le VIH, classification et diagnostic biologique [9] [19] [15].**

##### **5.1 Histoire naturelle**

Le terme histoire naturelle désigne l'ordre habituel et prévisible dans lequel se déroulent les manifestations cliniques et biologiques de l'infection VIH. Grâce aux nombreuses études de cohortes mises en place dès le début de l'épidémie, cette histoire naturelle est aujourd'hui bien connue. L'évolution de la maladie a connu de nombreuses modifications du fait de l'introduction de plus en plus précoce des traitements ARV efficaces capables d'influencer le cours de l'infection.

L'évolution spontanée de l'infection VIH peut être divisée en trois phases :

- ❖ La primo-infection ou phase aiguë. (dure quelques semaines)
  
- ❖ La phase chronique. (plusieurs années)
  
- ❖ La phase finale symptomatique

##### **5.2 Définitions du SIDA et diagnostic clinique [15].**

Le SIDA représente une forme tardive et compliquée de l'infection par le VIH. Il a été défini initialement comme une maladie évoquant une atteinte de l'immunité à médiation cellulaire sans cause connue de diminution des résistances à cette maladie.

Au fil du temps sa définition a évolué et s'est enrichie avec comme base clinique la proposition des CDC (centers for diseases control) faite en 1987. Aujourd'hui, les critères de définition sont essentiellement basés sur la classification CDC révisée en 1993 et la classification en stades cliniques proposée par l'OMS.

#### **---- classification en stade clinique proposée par l'OMS**

##### **Stade clinique 1 :**

- patient asymptomatique

adénopathie persistante généralisée

Degré d'activité 1 : patient asymptomatique, activité normale.

##### **Stade clinique 2 :**

Perte de poids inférieur à 10% du poids corporel

- manifestations cutané-muqueuses mineures (dermite séborrhéique, prurigo, onychomycose, ulcérations buccales récidivantes, perlèche)
- Zona au cours des 5 dernières années,
- infections récidivantes des voies respiratoires supérieures,
- Et/ou degré d'activité 2 : patient symptomatique mais avec activité normale.

##### **Stade clinique 3 :**

- perte de poids supérieure à 10% du poids corporel.
- diarrhée chronique inexplicée pendant plus de 1 mois.
- fièvre prolongée inexplicée (intermittente ou constante) pendant plus de 1 mois.
- candidose buccale (muguet).
- leucoplasie chevelue buccale.
- tuberculose pulmonaire, dans l'année précédente.
- 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 :**

- syndrome cachectique du VIH, selon la classification des CDC
- pneumopathie à *pneumocystis carinii*
- toxoplasmose cérébrale
- cryptosporidiose accompagnée de diarrhée pendant plus d'un mois
- cryptococcose extra pulmonaire.
- cytomegalovirose (CMV) touchant un autre que le foie, la rate ou les ganglions lymphatiques
  
- herpes cutanéomuqueux pendant plus de 1 mois ou viscéral quelle qu'en soit la durée
  
- leuco encéphalopathie multifocale progressive.
- toute mycose endémique généralisée (histoplasmosse, coccidiomycose.....)
- candidose de l'œsophage, de la trachée, des bronches, ou des poumons
- mycobactérie atypique, généralisée
- septicémies à salmonelles non typhiques
- tuberculose extra pulmonaire
- lymphome
- maladie de kaposi
- encéphalopathie à VIH selon la définition des CDC
- et/ ou degré d'activité 4 : patient alité plus de la moitié de la journée pendant le dernier mois.

#### **.....Classification CDC d'Atlanta de 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 critère des catégories B et C :

- Infection VIH asymptomatique

- LGP (lymphadénopathie généralisée persistante)
- Primo-infection symptomatique

**Catégorie B :**

Manifestation clinique chez un adulte ou un adolescent infecté par le VIH ne faisant pas partie de la catégorie C et qui réponde au moins à l'une des conditions suivantes :

- Elles sont liées au VIH ou indicatives d'un déficit immunitaire ;
- Elles ont une évolution clinique ou une prise en charge thérapeutique compliquée par l'infection VIH.

Les pathologies suivantes font partie de la catégorie B, la liste n'est pas limitative :

- angiomatose bacillaire ;
- candidose oro-pharyngée ;
- candidose génitale, persistante, ou qui répond mal au traitement ;
- dysplasie du col (modérée ou grave), carcinome *in situ* ;
- syndrome constitutionnel : fièvre ( $\geq 38,5^{\circ}$  c) ou diarrhée supérieurs à un mois ;
- leucoplasie chevelue de la langue ;
- zona récurrent ou envahissant plus d'un dermatome ;
- purpura thrombocytopénique idiopathique ;
- salpingite, en particulier lors des complications par abcès tubo-ovariens ;

- neuropathie périphérique.

**Catégorie C :**

Cette catégorie correspond à la définition du SIDA chez l'adulte.

Lorsqu'un sujet a présenté une des pathologies de cette liste, il est classé définitivement dans la catégorie C :

- candidose bronchique, trachéale ou pulmonaire ;
- candidose de l'œsophage ;
- cancer invasif du col ;
- coccidioïdomycose, disséminée ou extra pulmonaire ;
- cryptococcose extra pulmonaire ;
- cryptosporidiose intestinale supérieure à un mois ;
- infection à CMV (autre que foie, rate, ou ganglions) ;
- rétinite à CMV (avec altération de la vision) ;
- encéphalopathie due au VIH ;
- infection herpétique, ulcères chroniques supérieurs à un mois, ou bronchique pulmonaire, ou oesophagienne ;
- histoplasmosse disséminée ou extra pulmonaire ;
- isosporidiose intestinale chronique (supérieure à un mois) ;
- maladie de kaposi
- lymphome de Burkitt ;

- lymphome immunoblastique ;
- lymphome cérébral primitif ;
- infection à *Mycobacterium avium* ou *Kansasii*, disséminée ou extra pulmonaire ;
- infection à *Mycobacterium tuberculosis*, quelque soit le site (pulmonaire ou extra pulmonaire) ;
- infection à mycobactéries, identifiées ou non, disséminée ou extra pulmonaire ;
- pneumopathie à *Pneumocystis carinii* ;
- pneumopathie bactérienne récurrente ;
- leuco encéphalopathie multifocale progressive ;
- septicémie à *Salmonella non typhi* récurrente ;
- toxoplasmose cérébrale ;
- syndrome cachectique dû au VIH

Nombre de lymphocytes TCD4+	Catégorie clinique		
	(A) Asymptomatique Primo-infection Ou LGP	(B) Symptomatique Sans critères (A) ou (C)	(C) Sida
>500/mm <sup>3</sup>	A1	B1	C1
200 - 499/mm <sup>3</sup>	A2	B2	C2
<200/mm <sup>3</sup>	A3	B3	C3

**Tableau III:** Révision 1993 du système de classification CDC de l'infection VIH pour les adultes et les adolescents

### **5.3 Diagnostic biologique [6] [47].**

Le diagnostic biologique de l'infection par le VIH est fondé sur la détection des anticorps sériques anti-VIH. Dans certaines conditions comme la primo-infection ou chez le nouveau né de mère séropositive pour le VIH, il est nécessaire de recourir à d'autres méthodes diagnostiques telles que la détection d'antigènes viraux circulants, la détection de matériel génétique à partir de plasma ou de cellules infectées ou encore la détection de virus par co-culture lymphocytaire (diagnostic direct).

#### **5.3.1 Diagnostic indirect**

##### **5.3.1.1 Tests de dépistage**

La détection des anticorps anti-VIH repose sur la réalisation et la visualisation d'une réaction antigène-anticorps entre les anticorps sériques du sujet infecté et les antigènes viraux produits en laboratoire. Les méthodes de référence pour la visualisation de cette réaction sont actuellement les méthodes immunoenzymatiques de type ELISA.

On distingue des ELISA de première, deuxième, et troisième génération.

##### **5.3.1.2 Tests de confirmation**

###### **a) Le Western Blot**

La technique de référence est le Western Blot où les protéines virales sont séparées par électrophorèse avant d'être transférées sur une membrane de nitrocellulose. Les anticorps dirigés contre chacune des protéines sont détectés sur ce support par une réaction immuno-enzymatique qui matérialise la protéine sous forme de bande colorée.

###### **b) La RIPA (Radio immuno précipitation assay)**

C'est une technique difficile à standardiser, réservée aux laboratoires spécialisés et agréés.

### **c) Les tests de confirmation de deuxième génération**

Encore appelés Line Immuno Assay « LIA », ces tests utilisent des protéines recombinantes et/ou des peptides synthétiques des VIH.

#### **5.3.2 Diagnostic direct**

##### **5.3.2.1 Détection de l'antigène p24**

Les méthodes ELISA commercialisées détectent essentiellement la protéine p24 du VIH-1. La positivité de la réaction peut être confirmée par un test de neutralisation qui permet d'exclure un possible faux positif.

La recherche d'antigène p24 dans le sérum est aujourd'hui essentiellement indiquée chez le nouveau né de mère séropositive pour le VIH-1 et lors d'une suspicion de primo-infection.

##### **5.3.2.2 Amplification génique**

La PCR ou (polymérase Chain réaction) permet la détection de faibles quantités plasmatiques d'ADN du VIH. L'intérêt de la PCR est de détecter de très faibles quantités de virus alors que les anticorps spécifiques ne sont pas encore dosables. Il permet également de rechercher le VIH dans les différents tissus ou cellules et de quantifier la charge virale.

## **6. LES ANTIRETROVIRAUX. (ARV)**

### **6-1-Définition des ARV**

Les antirétroviraux constituent un groupe de médicaments anti-infectieux antiviraux actifs sur les virus du syndrome de l'immunodéficience acquise (VIH1 et VIH2). Il s'agit de médicaments essentiellement virustatiques qui agissent par inhibition enzymatique [15].

### **6-2 -CLASSIFICATION DES ANTIRETROVIRAUX**

Les antirétroviraux actuellement disponibles agissent au niveau de deux enzymes nécessaires à la réplication du VIH et de l'entrée du virus dans la cellule :

- **Les inhibiteurs de la reverse transcriptase**
  - Les analogues nucléosidiques et nucléotidiques inhibiteurs de la transcriptase inverse (TI)
  - Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse
  
- **Les inhibiteurs de la protéase**
  
- **Les inhibiteurs de fusion et d'entrée**
  
- **Les inhibiteurs d'intégrase**
  
- **Les inhibiteurs de Co-récepteurs**

#### **6-2-a-INHIBITEURS NUCLEOSIDIQUES DE LA TI**

Ces inhibiteurs nucléosidiques de la TI (INTI ou NRTI pour nucléoside reverse transcriptase inhibitor) sont des pro médicaments qui doivent être triphosphorylés dans la cellule pour être actifs. Ils entrent alors en compétition avec les nucléosides naturels et sont incorporés dans le premier brin d'ADN pro-viral lors de la synthèse par la TI. Ils n'ont pas de groupement OH en 3', de sorte que leur incorporation empêche la TI d'ajouter un nouveau nucléotide à l'ADN pro viral en formation, entraînant l'arrêt prématuré de l'élongation de l'ADN pro-viral.

Les analogues nucléosidiques sont, à des degrés divers, des inhibiteurs de l'ADN polymérase mitochondriale. D'où une toxicité mitochondriale mise en évidence dès les phases pré cliniques de leur développement. Cette toxicité a une expression clinique et biologique au niveau de plusieurs organes, se traduisant par des myopathies, des lipotrophies, des neuropathies périphériques, des pancréatites, voire des défaillances polyviscérales par acidose lactique, parfois fatales. De rares cas de mitochondriopathies sévères ont été observés chez les enfants exposés aux ARV pendant la grossesse [14].

#### **Les différentes molécules :**

- Zidovudine (AZT)
- Didanosine (DDI)
- Lamivudine (3TC)
- Stavudine (D4T)
- Abacavir300mg (ABC)
- (Zidovudine300mg+Lamivudine 150mg) en une molécule fixe.
- (Zidovudine300mg+Lamivudine 150mg+Abacavir300)
- (Zidovudine300mg+Lamivudine150mg+Nevirapine200mg) en une molécule fixe.
- (Lamivudine150mg+Stavudine30mg) en une molécule fixe.
- (Lamivudine150mg+Stavudine30mg+Nevirapine200mg) en une seule molécule.
- Ténofovir (TDF)
- (ténofovir300mg+emtricitabine200mg)
- Hivid= Zalcitabine
- Emtricitabine (TFC)

Les huit premières molécules sont utilisées au Mali.

### **ZIDOVUDINE**

**Classe :** Inhibiteur nucléosidique de la reverse transcriptase (analogue de la thymidine).

**Présentation:** Gélules à 100 mg, 250 mg, comprimés à 300 mg en boîte de 60, solution buvable à 100 mg/10ml, flacon pour perfusion à 200mg /20ml

#### **Posologie recommandée**

**Chez l'adulte** : 600 mg/jour en 2 prises, soit 1 comprimé à 300 mg matin et soir avec un écart de 12heures entre les prises

**Chez l'enfant >3mois**

180 mg/m<sup>2</sup>4 fois par jour.

**Chez la femme enceinte** (après 14 semaines de grossesse)

- 600 mg/j Pendant le travail et accouchement.
- 2mg /kg en bolus puis, 1mg /kg/heure jusqu'au clampage du cordon ombilical.

**Administration**

L'administration peut se faire au cours ou en dehors des repas par voie orale.

**Pharmacocinétique**

L'absorption digestive de l'AZT est bonne (60 à 70%).

L'AZT a une faible fixation aux protéines plasmatiques (34 à 38%).

Sa demie vie intracellulaire est de 3heures.

Son métabolisme est principalement hépatique conduisant à la synthèse de la forme glycuconjuguée.

L'élimination est essentiellement rénale (90% de la dose ingérée).

La biodisponibilité orale moyenne est d'environ 65%(varie de 52 à 75%).

La demi-vie sérique est de trois heures.

**Principaux effets secondaires**

- Anémie, neutropénie, leucopénie.
- Myalgies ; céphalées ; nausées.
- Acidose lactique, avec hépatomégalie, Stéatose.
- Cytopathie mitochondriale chez le nouveau-né dont la mère a reçu l'association Zidovudine+Lamivudine.
- Cardiomyopathie.
- **Précautions d'emploi**

Antécédent d'anémie ou de neutropénie (nécessite d'adopter la posologie et de renforcer la surveillance) ; insuffisance rénale sévère (augmentation de l'ASC de 100% nécessitant d'adapter la posologie) ; insuffisance hépatique (nécessité de contrôler les concentrations plasmatiques ou de renforcer la surveillance) ; allaitement (déconseillé).

### **Contre-indications**

-Troubles hématologiques sévères (taux d'hémoglobine < 7,5g/dl, taux de neutrophiles inférieures à 750/mm<sup>3</sup>).-Hypersensibilité.

### **Interactions médicamenteuses**

L'emploi de la Zidovudine en association avec le ganciclovir accroît le risque de toxicité hématologique, il en est de même avec l'interféron Alpha, la dapsons, la flucytosine.

Le probénécide peut accroître les concentrations de Zidovudine en réduisant son excrétion rénale.

## **DIDANOSINE**

**Classe** : Inhibiteur de la transcriptase inverse (analogue de l'adénosine)

**Présentation** : Gélules gastro résistantes à 125, 200, 250,400mg en boîte de 60.

Comprimés de 50, 100, 150, 200,250mg en boîte de 60

Poudre pour suspension buvable à 2 et 4g =>flacon /200 ou 400mg

### **Posologie recommandée**

Toutes les formes doivent être prises à jeun :

En 2 prises/jour (à 12H d'intervalle) ou en 1 prise/jour (modification d'AMM 1999)

Selon le poids et la clairance de la créatinine :

	≥ 60 Kg	< 60 Kg
>50 ml/min	400mg/j	250mg/j
26-49ml/min	200mg/j	125mg/j
< 25ml/min	100mg/j	50mg/j
Hémodialyse	100mg/j	50mg/j

### **Administration**

Elle doit être absorbée à jeun une heure avant le repas ou deux heures après le repas.

### **Pharmacocinétique**

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

La demi-vie plasmatique est courte (½ heure), mais la demi-vie intracellulaire du métabolite actif est prolongée (8 à 40 heures).

De ce fait le didanosine peut être prescrit en une prise quotidienne.

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

### **Principaux effets indésirables**

-Pancréatite (clinique ou seulement biologique).

-Neuropathie périphérique.

-Altération de la fonction hépatique.

-Acidose lactique avec hépatomégalie, stéatose.

### **Précaution d'emploi**

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

### **Interactions médicamenteuses**

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

La Stavudine+Didanosine déconseillée car cette association accentue les effets secondaires (telles que les neuropathies périphériques).

L'abacavir+Didanosine est déconseillée également, car provoque risque d'atteinte cardiovasculaire

### **Contre-indications**

- hypersensibilité
- pancréatite

### **Recommandation**

Croqués ou dissous si forme comprimés (dans plus de 30ml d'eau ou de jus de pomme) et à jeun, une heure avant un repas ou plus de deux heures

après un repas, ne pas mélanger à d'autres jus de fruits, ni à l'eau gazeuse, ni à tout autre acide.

En cas d'association didanosine-indinavir, les deux prises doivent être séparées d'au moins 1 heure.

## **STAVUDINE**

Classe : Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse (analogue de la thymidine).

**Formes galéniques** : - Gélules à 15, 20, 30, et 40 mg.

- Poudre pour suspension buvable à 1mg/ml.

### **Posologie**

Adulte : 2 prises à 12h d'intervalle, selon le poids et la clairance de la créatinine :

	< 60 Kg	≥ 60 Kg
> 50 ml/min	30mg/12h	40mg/12h
26-49	30mg/24h	40mg/24h
< 25 ml/min	15mg/24h	20mg/24H
Hémodialyse	15mg/24h	20mg

### **Administration**

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

### **Pharmacocinétique**

La biodisponibilité est bonne (> 80%). La demi-vie plasmatique est de 1heure 30 et la demi-vie intracellulaire nettement plus longue 3-4 heures.

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

### **Principaux effets indésirables**

- Neuropathie périphérique dose dépendante.
- Elévation des transaminases.
- Pancréatite (clinique ou seulement biologique).

- Acidose lactique avec hépatomégalie, stéatose.

### **Précaution d'emploi**

Insuffisance rénale, insuffisance hépatique, neuropathie périphérique, pancréatite.

### **Interactions médicamenteuses**

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

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

La Stavudine ne doit pas être utilisée en association avec la doxorubicine car elle inhibe l'activation de la D4T.

L'association Stavudine + Didanosine n'est pas conseillée car elle entraîne une majoration des effets secondaires (tel que les neuropathies périphériques).

### **Contre-indications**

- Hypersensibilité
- Neuropathie périphérique sévère
- Association à la zidovudine.

## **LAMIVUDINE**

**Classe** : Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse (analogue de la cytidine).

**Présentation** : comprimés pelliculés à 150mg, Solution buvable à 10mg/ml.

### **Posologie recommandée** :

En association avec d'autres antirétroviraux, en une seule ou deux prises par jour (AMM de décembre 2001), selon la clairance de la créatinine :

- |                |                   |
|----------------|-------------------|
| > 50 ml/min    | => 300 mg /j      |
| 26 à 49 ml/min | => 150 mg/j       |
| ≤ 25 ml/min}   | => une fois 150mg |

Hémodialyse} puis 25 à 50 mg/24h

### **Administration**

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

### **Pharmacocinétique**

La biodisponibilité de lamivudine par voie orale est de 80-85% chez l'adulte et de 65% chez l'enfant.

Elle est peu influencée par les prises alimentaires.

Son élimination se fait sous forme inchangée par voie rénale.

Sa demie vie intracellulaire est de 12 heures.

### **Principaux effets Indésirables**

- Généralement bien tolérée.
- Acidose lactique, avec hépatomégalie, stéatose.
- Cas d'hépatite grave.
- Réactivation d'une hépatite B chronique à l'arrêt de la lamivudine éviter les interruptions.
- Cytopathie mitochondriale chez le nouveau-né dont la mère a reçu l'association AZT+ 3TC.
- Cas de pancréatite.
- Cas de neuropathie périphérique.

### **Précaution d'emploi**

Insuffisance hépatique, insuffisance rénale, antécédente de neuropathie périphérique.

### **Interactions médicamenteuses**

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

Aucune interaction pharmacocinétique importante n'a été trouvée entre la lamivudine et l'interféron alpha.

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

In vitro, son activité est comparable à celle de l'AZT et de la DDI, elle est synergique avec l'AZT, la D4T et additive avec la DDC et la DDI.

Elle est active sur les virus résistants à l'AZT.

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

### **Contre-indications**

- hypersensibilité
- transaminases hépatiques supérieures à cinq fois la limite supérieure normale,
- Clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/minute.

## **ABACAVIR**

**Classe** : Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse (adénine, précurseur d'un analogue de la guanine)

**Présentation** : - comprimé à 300mg

- solution buvable à 20 mg / ml

**Posologies** : Adulte : 300mg x 2 par jour (1prise /12h)

En cas d'insuffisance hépatique :

- . Légère : 300mg x 2/j
- . Modérée : à éviter
- . Sévère : contre-indiqué

La prise de 600mg x 1/j est en cours d'évaluation.

### **Principaux effets secondaires**

#### **-Réactions d'hypersensibilité :**

Chez environ 3,6% des patients généralement avant S6 (médiane=11 jours).

-Troubles digestifs, fatigue, céphalées.

-Acidose lactique, avec hépatomégalie, stéatose.

### **Contre-indications**

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

## **Inhibiteur nucléotidique**

### **TENOFOVIR**

**Classe :** prodrogue du Ténofovir, analogue nucléotidique de l'adénine, inhibiteur de reverse transcriptase. Nucléotidique car il subit une double phosphorylation avant d'être actif sur le virus tandis que les autres inhibiteurs de la transcriptase inverse subissent une triphosphorylation.

**Présentation :** comprimé à 300mg (correspond à 245mg de Ténofovir disoproxil, soit 136 mg de Ténofovir)

**Posologie (adulte) :** Lors d'un repas, selon la clairance de la créatinine :

≥ 50 ml /min => 1 cp x 1 fois/24h

30-49 ml/min => 1cp x 1 fois/48h

10-29 ml/min => 1cp x 1 fois/72 à 96h

Sous dialyse => 1cp après 12h de dialyse

### **Principaux effets secondaires**

- Troubles gastro-intestinaux légers à modérés
- Hypophosphatémie légère à modérée (12% à 24 semaines, 15% à 58 semaines).
- Tubulopathie proximale(y compris syndrome de Fanconi).
- L'effet indésirable de classe est la néphrotoxicité.

### **Contre-indications**

- Hypersensibilité connue à l'un des composants du produit.
- Enfants, adolescents (manque de données).

### **EMTRICITABINE**

**Classe :** inhibiteurs nucléosidique de la TI (analogue de la cytidine)

**Présentation :** -gélule dosé à 200mg

- solution buvable dosée à 10 mg

**Posologies** : Adulte : 200mg x 1 par jour par voie orale

Enfant et adolescent jusqu'à 18ans :6mg/kg

-Emtriva ne doit pas être utilisée en monothérapie

### **Principaux effets secondaires**

-Troubles métabolique et de la nutrition, neutropénie, anémie, hyperglycémie, hypertriglycéridémie sont fréquents.

-troubles du système nerveux (céphalées très fréquentes, vertiges, asthénie, insomnie peu fréquent)

-Troubles gastro-intestinaux (diarrhée, nausées très fréquentes mais vomissements, douleurs abdominales fréquentes)

-Troubles hépatobiliaires et cutanés [15].

### **Pharmacocinétique**

La biodisponibilité de par voie orale est de 95% (gélule) et 75%(solution buvable).

Son élimination se fait par voie rénale (86%) et fécale (14%).

Sa demie vie intracellulaire est de 39heures.

## **6-3-b. INHIBITEURS NON-NUCLEOSIDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE**

Les INNTI (ou NNRTI pour non nucléoside reverse transcriptase inhibitor) constitue une famille d'antirétroviraux structurellement et fonctionnellement différents des INTI. En effet, c'est directement, sans transformation intracellulaire, qu'ils inhibent la RT, et cela de façon non compétitive en se fixant dans une petite poche hydrophobe située près du site actif de RT. C'est des inhibiteurs puissants et très sélectifs de VIH-1, inactifs sur le VIH-2. Ces produits peuvent présenter une activité anti-rétrovirale importante mais ils se caractérisent tous par l'émergence rapide de résistance en situation d'échec virologique [56].

### ➤ Les différentes molécules

- Efavirenz (EFV)
- Névirapine (NVP)

- Delavirdine (DLV)

Les deux premières sont utilisées au Mali

## **EFAVIRENZ**

**Classe:** inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (VIH1).

**Présentation :** - Gélules à 50, 100 et 200mg.

- Solution buvable à 30mg/ml, flacon de 180ml (biodisponibilité moindre que celle des gélules).
- Comprimés enrobés à 600mg.

**Posologie :** - En une seule prise par jour, au coucher avec ou sans aliments

- . Gélules de 200mg (3gel à 200mg).
- . Comprimés de 600mg (1cp).
- . Solution orale à 750 mg (24ml).

### **Précaution d'emploi**

- Toujours en association avec d'autres ARV.
- Ne pas ajouter à un traitement en échec, associer à un ou plusieurs nouveaux produits.

### **Pharmacocinétique**

L'Efavirenz a une forte liaison aux protéines plasmatiques humaines (de 99,5 à 99,75% environ) et surtout à l'albumine.

Il induit les enzymes du cytochrome P450, ce qui signifie qu'il induit son propre métabolisme.

La demi-vie d'élimination est relativement longue de 52 à 76 heures. L'élimination est rénale.

La Demi vie plasmatique est de 40-55 heures.

### **Principaux effets indésirables :**

- Au niveau du système nerveux central : les effets secondaires peuvent survenir dès la première prise, disparaissent souvent en 2 à 4 semaines.
- sensations vertigineuses, insomnie, somnolence, troubles de la concentration, perturbation des rêves (22,8%).
- réaction psychotique (1-2‰), surtout si antécédent psychiatrique ou de toxicomanie
- dépression aiguë sévère
- éruptions cutanées : dans les 2 premières semaines.

- cytolysse hépatique

### **Interactions médicamenteuses**

L'Efavirenz a un effet inducteur sur le CYP 3 A4. D'autres composés qui sont des substrats pour le CYP 3 A4 sont susceptibles de voir leurs concentrations plasmatiques diminuer lorsqu'ils sont administrés en association avec l'Efavirenz.

### **Contre-indications**

- hypersensibilité
- insuffisance rénale et hépatique sévère
- allaitement
- l'Efavirenz, étant un substrat et un inducteur du CYP 3 A4, il doit être pris avec prudence avec les médicaments ayant aussi l'un de ces deux effets.

## **NEVIRAPINE**

**Classe** : Inhibiteur non nucléosidique de RT (VIH-1).

**Présentation** : - Comprimés à 200 mg

- Suspension orale à 50mg/5ml

### **Posologie (adulte)** :

- Pendant les 14 premiers jours : 1 cp par jour.
- Puis : 1 cp x 2 fois par jour (1/12h), sauf si un rash est survenu durant la première période.
- Si arrêt supérieur à 7j : réintroduire selon même schéma.
- Femme enceinte : 200mg (1comprimé) en prise unique au début du travail, si possible à domicile.
- nouveau-né : dose unique de 2mg/kg 48 à 72h
- après la naissance.

### **Administration**

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

### **Pharmacocinétique**

La Névirapine a une bonne pénétration dans le système nerveux.

L'absorption digestive est bonne (80%)

### **Principaux effets Indésirables** :

- Rashes cutanés, essentiellement dans les 6 premières semaines et pouvant être sévères (y comprise syndrome Stevens – Johnson fatal)

-Anomalies des constantes biologiques hépatiques, hépatite (y compris hépatite fulminante fatale)

-Fièvre, nausées, vomissements, céphalées.

### **Précaution d'emploi**

La Névirapine pourrait réduire l'effet des contraceptifs oraux. Envisager une autre méthode de contraception en cas de prise de Névirapine (par exemple des préservatifs). Une précaution d'emploi s'impose en cas de prise de certains médicaments anti-tuberculeux. Exemple : La Rifampicine

### **Interactions médicamenteuses**

La Névirapine a un effet inducteur sur CYP3A d'où une diminution de l'efficacité des molécules métabolisées par cette voie (Indinavir, oestroprogestatif, anti-épileptiques par exemple). La concentration plasmatique de la Névirapine est diminuée par l'administration de rifampicine, de rifabutine, leur utilisation concomitante n'est pas recommandée.

La rifampicine, inducteur du CYP3A, fait baisser de 26% l'aire sous la courbe de l'Efavirenz, c'est pourquoi il faut augmenter la dose à 800mg au lieu de 600mg.

### **Contre indications**

- Hypersensibilité connue au produit.

### **6-3-c. INHIBITEURS DE LA PROTEASE**

Les inhibiteurs de la protéase (IP ou PI pour protéase inhibitor) bloquent la phase tardive de la maturation virale. La protéase du VIH clive les polypeptides précurseurs, produits des gènes *gag* et *pol* codant pour les protéines de structure et les enzymes du virion. Les virions produits sous IP sont immatures et donc incapables d'infecter de nouvelles cellules et sont éliminés de la circulation par un mécanisme encore mal connu [15]. Les inhibiteurs de protéase sont in vitro tous actifs sur le VIH1 et le VIH2 à des concentrations nanomolaires.

Contrairement aux inhibiteurs de la reverse transcriptase, les IP sont directement actifs sans nécessité de passer par des étapes de phosphorylation intracellulaire [7].

➤ **Les différentes molécules**

- Indinavir (IDV)
- Nelfinavir
- Ritonavir (RTV)
- Lopinavir (LPV)
- Association (Lopinavir+Ritonavir) en une seule molécule fixe.
- Saquinavir
- Amprénavir
- Atazanavir
- Fosamprenavir.

Les cinq premières sont utilisées au Mali. Saquinavir et Amprénavir sont attendues.

**INDINAVIR**

**Classe** : inhibiteur de la protéase virale : IP

**Présentation** : Gélules à 200mg et 400mg en boîte de 60.

**Posologie** :

1) **En association avec le ritonavir** : l'aire sous la courbe de l'indinavir est multipliée par 5, ce qui permet 2prises /jour, sans contraintes alimentaires :

. Ritonavir 100 mg + indinavir 400 mg x 2/j

Attention : maintenir les recommandations d'hydratation et surveiller la fonction rénale.

Et doser la concentration plasmatique résiduelle d'indinavir.

2) **Comme seul IP** : (rapport bénéfice/inconvénients moins bon qu'en association avec le ritonavir) :

- 800 mg x 3/j (= toutes les 8heures)
- sans aliments mais avec de l'eau
- à ne pas diminuer ni répartir en deux prises par jour (risque de résistance++)
- Passer à 600 mg x 3/j si associé à l'itraconazole ou si insuffisance hépatique légère à modérée.

**Principaux effets secondaires** :

- Lithiase urinaire (douleurs lombaires± hématurie)

- Insuffisance rénale. Anémie hémolytique aiguë
- Sécheresse et réactions cutanées
- Altération du goût, troubles digestifs
- Hématomes chez les hémophiles
- Intolérance au glucose, diabète, lipodystrophie
- Elévation des triglycérides, cholestérol, bilirubine.

### **Précaution d'emploi**

Il est recommandé de boire au moins 1,5 litres d'eau tous les jours pour réduire le risque de lithiases rénales.

### **Interactions médicamenteuses**

Les principales interactions médicamenteuses qui limitent l'emploi en clinique de l'indinavir concernent les substrats du CYP3 A4 dont l'alprazolam le cisapride, les inhibiteurs calciques, l'astémizole, le triazolam, le midazolam, la terfénadine.

L'administration conjointe de rifampicine avec l'indinavir n'est pas non plus recommandée.

### **Contre indications**

- Hypersensibilité
- Problèmes hépatiques et rénaux
- Elévation du cholestérol
- Hémophilie

## **NELFINAVIR**

**Classe** : inhibiteur de protéase virale du VIH

**Présentation** : comprimés à 250 mg en boîte de 270.

Poudre pour suspension buvable à 50mg /g, flacon/144g accompagnée de deux cuillères mesures en plastique de 1g (blanche) et 5g (bleue).

**Posologie** : chez l'adulte et les enfants âgés de plus de 13 ans ; la posologie recommandée de Nelfinavir 50mg /g poudre orale est de 5 cuillères mesures bleues de 5g, 2 x/jour ou de 3 cuillères mesures bleues de 5g, 3 x/jour  
Chez l'enfant de 3 à 13 ans la posologie est de 25 à 30 mg/kg 3 x/jour.

**Administration** :

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

### **Recommandation**

La poudre orale peut être prise avec de l'eau, du lait. Elle ne doit pas être mélangée avec des aliments acides.

Il ne faut pas ajouter de l'eau dans les flacons de Nelfinavir poudre orale.

### **Pharmacocinétique**

La biodisponibilité du Nelfinavir est estimée à 78%.

La liaison aux protéines est importante (>98%).

Le Nelfinavir utilise aussi la voie métabolique des cytochromes P450

La demi-vie est évaluée entre 3,5 et 5 heures.

### **Principaux effets secondaires**

Les principaux effets secondaires sont :

- Troubles gastro-intestinaux à type de diarrhée, vomissements, nausées.
- élévation des CPK
- intolérance au glucose, hyperinsulinisme
- hyperlipidémie

### **Interactions médicamenteuses**

La rifampicine et d'autres indicateurs enzymatiques (Névirapine, Phénobarbital, Phénytoïne, Carbamazépine) peuvent réduire fortement les concentrations plasmatiques de Nelfinavir.

Les produits contenant du Millepertuis (*hypericum perforatum*) entraînent une perte d'efficacité et de développement de résistance.

### **Contre indications**

- hypersensibilité
- insuffisance hépatique ou rénale
- phénylcétonurie
- grossesse, allaitement.

## **RITONAVIR**

**Classe** : Inhibiteur de la protéase virale : IP

**Présentation** : capsule molle à 100 mg (AMM 1999)

Solution buvable à 600mg /7,5 ml

(= 400mg /cuillère à café),

Les 2 formes peuvent être conservées 30 jours à

Une température ambiante inférieure à 25°C après

ouverture des flacons ou boîtes.

Eviter l'exposition à une chaleur excessive.

### **Posologie :**

#### **1) En association avec d'autres IP :**

En inhibant le CYP3A4 et la P-gp, le ritonavir (en général 100-200mg x 2 /j) peut accroître leur absorption et /ou retarder leur élimination.

Il faut alors mesurer la concentration plasmatique de

L'IP associé. Voir chaque interaction.

- (Lopinavir + Ritonavir) en une seule molécule fixe.

#### **2) Comme seul IP (n'est plus recommandé) :**

600 mg x 2 /jour, en dehors ou de préférence pendant les repas.

NB : inducteur de son propre métabolisme, sa concentration plasmatique se stabilise en 15j => Augmenter la dose progressivement sur 5jours (voire sur 15jours) :

J1: 300mg x 2 /j;

J2 et J3: 400 mg x 2 /j;

J4: 500mg x 2/j;

J5 et suivants : 600mg x 2 /j.

### **Effets secondaires**

- Digestifs : nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales, dyspepsie, anorexie ;
- Altération du goût, paresthésie, péri-buccale ;
- Neuropathie périphérique sensitive ;
- Vasodilatation, érythème, pharyngite,
- Lipodystrophie ; intolérance au glucose ; diabète.
- Hématomes chez les hémophiles.
- Elévation des transaminases, des CPK, phosphatases alcalines, bilirubine ;
- Elévation des triglycérides (fréquente), cholestérol, amylase, acide urique.

### **Contre indications**

- Hypersensibilité au produit.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Certains médicaments éliminés par le cytochrome P450 hépatique

- Médicaments à effet antabuse (Disulfiram, métronidazole, etc....)

### **6-3-d. INHIBITEURS D'ENTREE ET D'INTEGRASE**

Les inhibiteurs de fusion interviennent au moment de la pénétration et bloquent la protéine gp41 l'empêchant de se lier à la membrane cytoplasmique.

Plusieurs produits sont à l'étude et seul l'enfuvirtide (T20) a reçu une autorisation de mise sur le marché américain en 2003. Son mode d'administration est injectable par voie sous-cutanée [13].

#### **ENFUVIRTIDE**

**Classe** : inhibiteur de fusion

**Présentation** : Poudre lyophilisée (blanche à blanchâtre) et solvant pour solution injectable à 90 mg/ml : Boîte de 60 flacons de poudre + 60 flacons de solvant + 60 seringues de 3 ml et 60 seringues de 1 ml + 180 tampons alcoolisés.

**Indication** : Echec a un traitement comprenant au moins un médicament de chacune des classes suivantes : IP, INRTI, INNRTI.

ou intolérance à ces traitements, à utiliser en association avec d'autres ARV (en tenant compte de l'histoire thérapeutique et de mutations de résistance).

**Posologie** : Fuzeon doit être prescrit par des médecins expérimentés dans la prise en charge de l'infection par le VIH.

Fuzeon doit être administré uniquement par injection sous-cutanée

La dose recommandée de Fuzeon est de 90 mg deux fois par jour, en injection sous-cutanée dans la partie haute du bras, la face antérieure de la cuisse ou l'abdomen

**Métabolisme** : peptide synthétique de 36 acides aminés nécessitant une administration parentérale.

La biodisponibilité est de 70 à 100%.

En deux prises par jour sous-cutané, se produit une accumulation d'environ 30%.

Pas d'interaction avec le cytochrome P450.

La liaison aux protéines plasmatiques (albumine et alpha1glucoprotéine acide) : 97 à 99%, non modifiée par Saquinavir, Nelfinavir, Efavir, Nevirapine.

La liaison à des cellules circulantes : 49 à 90%

**Effets secondaires** : réaction (papule érythémateuse) au site d'injection (de 55% à 100% selon les études).

Changer de site à chaque injection ; un massage doux du site après injection est souvent pratiqué ; aucune pommade n'est validée à ce jour pour réduire les réactions.

Une fréquence accrue d'infection bactérienne en particulier de pneumonie a été observée.

✓ **Maraviroc**

✓ **Raltégravir**

#### **6-4 Traitement anti-rétroviral**

La mise en route du traitement est recommandée chez toutes les personnes symptomatiques ou au stade sida. Toutefois, devant les manifestations classant du groupe B, isolées et/ou non récidivantes et un état immuno virologique considéré comme satisfaisant, il peut être licite de différer l'initiation du traitement antirétroviral.

##### ➤ **Le but du traitement antirétroviral**

- Réduire la charge virale de façon maximale et durable
- Restaurer le système immunitaire
- Réduire la transmission du VIH
- Empêcher ou retarder la progression de la maladie
- Réduire la fréquence des infections opportunistes, d'hospitalisation et décès.

#### **6.5 Indications pour la mise en route du traitement de l'infection à VIH (cas du Mali)**

##### ❖ **Principes du traitement ARV**

##### ➤ **Principes**

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

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

- Les combinaisons thérapeutiques fixées doivent être privilégiées pour favoriser l'observance et diminuer le coût de la prise en charge pour le pays.
- Les molécules utilisées doivent figurer sur la liste des médicaments essentiels du Mali et seront nécessairement pré qualifiées par l'OMS.

### ❖ **Protocoles thérapeutiques antirétroviraux chez l'adulte et l'adolescent**

#### ➤ **Indication du traitement :**

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

Pour les patients asymptomatiques ou peu symptomatiques ayant un taux de lymphocytes CD4+ entre 350 et 500/ mm<sup>3</sup>, le traitement sera discuté en fonction de :

- l'évolution clinique
- la rapidité de la baisse des lymphocytes CD4+ (comptage CD4 trimestriel)
- la motivation du patient.
- le taux de TCD4 < 15% des lymphocytes totaux

Pour les patients asymptomatiques avec des T CD4+ > 350/ mm<sup>3</sup>, le traitement n'est pas recommandé et l'on surveillera les lymphocytes CD4 tous les 6 mois.

Si la numération des lymphocytes CD4+ n'est pas disponible, on se basera sur la clinique et le taux de lymphocytes totaux.

- . Stade IV et III de l'OMS quelque soit le taux des lymphocytes totaux
- . Stade II OMS avec un taux de lymphocytes totaux < 1200/ mm<sup>3</sup>

Les patients asymptomatiques (stade I) ne doivent pas être traités en l'absence de numération des lymphocytes CD4+.

### 6.5.1 Tableau VII : Synthèse des recommandations pour la mise en route du traitement ARV.

	Patient symptomatique - commencer le traitement quelque soit le taux de T CD4
	Patient asymptomatique
T CD4 / mm <sup>3</sup>	Recommandations
> 350	- Abstention thérapeutique
350 – 200	- Décision en fonction de la pente de T CD4
< 200	- commencer le traitement

### 6.5.2 Schéma de première intention en cas de VIH1

Les stratégies thérapeutiques sont plurielles mais le choix préférentiel est une trithérapie combinant:

- 2INTI + 1INNTI telles

Zidovudine (ZDV, AZT) + Lamivudine (3TC) + Névirapine (NVP) Zidovudine (ZDV, AZT) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV) Ténofovir (TDF) + Emtricitabine (FTC) + Efavirenz (EFV)
--

Les régimes alternatifs suivants sont possibles

- Stavudine (D4T) + Lamivudine (3TC) + Névirapine (NVP)
- Stavudine (D4T) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV)
- Ténofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) + Nevirapine (NVP)
- Abacavir (ABC) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV)
- Ténofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV)

#### Les associations déconseillées:

- D4T + AZT en raison de leur antagonisme
- D4T + DDI en raison de la potentialisation de la toxicité neurologique et pancréatique.
- TDF + 3TC + ABC ; TDF+ 3TC +DDI ; TDF+ DDI+ INNTI en raison de la fréquence élevée des échecs virologiques précoces et la toxicité pancréatique.

- ABC + DDI en raison des risques d'accidents cardiovasculaires (infarctus du myocarde)

L'utilisation de 3 INTI comme AZT + 3TC + ABC est possible, mais n'est pas recommandée en première intention, sauf :

- ✓ en cas d'intolérance aux schémas de première intention,
- ✓ chez les patients VIH2
- ✓ Chez les patients co-infectés VIH/Tuberculose nécessitant un traitement par la Rifampicine.

### **6.5.3 Cas Particulier**

#### **6.5.3.1 Traitement antituberculeux et antirétroviraux**

Il existe des interactions médicamenteuses entre les INNTI ou les IP et la rifampicine. La Névirapine (NVP) n'est pas recommandée en raison de son hépatotoxique additive à celle des antituberculeux.

Si le traitement antirétroviral doit débiter en même temps que la rifampicine, on donnera désormais l'effavirenz à la dose de 600mg

Zidovudine (AZT) + Lamivudine (3TC) + Efanvirenz (EFV)

Tenofovir (TDF) + Emtricitabine (FTC) + Efanvirenz (EFV)

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

- Taux de TCD4 inférieur à 200/mm<sup>3</sup> : débiter le traitement antituberculeux. Dès que ce traitement est bien toléré (au bout de 10 à 15 jours), commencer le traitement ARV.
- Taux de TCD4 compris entre 200 et 350/mm<sup>3</sup> : terminer la phase intensive du traitement antituberculeux avant de débiter par le traitement ARV.
- Taux de TCD4 supérieur à 350/mm<sup>3</sup> : traiter la tuberculose entièrement et commencer le traitement ARV à la fin du traitement antituberculeux.

En cas de tuberculose chez le patient VIH2 ou une femme enceinte :

- retarder le début des ARV à la fin de l'utilisation de la rifampicine, si l'état du patient le permet. On proscrit l'utilisation de l'Efavirenz chez la femme enceinte pendant le premier trimestre de la grossesse.
- utiliser une ligne temporaire composée de 3 INTI (AZT+3TC+ABC), si l'état du patient exige l'initiation du traitement antirétroviral.

### **6.5.3.2 Prise en charge des patients infectés par le VIH2 ou co-infection VIH1-VIH2 (ou infecté par le VIH1 du groupe O)**

Le choix thérapeutique doit exclure les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (Efavirenz, Névirapine) qui ne sont pas efficaces sur le virus VIH2 ou sur le VIH1 du groupe O.

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

Le traitement préférentiel de première intention est le suivant :

Zidovudine(AZT) + Lamivudine (3TC) + lopinavir/Ritonavir (IDV/r)
--

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

- Zidovudine (AZT) + Lamivudine (3TC) + Indinavir/Ritonavir (IDV/r)
- Stavudine (D4T) + Lamivudine (3TC) + Indinavir/Ritonavir (IDV/r)
- Zidovudine (AZT) + Lamivudine (3TC) + Abacavir (ABC)
- Abacavir (ABC) + Lamivudine (3TC) + Indinavir/Ritonavir (IDV/r)

### **6.5.3.3 Cas des patients ayant déjà reçu un traitement ARV (non naïf)**

#### ✓ **Patients ayant interrompus leur traitement ARV :**

○ Certains patients qui ont déjà reçu un traitement ARV dans le passé mais l'ont interrompu (patient non naïf si supérieur à 1 mois de traitement ARV au cours des 2 années précédentes) peuvent se présenter dans les structures de santé.

○ S'il n'y a pas de suspicion de résistance aux ARV, le traitement initial reçu sera utilisé.

#### ✓ **Patients traités par le passé avec d'autres régimes ARV :**

Les patients observants et traités efficacement par un schéma thérapeutique différent des schémas préférentiels actuels seront maintenus sous cette ligne thérapeutique.

#### 6.5.3.4 Schéma de 2<sup>ème</sup> intention

Il est indiqué :

- ✓ chez un patient observant et en échec thérapeutique documenté.
- ✓ chez un patient en échec thérapeutique du fait d'une inobservance caractérisée, il faudra reprendre l'éducation thérapeutique du patient et renforcer l'observance avant d'envisager tout changement de schéma thérapeutique.

✓ **Définition de l'échec thérapeutique** : la documentation sur l'échec thérapeutique est basée sur des critères cliniques, immunologiques et au mieux virologiques

• **L'échec clinique** est défini par la détérioration clinique avec apparition de nouvelles infections opportunistes ou récurrence d'infections opportunistes autres que la tuberculose et la survenue d'une affection du stade III ou IV de l'OMS.

• **L'échec immunologique** est défini par l'absence d'ascension des T CD4 malgré un traitement ARV efficace depuis plus de 6 mois, à un retour de T CD4 au niveau ou sous le niveau pré thérapeutique.

• **L'échec virologique** est défini par l'impossibilité de réduire la charge virale à des niveaux indétectables après 6 mois de traitement (sauf si la charge virale initiale était  $>5 \times 10^6$  copies virales/mm<sup>3</sup> qu'elle atteigne un niveau  $<10^4$  copies/ml).

Un échec thérapeutique sera au mieux documenté par une mesure de la charge virale, mais la constatation d'un échec clinique et immunologique patent permettra d'affirmer l'échec de la première ligne de traitement.

#### Protocoles des échecs thérapeutiques

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

Lamivudine (3TC) + Didanosine (DDI) + loprinavir/Ritonavir (LPV/r)

Les alternatives suivantes sont possibles en cas de contre-indication ou de toxicité de l'une des molécules du schéma préférentiel :

- Abacavir + Ténofovir (TDF) + Indinavir/Ritonavir
- Abacavir + Ténofovir + Lopinavir/Ritonavir (LPV/r)
- Zidovudine + (DDI ou TDF) + IP boosté

L'association DDI + TDF n'est pas recommandée en raison d'une toxicité cumulée (pancréatique, lymphopénie).

Le traitement de deuxième ligne recommandé en cas d'échec thérapeutique chez un patient infecté par le VIH2 est le suivant :

Lamivudine (3TC) + (Didanosine ou tenofovir) + Lopinavir/Ritonavir (LVP/r)

#### **6-5-3-5 Traitement associés aux antirétroviraux**

Le cotrimoxazole doit être prescrit (faible 400/80 mg 2 cp/j ou fort 960/80 mg 1 cp/J) chez :

tout adulte symptomatique (stade II, III, IV)  
tout patient ayant un taux de TCD4 < 350/mm<sup>3</sup>

**NB** : si le taux de TCD4 > 350/mm<sup>3</sup> et reste stable pendant au moins 6 mois, la prophylaxie peut être interrompue.

#### **5-5-3-6 Traitement curatif des IO**

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

En pratique, il est préférable de ne pas débiter au même moment les traitements des IO (prophylaxie ou traitement d'attaque).

#### **5-5-3-7 Traitement d'entretien des IO**

Les pathologies comme la *cryptococcose neuroméningée*, la *pneumocystose* nécessitent un traitement d'entretien, jusqu'à obtenir une stabilité du taux de CD4 supérieur à 200/mm<sup>3</sup> pendant 6 mois.

## **7. INFECTIONS OPPORTUNISTES AU COURS DU VIH/SIDA : généralités, et traitements.**

Les infections opportunistes jouent un rôle essentiel dans l'aggravation clinique, biologique et dans la mortalité liée au sida. Elles sont la première cause de décès de la majorité des patients séropositifs et contribuent significativement à la pathogénie du sida.

Malgré l'importance de l'état immuno déficient du patient séropositif, seuls quelques pathogènes sont capables de l'envahir. Par exemple, des 120 protozoaires et des 200 espèces fongiques pathogènes connues [18], seulement 12 espèces parasitaires et moins de 10 espèces fongiques sont capables d'infecter le patient séropositif, de se développer dans ses tissus et de déterminer une pathologie. Ceci suggère que même dans les circonstances de détresse extrême de l'immunité, seules les espèces pré adaptées seront capables d'exercer un parasitisme pathogène.

Ces organismes habituellement « non pathogènes » franchissent les barrières déficitaires de l'hôte et entraîne une pathologie souvent grave. Ces microorganismes (virus, bactéries, champignons, et métazoaires) sont appelés « pathogènes opportunistes » [18].

### **7.1 Les bactérioses et mycobactérioses**

#### **7.1.1 Tuberculose**

Le risque de développer une tuberculose maladie après la primo infection ou après guérison apparente de plusieurs années s'accroît considérablement chez les personnes au système immunitaire altéré [19]. En l'an 2000 les estimations au niveau mondial attribuaient à l'infection au VIH un cas de tuberculose sur sept. Selon l'OMS, on observe chaque année 8 millions de cas de tuberculose et 2 millions de décès. Le tiers environ des PVVIH est co-infecté par *Mycobacterium tuberculosis*, 70% vivent en Afrique et 22% en Asie du Sud Est.

La tuberculose est la plus fréquente des manifestations pulmonaires du SIDA en Afrique [8]. La tuberculose peut survenir à n'importe quel stade de l'infection à VIH. Son évolution est souvent sévère au cours du SIDA et elle tend à donner des formes extra pulmonaires (atteintes encéphaliques, digestives, cutanées et ganglionnaires).

Le risque de tuberculose chez un patient co-infecté par le VIH et le bacille de Koch est évalué à 8% par an [20]. Au Mali 13% des patients séropositifs pour le VIH font une tuberculose pulmonaire ou extra pulmonaire [8]. L'incidence de la tuberculose maladie chez les patients séropositifs pour le VIH peut atteindre 50 à 60% des patients tuberculeux en Afrique sud-saharienne [8].

### **Traitement curatif : [12]**

Aucune spécificité par rapport à celui du patient VIH négatif :

Rifampicine : 10mg/kg/j ; isoniazide : 5mg/kg/j ; pyrazinamide : 35mg/kg/j  
ethambutol : 20 mg/kg/j.

Durée du traitement : 6 à 9 mois.

### **7.1.2- Mycobactéries atypiques**

Mises en évidence peu de temps après les mycobactéries tuberculeuses, les mycobactéries atypiques n'ont eu un rôle pathogène reconnu chez l'hôte qu'à partir de la seconde moitié du vingtième siècle. La plupart de ces microorganismes ont été isolés de l'eau et du sol.

Les sources d'infection sont exogènes (aérolisation d'eau chaude dans les hôpitaux), et l'invasion tissulaire se fait via les muqueuses respiratoires ou digestives. Le principal agent pathogène est *Mycobacterium avium-intracellulare complex* (MAIC).c'est la mycobactérie atypique la plus connue, la plus fréquente et particulièrement impliquée dans les infections liées au VIH/SiDA.

La transmission aérienne joue un rôle dans les infections respiratoires liées à ce germe. Cependant, la contamination digestive est la source principale d'infection chez les enfants et les sujets atteints de SIDA. MAIC peut donner des syndromes très variés (cutanés, ostéo-articulaires, ganglionnaires, hématologiques, hépatiques [21]).

L'inoculation directe est responsable d'infections des parties molles. Le diagnostic repose sur la mise en évidence de MAIC à l'examen après coloration de Ziehl Nelsen ou à la culture des prélèvements de sang, de selles, et de moelle osseuse.

L'histologie permet également de faire le diagnostic à partir des biopsies d'organes atteints. Il est à noter que la présence de MAIC au niveau

pulmonaire n'est pas toujours pathogène et que la distinction entre colonisation et infection n'est pas aisée nécessitant la répétition des explorations [21]. L'infection à mycobactéries pourrait accélérer la progression vers le stade de SIDA en activant les lymphocytes CD4+ et en amplifiant la réplication virale.

**Traitement : [12]**

Le traitement curatif : l'association de clarithromycine (1 à 1,5g/j), d'ethambutol (15mg/kg/j) et de rifabutine (300mg/j).

Le traitement d'attaque : dure 3 à 6 mois selon les résultats cliniques microbiologiques et la restauration immunitaire.

La prophylaxie secondaire : l'association d'ethambutol (15mg/kg/j) et de clarithromycine (1g/j). Cette prophylaxie doit être instituée sur 12 mois minimum si un traitement ARV est débuté.

**7.1.3- les salmonelloses**

Ce sont des infections bactériennes qui semblent être plus fréquentes chez les malades infectés par le VIH que dans la population générale. Elles peuvent survenir à tous les stades de la maladie. Les germes en cause les plus fréquemment rencontrés sont : *Salmonella typhimurium* et *flexneri*. Elles sont responsables de diarrhées aiguës, fébriles, souvent associées à des douleurs abdominales. Les formes septicémiques ne sont pas rares. L'évolution de la diarrhée est souvent prolongée et fluctuante, les rechutes sont possibles [21].

Le diagnostic repose sur l'examen bactériologique des selles ou les hémocultures. Les cultures de biopsies coliques peuvent être utiles en cas de négativité des examens des selles.

**Traitement : [12]**

Elles répondent bien au traitement à base de :

- Ciprofloxacine : 1,5g/ jour en 2 prises
- Péfloxacin : 400 mg x 2/j pendant 10 jours.
- Ceftriaxone :
- Amoxicilline+ acide clavulanique : 50-100mg/kg/J pendant 10 jours.

#### **7.1.4 Autres infections bactériennes**

De nombreuses autres bactéries sont considérées opportunistes associées au sida. Elles sont responsables d'infections graves pouvant mettre le pronostic vital en jeu : il s'agit de *Shigella*, *Campylobacter*, *Clostridium difficile*, *Listeria monocytogenes*, *Legionella pneumophila*, essentiellement. [21]

### **7.2 Parasitoses**

#### **7.2.1- La pneumocystose**

*Pneumocystis jiroveci* est un eucaryote unicellulaire capable d'adhérer spécifiquement aux cellules épithéliales alvéolaires de type 1 et de proliférer dans les poumons des patients immunodéprimés, provoquant une pneumonie sévère. Une perturbation profonde de l'immunité cellulaire est nécessaire à la prolifération parasitaire. Le sida est actuellement la principale cause favorisante. Tous les stades connus de *Pneumocystis jiroveci* sont observés dans le poumon, mais la présence du parasite dans d'autres organes est rapportée de plus en plus fréquemment [22].

La Pneumocystose représentait encore en 1998 la pathologie inaugurale du sida la plus fréquente en France [22]. Le diagnostic de certitude nécessite la mise en évidence de *P.jiroveci* par les colorations appropriées des prélèvements respiratoires :

Gocott, Giemsa, bleu de toluidine, immunofluorescences spécifique. Les prélèvements sont obtenus par lavage broncho-alvéolaire.

#### **Traitement [12]**

➤ Traitement curatif

- Cotrimoxazole :

Par voie IV : 3 ampoules 2/jour ;

Ou par voie orale : cotrimoxazole fort\* 6 cp/j pendant 3 semaines.

- adjonction de corticothérapie si hypoxémie 70 mmHg et d'une oxygénothérapie.

- En cas d'intolérance au cotrimoxazole, l'alternative devient :

- soit la pentamidine (pentacarinat) :

3-4mg/kg ou en aérosol : 300mg/j

- soit l'atovaquone : 750 mg 2 en suspension buvable dans les formes à gravité moyenne.

➤ prophylaxie secondaire :

- cotrimoxazole 960mg 1 cp/j

- ou pentamidine : 300 mg en aérosol/mois.

➤ Prophylaxie primaire

Elle est justifiée lorsque le taux de lymphocytes TCD4 est inférieur à 200/mm<sup>3</sup> ; également recommandée lorsque le patient est traité par chimiothérapie prolongée. Elle se fait à base de cotrimoxazole fort\*(1cp/j)

### **7.2.2 La toxoplasmose**

La toxoplasmose constitue encore un problème majeur chez les sujets séropositifs au VIH. L'incidence est comprise entre 12 et 30 % chez les patients séropositifs vis-à-vis du parasite [7]. La localisation cérébrale est la plus fréquente, mais des formes pulmonaires et disséminées sont aussi observées.

*Toxoplasma gondii* est un protozoaire parasite intracellulaire du groupe apicomplexa. Son cycle biologique a lieu entre un hôte définitif spécifique, le chat, et des hôtes intermédiaires peu spécifiques (rongeurs, primates, oiseaux). Le parasite développe chez le chat un cycle sexué qui conduit à la formation d'oocystes. Chez l'homme, la contamination se fait principalement par voie orale, par ingestion d'oocystes sporulés provenant du sol ou de bradyzoïtes contenus dans de la viande insuffisamment cuite.

La biopsie cérébrale permet après étude anatomopathologique d'identifier *T. gondii* dans 75% des cas [23]. Au Mali, une étude menée en 2001 a révélé que la toxoplasmose représente 2,04% des lésions cérébrales focalisées au cours du VIH/SIDA [23].

#### **Traitement : [12]**

Durée : 6 à 8 semaines.

Pyriméthamine : 50 mg/j en 1 prise

### **7.2.3 La cryptosporidiose**

*Cryptosporidium parvum* est une coccidie monoxène (cycle à un seul hôte), responsable de diarrhées importantes mais spontanément résolutives chez l'immunocompétent. Chez le sujet infecté par le VIH, *Cryptosporidium parvum* est responsable de diarrhée souvent grave (1 à 17 litres par jour). Le mécanisme de cette diarrhée n'a pas été établi. Les hypothèses d'épuisement énergétique des entérocytes ou de libération d'entérotoxines ont été évoquées. Cette diarrhée peut s'associer à un syndrome de malabsorption. La prévalence de la cryptosporidiose se situe entre 5 et 20% dans les pays tropicaux. Dans une étude réalisée à Tunis en 1999 sa prévalence était de 17,24% chez les sidéens [21].

L'homme se contamine en ingérant les oocystes sporulés qui sont directement infestants lorsqu'ils sont libérés dans le tube digestif. La cryptosporidiose intestinale symptomatique survient lorsque le taux de CD4+ est bas (<100/mm<sup>3</sup>) [25]. Au Mali une étude réalisée en 2002 révélait que la cryptosporidiose était la parasitose digestive la plus fréquente dans le service des maladies infectieuses, avec une prévalence de 23% [25]. Le diagnostic repose sur la visualisation des oocystes dans les selles par la coloration de Ziehl-Neelsen modifiée [21].

#### **Traitement : [12]**

Il n'existe aucun traitement d'efficacité indiscutable contre la cryptosporidiose. La base du traitement est essentiellement symptomatique. Des essais prometteurs ont été entrepris avec le nitrazoxanide\* 500mg 2/j pendant 14 jours. L'utilisation de la paramomycine à raison de 2g/j pendant 4 semaines semble procurer un bénéfice clinique chez certains patients.

#### **7.2.4 Les microsporidioses**

Les microsporidies sont des protozoaires parasites obligatoires très répandus chez les vertébrés et les invertébrés. Ils exercent un parasitisme intracellulaire qui entraîne une activité pathogène importante [16]. Six genres de microsporidies ont été rapportés chez l'homme. Les espèces importantes observées chez les patients atteints de SIDA sont *Enterocytozoon bienewisi*; *Encephalitozoon intestinalis* [21].

Les microsporidies développent en général leur cycle dans un seul hôte. Habituellement les spores infectantes contaminent l'hôte par voie orale.

*E.bieneusi* a été retrouvé dans les selles de 30% des patients présentant une diarrhée chronique [26]. Il peut également être présent en l'absence de symptômes digestifs. Le risque d'infection par *E.bieneusi* devient élevé lorsque le taux de lymphocytes CD4+ est inférieur à 200/mm<sup>3</sup>[28]. Au Mali les microsporidies représentaient 3,57% des parasites digestives dans le service de médecine interne et 4% dans le service des maladies infectieuses en 2002 [25]. La diarrhée est chronique, mais son importance est souvent fluctuante. Elle est souvent associée à une malabsorption non négligeable des aliments[25].

Le diagnostic repose sur l'examen des selles avec mise en œuvre de colorations spécifiques : fluorochrom « UVITEX, trichromes (WEBER), immunofluorescence avec anticorps monoclonaux spécifique ».

*E.intestinalis* est quant à elle identifiée essentiellement dans la muqueuse intestinale, parfois dans les urines et les sinus des patients atteints des SIDA. Sa fréquence est faible, de l'ordre de 2% [21].

#### **Traitement : [12]**

En plus du traitement symptomatique on administre de l'Albendazole : 400 mg/j pendant 1 mois. La fumagiline est une alternative, surtout pour les souches *bieneusi*. Le Metronidazole est également une alternative.

#### **7.2.5 Isosporose**

Isosporose belli est une coccidiose intestinale relativement fréquente en Asie et en Afrique [27].

Il est à l'origine de 1 à 3% des diarrhées observées au cours du SIDA aux Etats-Unis, mais atteint 15 à 20% des malades dans les pays en voie de développement [28]. *Isospora belli* provoque une diarrhée liquidienne de type sécrétoire et s'accompagne souvent de fièvre. Le diagnostic repose sur l'examen parasitologique standard des selles [28].

#### **Le traitement : [12]**

- le cotrimoxazole : 80 mg (sulfamethoxazole)/kg/j pendant 10 à 15 jours (2 cp cotrimoxazole 960 mg 2/j)
- traitement d'entretien : cotrimoxazole fort\* : ½ cp/j.

- En cas d'allergie :
- Ciprofloxacine 500 mg : 2 fois/j pendant 7 jours puis 500 mg 3 fois/semaine en entretien.
- Pyriméthamine : 100 mg (associé à 10 mg/j d'acide folinique) pendant 14 jours puis 25 mg/J (associé à 5mg/j d'acide folinique) en entretien.

### **7.2.6 La cyclospore**

Les espèces de *Cyclospora* sont des coccidies intestinales récemment décrites chez l'homme et d'autres primates [31]. La prévalence de la cyclospore était de l'ordre de 9,8% selon une étude réalisée au Venezuela en 2001 [31]. Leur clinique est comparable à celles des autres parasites opportunistes du SIDA, faite de trouble digestifs à type de nausées, vomissements, dans un contexte de fièvre et de malabsorption intestinale entraînant une altération de l'état général et une déshydratation.

Le diagnostic repose sur la visualisation des oocystes dans les selles par coloration de Ziehl-Neelsen. [31]

#### **Traitement : [12]**

- cotrimoxazole : 80mg/Kg/j pendant 10 à 15 jours (2 comprimés forme forte à 960 mg x 2/j)

Puis à ½ dose en traitement d'entretien.

- En cas d'allergie :

Ciprofloxacine 500 mg 2 x/j pendant 7 jours

Puis 500mg x 3 x/semaine en entretien.

## **7.3 Les viroses**

### **7.3.1- Infections à CMV (cytomégalovirus)**

Le CMV est responsable d'atteintes viscérales chez de nombreux patients séropositifs pour le VIH. Il cause des rétinites au cours desquelles la réaction inflammatoire qui s'accompagne de microhémorragies péri vasculaires importantes, peut conduire à l'infarctus rétinien et à la cécité. La rétinite à CMV survient à un stade avancé du SIDA, lorsque le nombre de lymphocytes CD4+ est inférieur à 50/mm<sup>3</sup>, et la charge virale en VIH élevée [32].

Le CMV est en plus responsable d'hépatite et peut donner des lésions cérébrales comparables à celles causées par *Toxoplasma gondii* [33].

Les atteintes pulmonaires primaires à CMV semblent plutôt rares, mais l'association à *P.jiroveci* est fréquente. Le CMV peut également donner des lésions oesophagiennes ulcérées ou être à l'origine de colites avec émission de selles sanguinolentes [33].

### **Traitement : [12]**

- Ganciclovir (Cymévan)
  - attaque : 10mg/kg/jour en 2 perfusions IV de 1 heure pendant 3 semaines
  - entretien : 5 mg/kg/jour en 1 perfusion IV de 1 heure ou 3g/j per os.
  - En raison de la toxicité hématologique et rénale, faire un bilan hebdomadaire comprenant hémogramme et créatinémie.
- Traitement d'alternatif : foscarnet (foscavir)
  - attaque : 180mg/kg/j en 2 perfusions IV de 2 heures
  - entretien : 100 à 120mg/kg/j en 1 perfusion IV de 2 heures

### **7.3.2-Infection à Herpes simplex (HSV1 et HSV2)**

Elle se manifeste par des lésions cutanées et muqueuses, sévères et récidivantes. Ses localisations principales sont orales, rectales et périnéales où elle réalise une ulcération superficielle extensive surinfectée. Les atteintes encéphaliques, de même que des localisations trachéo-bronchiques ou oesophagiennes sont possibles. Le HSV est observé chez 15 à 25% des patients du SIDA. Après la primo-infection, ces virus demeurent latents dans les neurones des ganglions nerveux sensitifs et autonomes.

Le diagnostic repose plus sur la culture virale que sur le cytodiagnostics de Tzank, la biopsie cutanée ou l'immunofluorescence. [29]

### **Traitement : [12]**

- traitement local :
  - éosine aqueuse à 1% ou solution de milan : assèchent les lésions
  - aciclovir en pommade
- traitement général :
  - herpès récidivant ou chronique :

aciclovir (Zovirax) (cp de 200mg : 5 à 7 cp/j pendant 5 jours, puis 2 à 4 cp/j pendant 1 mois

- valaciclovir (zelitrex) (cp 500 mg): 1 cp 2 /j pendant 5 jours
- herpès cutanéomuqueux extensif ou nécrosant :

aciclovir IV : 15 mg/j en 3 perfusions IV pendant 7 à 14 jours,  
relais par voie orale : 4 cp/j en 4 prises pendant 2 semaines.

### **7.3.3-Infection au VZV (varicelle zona virus) ou Herpes zoster**

Le VZV est responsable du zona chez les patients immunodéprimés. Toute zona chez un patient de moins de 60 ans doit faire proposer une sérologie VIH. Comme pour l'infection à Herpes simplex, le VZV demeure latent dans les neurones des ganglions nerveux sensitifs et autonomes, et l'infection peut survenir quelque soit le stade d'évolution l'infection au VIH. Le caractère multi métamérique et récidivant, de même que l'évolution nécrosante sont évocateur d'une immunodépression sous-jacente .Les récurrences sont fréquentes et augmentent avec l'immunodépression [30].

#### **Traitement : [12]**

Général : - Aciclovir : 30mg/Kg/j en 3 perf.IV pendant 10 jours.

- valaciclovir : 1g x 3/J pendant 7jours.
- si résistance à l'Aciclovir : foscarnet 30-40 mg/kg/8h perf IV.

Local : - bain quotidien à l'eau tiède avec un savon dermatologique

- éosine aqueuse à 1% ou solution milian.

### **7.3.4 Infection à Epstein Barr virus (EBV)**

Le virus EBV est impliqué dans les lésions de leucoplasie chevelue de la langue, dans les lymphomes cérébraux, et il est également l'agent d'une pneumonie lymphoïde interstitielle. Après la primo-infection, ce virus demeure latent dans les lymphocytes B [29].

### **7.3.5-Infection par papovavirus**

Les papovavirus son responsables de leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP) chez les patients séropositifs pour le VIH .Le tableau clinique se caractérise par une dysphasie , ataxie , symptômes focaux et

lésions traduisant une démyélinisation (astrocytes et oligodendrocytes dilatés contenant des corps d'inclusion éosinophiles) [29].

### **7.3.6-Infections à papilloma virus et poxvirus**

Ces virus sont fréquemment impliqués dans les lésions étendues et spectaculaires chez les patients atteints du sida. Le poxvirus est responsable du *Molluscum contagiosum* qui se présente comme des papules ombiliquées, blanc rosé, en nombre variable, prédominant au niveau du visage ou du pubis. Ils surviennent en plus grand nombre à un stade avancé de l'immunodépression [21].

### **7.4 Les mycoses**

Les infections fongiques sont les plus fréquentes au cours de l'infection VIH. Les mycoses principalement rencontrées sont les candidoses et les cryptococcoses. Cependant les champignons dimorphiques (histoplasme) ne sont pas rares. Ces infections peuvent révéler la séropositivité. Leur gravité varie beaucoup, depuis la candidose oropharyngée relativement bénigne jusqu'aux cryptococcoses et aspergilloses invasives de mauvais pronostic [21].

#### **7.4.1 Les candidoses**

Parmi les différentes espèces de levure, *Candida albicans* est le plus responsable de manifestation pathologique. En Afrique centrale elles sont au premier rang des infections opportunistes [33]. Le muguet ou la candidose clinique est généralement précédée d'une augmentation du portage asymptomatique de *Candida* au niveau de la cavité bucco pharyngée.

Le diagnostic est aisé car les lésions sont visibles et accessibles au prélèvement. L'écouvillonnage montre la présence de nombreuses levures et de filaments mycéliens avec peu de polynucléaires neutrophiles. La culture sur milieu de Sabouraud permet d'identifier l'espèce en cause.

L'oesophagoscopie permet le diagnostic. La candidose ne semble jouer aucun rôle dans la diarrhée, mais elle peut aggraver la dénutrition et conduire rapidement à la cachexie, l'atteinte oesophagienne empêche souvent le patient de s'alimenter. On observe également des candidoses anale (peu fréquentes), et génitale qui se distingue par son extension vers le périnée et les cuisses. [34].

### **Traitement : [12]**

#### Local :

- gargarisme par solution de bicarbonate à 14% 4 à 8 fois par jour ;
- nystatine cp : à sucer 500 000 UI x 4/j ou miconazole sp : 4 cuillères mesures x 3/j.

#### Général :

- amphotéricine B : 2 gélules x 2/j ou 1ml/2kg/j per os pendant 15 jours.
- ketoconazole : 200 mg x 2/j pendant 15 jours.
- fluconazole : 50-100 mg/j (3 à 5mg/kg) en 1 prise per os pendant 15 jours.

### **7.4.2-La cryptococcose**

Elle fait partie des affections définissant le stade de SIDA pour 30 à 80% selon les pays .C'est une mycose opportuniste à évolution subaiguë ou chronique, à localisations diverses, se développant essentiellement chez les sujets présentant un déficit de l'immunité à médiation cellulaire [21]. Le germe en cause est *Cryptococcus neoformans*.c'est une levure encapsulée rencontrée dans l'environnement. Elle possède des antigènes de surface permettant de différencier les sérotypes A (variété gruyi, D (variété neoformans) et les sérotypes B et C (variété gattii).Le SIDA est devenu le principal facteur favorisant de la cryptococcose avec une prévalence qui varie de 6 à 8.5% aux Etats-Unis, 3 à 6% en Europe, 30% en Centrafrique, 0.72% au Sénégal. En France, 86% des cryptococcoses surviennent chez des patients infectés par le VIH [35].En Cote D'ivoire, la cryptococcose représentait 53% des étiologies des méningites lymphocytaires, essentiellement chez les patients infectés par le VIH [44].

Au Mali, la fréquence de la cryptococcose était estimée à 2,5% d'après une étude menée en 2004 à l'hôpital du point-G [36].Seul l'isolement du cryptocoque permet d'affirmer le diagnostic. L'examen direct après coloration à l'encre de chine et la culture sur le milieu de Sabouraud permettent l'identification du cryptocoque.

Il peut également être isolé dans les hémocultures, les produits de lavage broncho alvéolaires, les lésions cutanées, l'urine, le foie, la moelle [21].

### **Traitement : [12]**

Le traitement curatif dépend du site anatomique de l'infection, du statut immunitaire et de l'état clinique du patient.

- Le traitement des localisation pulmonaires, cutanées, viscérales ou urinaires chez l'immunodéprimé fait appel au Fluconazole (200-400mg/j). En cas d'intolérance au Fluconazole, l'itraconazole (200-400mg/j) est une alternative. Lorsque l'état clinique est très altéré, on y associe le flucytosine (100-150mg/j) pendant 10 semaines.
- L'approche thérapeutique de la localisation neuro-méningée est la mieux codifiée.
  - En traitement d'attaque : on utilise l'amphotérecine B (0,7-1mg/kg/j) associé au flucytosine (100mg/kg/j en 4 prises) pendant 2 semaines, suivi par la prise de Fluconazole (400mg/j) pendant au moins 10 semaines.

L'association : Fluconazole (400-800mg/j) et flucytosine (100-150mg/kg/j) pendant 6 semaines est une alternative.

- La prophylaxie secondaire : Fluconazole (200-400mg/j).

### **7.4.3 L'histoplasmose**

Dans sa forme disséminée, l'histoplasmose à *Histoplasma capsulatum* constitue un critère de SIDA. La maladie peut être liée à une réactivation, une primo infection ou à une ré contamination. Elle survient principalement chez les patients ayant moins de 200 lymphocytes TCD4+/mm<sup>3</sup>. La fièvre est un symptôme très fréquent (75%). On observe des atteintes pulmonaires, hépatosplénique, digestive et cutanéomuqueuse.

Une atteinte du système nerveux central et en particulier des méninges est observée dans 18% des cas. Le diagnostic est souvent porté par les résultats des cultures (peau, muqueuses, hémoculture, myéloculture, liquide de lavage broncho-alvéolaire). La sérologie est peu fiable chez les patients ayant une immunodépression évoluée. La recherche d'antigènes dans le liquide céphalorachidien, le sang et l'urine n'est disponible qu'aux Etats-Unis et en Europe [37].

### **7.4.4 Infections à *Aspergillus***

Ce sont des infections plus fréquemment décrites chez les patients neutropéniques ou recevant une corticothérapie de manière prolongée, et

également chez les grands opérés ou grands brûlés. La fréquence de ces infections augmente aussi aux stades tardifs de l'infection à VIH, surtout chez les patients ayant moins de 50 lymphocytes TCD4+ par mm<sup>3</sup>[38]. La culture mycologique du liquide de lavage broncho-alvéolaire est bien corrélée à l'histologie. Les espèces fongiques le plus souvent en cause sont *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger* et *A. terreus*. Selon Gol et Coll la prévalence de l'aspergillose invasive augmente l'immunodépression. Cette pathologie a pratiquement disparu avec un traitement ARV efficace [38].

#### **Traitement : [12]**

Voriconazole : 6 mg/kg x2 fois/j à J1 puis 4mg/kg x 2 fois par jour est le traitement de première ligne.

Amphotéricine B : en perfusion intraveineuse : 0,7-1 mg/kg/j est l'option thérapeutique de première ligne ou une alternative.

#### **8- La maladie de kaposi**

C'est une néoplasie opportuniste et multifocale à tropisme principalement cutané à l'origine du décès de 20% des patients atteints de sida [49]. Elle reste la manifestation la plus fréquente au cours du sida. En Afrique le sexe ratio est voisin de 3.

Aux Etats-Unis et en Europe, les femmes sont exceptionnellement atteintes, le sexe ratio étant voisin de 14. En Zambie 41% des patients atteints de sida présentaient une maladie de Kaposi [38].L'atteinte cutanée est au premier plan [39].

#### **Traitement : [12]**

##### Local :

- radiothérapie,
- laser CO<sub>2</sub>,
- (vinblastine ou bléomycine intra lésionnelle), bêta-HCG intra lésionnelle.

##### Général :

- interféron alpha-2b recombinant,
- chimiothérapie cytotoxique(bléomycine,vinblastine,vincristine,doxorubicine)

## **IV- Méthodologie**

### **1) Type d'étude et durée d'étude**

Notre étude a été rétrospective d'octobre 2007 à décembre 2007 correspondant à la période de recrutement. Elle a été prospective de janvier 2008 à Juin 2008 correspondant aux suivis.

Chaque patient ayant été suivis pendant au moins 6 mois.

### **2) Cadre d'étude**

Notre étude s'est déroulée au Centre d'Ecoute de Soins d'Animation et de Conseils (CESAC) de Bamako.

#### **2.1 Présentation du CESAC**

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

Ce centre a vu le jour grâce au soutien financier de la Coopération Française en collaboration avec le Ministère de la Santé, des Personnes Agées, et de la Solidarité et de l'ARCAD-SIDA (Association de Recherche, de Communication et d'Accompagnement à Domicile des personnes vivant avec le VIH / SIDA).

Le CESAC est situé au centre ville de Bamako à l'Est du Ministère de l'Administration Territoriale ; rue Archinard porte 526.

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

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

Les locaux du CESAC comprennent :

- Une salle d'accueil et d'un secrétariat;
- Une salle de documentation

- Une salle de soins et de prélèvements ; une salle d'observation de jour possédant cinq (5) lits, cinq (5) bureaux pour les consultations médicales et les conseils
- Une salle de réunion,
- Deux salles pour la pharmacie,
- Un bureau pour le coordinateur.

Le personnel est pluridisciplinaire et est composé de :

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

## **2.2 Objectifs du CESAC**

Le Centre a pour objectifs :

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

### **3) Echantillonnage**

Notre étude a porté sur tous les patients mis sous traitement ARV durant la période d'Octobre 2007 à Décembre 2007. L'échantillon n'a pas été fixé au préalable.

**4) Critères d'inclusion :** étaient inclus dans notre étude essentiellement :

- Tous les patients mis sous traitement ARV durant la période d'Octobre 2007 à Décembre 2007 et qui ont présenté au moins une infection opportuniste durant la période de notre étude.

**5) Critères de non inclusion:** étaient

- les patients non suivi au CESAC
- les patients naïfs de tout traitement ARV
- les patients sous ARV ne présentant pas d'infection opportuniste
- les patients décédés à moins de 15 jours sous traitement ARV.
- les perdus de vue.

### **6) Méthodes**

#### **A la phase rétrospective**

Les données ont été collectées à partir de la consultation des registres et dossiers des malades.

#### **A la phase prospective**

L'interrogatoire des patients a permis :

- de confirmer les infections opportunistes après l'analyse des ordonnances et avis du médecin.

### **7) Traitement des données**

Les données ont été colligées sur une fiche d'enquête et saisies à l'ordinateur sur Word version 2003, puis analysées sur le logiciel EPI info version 6 et les graphiques sur le logiciel Excel version 2003.

### **8) Aspects éthiques**

La confidentialité était de rigueur, les questionnaires à l'interrogatoire étaient remplis avec le consentement verbal du patient.

## **V. Résultats**

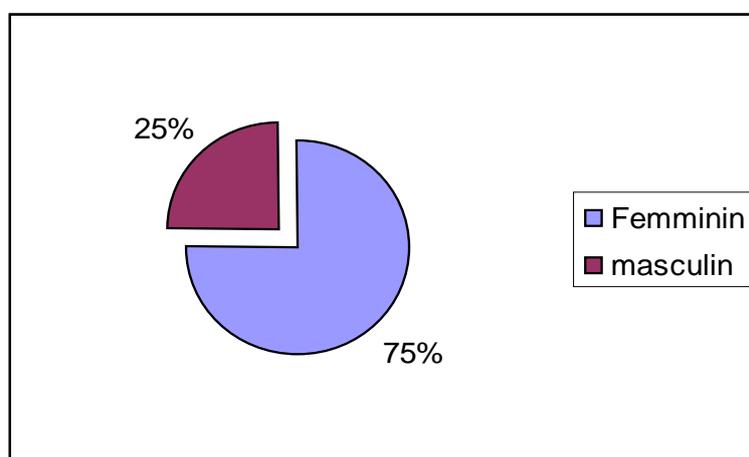
### **1) Résultats globaux**

Au cours de notre étude, 228 patients sous traitement ARV ont été recrutés et suivis sur 6 mois chacun.

Parmi ces patients, 41 ont présenté au moins une infection opportuniste, soit une fréquence de 17%.

**2) Résultats descriptifs :** Les tableaux ci-dessous correspondent à nos résultats descriptifs.

**Figure 4:** Répartition des patients selon le sexe.



Le sexe féminin était dominant à 75% des cas.

**Tableau IV** : Répartition des patients selon les tranches d'âge.

<b>Tranches d'âges</b>	<b>fréquence</b>	<b>pourcentage</b>
15-24	5	12,5
<b>25-34</b>	<b>16</b>	<b>37,5</b>
35-44	12	30
45-54	5	12,5
55-64	3	7,5
<b>Total</b>	<b>41</b>	<b>100</b>

Les patients de la tranche d'âge 25-34 étaient les plus représentés avec 37,5%.

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

<b>Poids (Kg)</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage</b>
25-34	1	2,5
35-44	8	20
<b>45-54</b>	<b>14</b>	<b>32,5</b>
55-64	11	27,5
65-74	5	12,5
75-84	0	0
84 et plus	2	5
<b>Total</b>	<b>41</b>	<b>100</b>

Les patients dont le poids était compris entre 45kg et 54kg ont été les plus nombreux à l'inclusion soit 32,5%.

**Tableau VI** : Répartition des patients selon le statut matrimonial.

Statut matrimonial	fréquence	pourcentage
<b>Mariés</b>	<b>15</b>	<b>37,5</b>
Célibataires	11	8,1
Divorcés	4	6,4
Fiancés	2	5
Veufs (ves)	9	21,5
<b>Total</b>	<b>41</b>	<b>100</b>

Les patients mariés étaient majoritaires soit 37,5% des cas.

**Tableau VII** : Répartition des patients selon l'activité menée.

Activités menées	Fréquence	Pourcentage
<b>Ménagère</b>	<b>17</b>	<b>42.5</b>
Paysan	1	2,5
Commerçant	7	17,5
Elève / Etudiant	2	5
Fonctionnaire	3	7,5
Secteur informel	11	25
<b>Total</b>	<b>41</b>	<b>100</b>

Les ménagères ont été les plus représentées avec un taux de 42,5%.

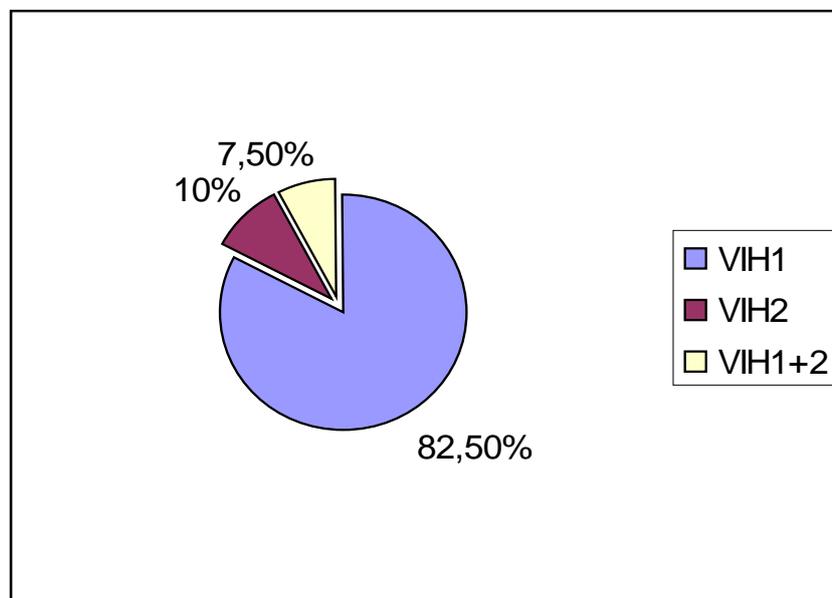
\*

**Tableau VIII** : Répartitions des patients selon le stade clinique de l’OMS à l’inclusion.

Stade clinique	Fréquence	pourcentage
1	1	2,5
2	13	32,5
<b>3</b>	<b>21</b>	<b>50</b>
4	6	15
<b>Total</b>	<b>41</b>	<b>100</b>

La moitié de nos patients était à un stade d’immunodépression avancé (stade 3) soit 50% des cas.

**Figure 5** : Répartition des patients selon le type de VIH.



Les patients souffrant du VIH1 étaient les plus nombreux avec 82,5% des cas.

**Tableau IX** : Répartition des patients selon le taux de CD4 à l'initiation du traitement ARV.

<b>Taux de CD4 à l'initiation du traitement ARV</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage</b>
<50	19	45
50-100	7	17,5
100-200	6	15
200-350	5	22,5
<b>Total</b>	<b>41</b>	<b>100</b>

La plupart de nos patients a été incluse avec un taux de CD4 <50, soit 45%.

**Tableau X** : Répartition des patients selon les infections opportunistes survenues après l'initiation du traitement ARV.

<b>Infections opportunistes</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage</b>
Candidose oesophagienne	3	7,5
Candidose buccale	2	5
<b>Parasitose (Isosporose, salmonellose) *</b>	<b>16</b>	<b>37,5</b>
Toxoplasmose cérébrale	1	2,5
Herpes Simplex	1	2,5
Pneumocystose	5	12,5
Cytomégalovirose	1	2,5
Prurigo	6	15
Tuberculose	3	7,5
Zona	2	5
Maladie de Kaposi	1	2,5
<b>Total</b>	<b>41</b>	<b>100</b>

Les patients souffrant de la diarrhée étaient les plus nombreux soit 37,5%.

\*= diarrhée provoquée par *Isospora belli* et *Salmonella flexneri*.

**Tableau XI** : Répartition des patients selon le délai d'apparition des IO.

<b>Délai d'apparition (Mois)</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage</b>
M3	12	30
<b>M4</b>	<b>18</b>	<b>42,5</b>
M5	7	17,5
M6	4	10
<b>Total</b>	<b>41</b>	<b>100</b>

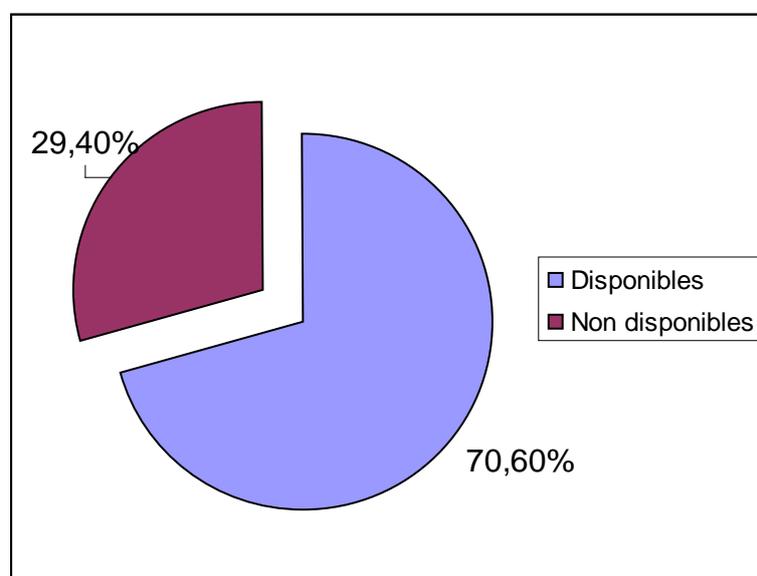
Les patients ayant présenté des IO à quatre mois de traitement (M4) étaient les plus nombreux, soit un taux de 42,5%.

**Tableau XII :** Répartition des patients selon la classe thérapeutique et les molécules utilisées contre les IO.

Classe thérapeutique	Molécules utilisées	Fréquence	Pourcentage
<b>Antibiotique</b>	- Amoxicilline	3	7,5
	- <b>Cotrimoxazole</b>	<b>41</b>	<b>100</b>
	- Cloxacilline	8	20
	- Ciprofloxacilline	9	22,5
	- Metronidazole	17	40
	- Ampicilline	1	2,5
	- Gentamycine	1	2,5
	- Doxycilline	1	2,5
	- Ceftriaxone	2	5
Antifongique	- Fluconazole	6	15
	- Nystatine ovule	6	15
	- Clotrimazole crème	1	2,5
Antidiarrhéique	- Loperamide	9	21,5
Antidépresseur	- Amitriptyline	2	5
Antalgique, anti-inflammatoire, analgésique	- Paracétamol	4	10
	- Ibuprofène	3	7,5
AIS	- Tramadol chlorhydrate	1	2,5
	- Dexaméthasone inj	3	7,5
Antihistaminique	- Chlorpheniramine	6	15
Antitussif	- Carbocysteine 5%	8	20
Antiviral	- Aciclovir	3	7,5

L'antibiotique a été la classe thérapeutique la plus utilisée, le cotrimoxazole a été utilisé en prophylaxie chez tous les patients.

**Figure 6:** Répartition des médicaments selon la disponibilité.



Les médicaments contre les infections opportunistes étaient disponibles à 70,6%.

**Non disponible :** carbocysteine 5%(18,6%), ceftriaxone 1g (1,4%), Tramadol (2,3%), metronidazole 250mg (7,1%).

**Tableau XIII :** Répartition des médicaments utilisés selon les formes galéniques.

Forme galénique	Fréquence	Pourcentage
Sirop	10	25
<b>Comprimé/gelule</b>	<b>41</b>	<b>100</b>
Injectable	5	12,5
Collyre	1	2,5
Solution externe	5	12,5

La forme comprimé/gélule a été utilisée chez tous les patients.

**Tableau XIV** : Répartition des médicaments selon les voies d'administrations des médicaments.

<b>Voies d'administration</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage</b>
Intraveineuse	2	5
<b>Orale</b>	<b>41</b>	<b>100</b>
Intramusculaire	3	7,5
Voie oculaire	1	2,5
Locale	5	12,5

La voie orale a été pratiquée chez tous les patients.

**Tableau XV** : Répartition des patients selon la classe thérapeutique et les régimes thérapeutiques ARV utilisés.

<b>Classe thérapeutique</b>	<b>Régime ARV</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage</b>
<b>2INTI+1INNTI</b>	<b>3TC+D4T30+NVP</b>	<b>31</b>	<b>76</b>
	3TC+D4T30+IDV/R	9	21,5
2INTI+2P	DDI+ABC+IDV/R	1	2,5
<b>TOTAL</b>		<b>41</b>	<b>100</b>

L'association 2INTI+1INNTI a été la plus utilisée avec la combinaison 3TC+D4T30+NVP la plus représentée soit 76%.

**Tableau XVI :** Répartition des patients selon les effets secondaires liés aux médicaments ARV.

<b>Effets secondaires</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage</b>
Neuropathie	3	7,6
<b>Nausées/vomissements</b>	<b>9</b>	<b>28</b>
Urticaire/lésion cutanée	6	9,9
Vertige	5	5,3
Diarrhée	4	2,4
Aucun	14	46,8
<b>Total</b>	<b>41</b>	<b>100</b>

Parmi les effets secondaires liés aux ARV les nausées/vomissements représentaient 28%.

**Tableau XVII:** Répartition des patients selon le poids à six mois (M6) de traitement.

<b>Poids (Kg)</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage</b>
25-34	1	2,5
35-44	2	5
45-54	6	15
<b>55-64</b>	<b>16</b>	<b>37,5</b>
65-74	13	32,5
75-84	1	2,5
84 et plus	2	5
<b>Total</b>	<b>41</b>	<b>100</b>

Les patients qui avaient un poids compris entre 55kg et 64kg à M6 du traitement étaient les plus nombreux, soit un taux de 37,5%.

**Tableau XVIII:** Répartition des patients selon le taux de CD4 à M6.

<b>Taux de CD4 à M6</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage</b>
<50	1	2,5
50-100	2	5
100-200	10	25
200-350	12	30
<b>&gt;350</b>	<b>16</b>	<b>37,5</b>
<b>Total</b>	<b>41</b>	<b>100</b>

Les patients qui avaient un taux de CD4 > 350 à 6 mois de traitement étaient les plus nombreux soit 37,5%.

**Tableau XIX :** Répartition des patients en traitement ARV selon l'évolution de la maladie.

<b>Evolution</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage</b>
Amélioration	12	30
Stationnaire	4	10
<b>Guérison</b>	<b>23</b>	<b>55</b>
Décédé	2	5
Perdus de vue	0	0
<b>Total</b>	<b>41</b>	<b>100</b>

Les patients guéris de leurs infections étaient plus nombreux soit 55%.

**Tableau XX** : Répartition des patients selon les IO et leurs délais d'apparition.

<b>IO</b>	<b>Délai d'apparition (Mois)</b>				<b>TOTAL</b>
	<b>M3</b>	<b>M4</b>	<b>M5</b>	<b>M6</b>	
Prurigo	4	2		0	6
Zona	0	0	1	1	2
Candidose de l'œsophage	0	2	1	0	3
Candidose buccale	0	1	1	0	2
<b>Parasitose digestive</b>	<b>6</b>	<b>6</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>16</b>
Pneumocystose	1	2	1	1	5
Tuberculose	1	2	0	0	3
Toxoplasmose	0	1	0	0	1
Maladie de Kaposi	0	1	0	0	1
Herpes simplex	0	1	0	0	1
CMV	0	0	1	0	1
<b>TOTAL</b>	<b>12</b>	<b>18</b>	<b>7</b>	<b>4</b>	<b>41</b>

La fréquence d'apparition plus élevée de la parasitose digestive (diarrhée) a été observée entre les troisième et quatrième mois de traitement.

**Tableau XXI :** Répartition selon l'association des médicaments contre les IO et les ARV.

<b>Schémas ARV</b>			
	<b>3TC+D4T30+NVP</b>	<b>3TC+D4T30+IDV/R</b>	<b>DDI+ABC+IDV/R</b>
<b>Médicaments IO</b>			
Cotrimoxazole	31	9	1
Aciclovir	2	1	0
Amoxicilline	2	1	0
Diclofenac	0	1	0
Loperamide	6	3	0
Fluconazole	5	1	0
Nystatine ovule	5	1	0
Chlorpheniramine	5	1	0
Cloxacilline	8	0	0
<b>Metronidazole</b>	<b>11</b>	<b>4</b>	<b>0</b>
Ciprofloxacilline	6	3	0
Amitriptyline	2	0	0
Paracétamol	3	1	0
Ibuprofen	3	0	0
Miconazole	1	0	0
Ampicilline	1	0	0
Doxycilline	1	0	0
Ceftriaxone 1g	1	0	0
Carbocysteine5%	7	1	0
<b>Total</b>	<b>100</b>	<b>27</b>	<b>1</b>

Le Metronidazole a été la molécule contre les IO la plus associée au régime thérapeutique ARV (3TC+D4T30+NVP) chez nos patients.

**Tableau XXII :** Répartition selon les IO et leurs molécules associées au traitement.

<b>IO</b>	<b>Molécules</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage</b>
Prurigo	Cotrimoxazole	7	17,5
	Amoxicilline	1	10
	chlorpheniramine	6	15
	cloxacicilline	6	15
Zona	Cotrimoxazole	2	5
	Aciclovir	2	5
	ciprofloxacilline	1	2,5
	Amitriptyline	1	2,5
	Ibuprofene	2	5
	Miconazole	1	2,5
Candidose oesophagienne	Cotrimoxazole	3	7,5
	Fluconazole	3	7,5
Candidose buccale	Cotrimoxazole	6	15
	Fluconazole	3	7,5
	Nystatine	6	15
Parasitose digestive	Cotrimoxazole	10	25
	Loperamide	9	21,5
	Cloxacilline	1	2,5
	Metronidazole	9	21,5
	Doxycilline	1	2,5
	Ciprofloxacilline	5	7,5
Pneumocystose	Cotrimoxazole	5	7,5
	Amoxicilline	1	2,5
	Carbocysteine5%	4	10
Tuberculose	Ampicilline	1	2,5
	Cotrimoxazole	4	10
	Carbocysteine5%	4	10
	ciprofloxacilline	1	2,5
	Ceftriaxone	1	2,5
Toxoplasmose	Cotrimoxazole	1	2,5
Maladie de Kaposi	Cotrimoxazole	1	2,5
Herpes simplex	Cotrimoxazole	1	2,5
	Aciclovir	1	2,5
	Diclofénac	1	2,5
	Amitriptyline	1	2,5
	Ibuprofene	1	2,5
CMV	Cotrimoxazole	1	2,5

Les molécules (Cloxacilline, Amoxicilline, ciprofloxacilline) ont été les plus prescrites en traitement curatif des IO.

## **VI.DISCUSSION**

### **Insuffisances méthodologiques :**

L'objectif était d'évaluer la prescription de tous les médicaments contre les IO chez les patients sous ARV au CESAC.

Mais eu égard à certaines difficultés et contraintes d'ordre divers nous n'avons pas pu évaluer tous les cas.

Ces difficultés étaient surtout :

- dossiers incomplets,
- difficultés dans l'approvisionnement des médicaments contre les IO, étaient surtout :
  - ✓ la réception des médicaments contre les IO avec un nombre insuffisant d'items ou des items en quantités insuffisantes.
  - ✓ L'inadéquation des médicaments livrés par rapport aux besoins exprimés.

Il faut retenir que les médicaments disponibles étaient gratuits mais ceux non disponibles étaient à la charge du patient.

### **1. caractéristiques sociodémographiques**

#### **1.1 Age et sexe**

Dans notre étude les 2 sexes étaient touchés avec une prédominance féminine de 66,9%, conséquence du nombre élevé de femmes séropositives sous traitement ARV.

La tranche d'âge de 25 à 34 était la plus touchée avec une prévalence à 37,5%.

Ceci qui s'expliquerait par la ténacité de l'activité sexuelle au niveau de cette tranche d'âge. Les âges extrêmes étaient 15 et 64 ans.

Nos résultats sont superposables à ceux de Diallo .C [40] qui a trouvé une prévalence féminine de 67,3% avec des extrêmes d'âges de 16 et 66 ans.

#### **1.2 Profession et situation matrimoniale**

Selon la profession, 42,5% des patients de notre série étaient ménagères et 25% du secteur informel.

Ces résultats concordent avec ceux de Y. Diarra [41] qui a trouvé 38,1% des ménagères et avec ceux de Millogo [42] au Burkina qui a montré que la majorité des patients de leur série appartenait au secteur informel.

Le nombre élevé de mariés séropositifs sous traitement ARV pourrait expliquer la prévalence de 37,5% liée à ce statut.

La plupart des études menées dans les services de maladies infectieuses ont montré que les mariés sont les plus infectés par le VIH.

Ceci pourrait s'expliquer par plusieurs facteurs entre autre le lévirat, le sororat et le manque de dépistage pré-nuptial du VIH.

Nos résultats sont comparables à ceux de Zoungrana J [13] qui a trouvé 64,5% de mariés.

## **2. Données cliniques**

Dans notre étude, l'infection par le VIH 1 était la plus fréquente à 82,5%.Ce qui confirme la fréquence élevée de l'infection par le VIH1.

Nos résultats sont conformes à ceux de M. Traoré [43] qui a trouvé 91,5% de VIH1.

Nous avons constaté une prédominance des infections opportunistes notamment la diarrhée (Isosporose et salmonellose) et prurigo.

Nos résultats sont comparables a ceux de Thierry B. [46] qui a trouvé une prédominance de diarrhée, prurigo.

Nous avons observés une fréquence de sortie très élevée des antibiotiques à 100%. Ce résultat est similaire à d'autre étude [40].

Cette situation s'explique par la symptomatologie des affections causées par des agents infectieux responsables des IO en cas d'immunodépression confirmée.

La molécule cotrimoxazole960mg était la plus prescrite 100% en prophylaxie primaire et cela s'explique par le fait durant notre étude tous nos patients sont venus à un taux de CD4 <350 à l'inclusion.

Nos résultats sont contraires à ceux de Coulibaly.D [47] qui a trouvé que 95,3% des patients de leur série n'avaient pas bénéficié de chimioprophylaxie au cotrimoxazole.

Ce constat a été fait par M.Traoré **[43]** qui a trouvé 100% de ces patients sous cotrimoxazole en traitement prophylactique.

La voie orale a été pratiquée chez tous nos patients. Cela s'explique par son administration aisée et par le fait que les doses élevées peuvent être prises en une seule fois.

Cependant 70,6% des médicaments contre les infections opportunistes étaient disponibles.

Les non disponibles étaient dus à la rupture des stocks et les médicaments ne figurant pas sur la liste des protocoles de prise en charge des IO.

Tous nos patients étaient en traitement sous ARV, le schéma associant 2INNTI+1INTI avec l'association (Lamivudine150, stavudine30) + Nevirapine a été le plus utilisé avec 76%. Cette association est voisine de celle de S.Keita **[48]** qui a trouvé 84% des patients sur cette association.

L'évolution du traitement était encourageante, 55% des patients ont été guéris de leurs infections. Nos résultats sont conformes à ceux de B.Thiery **[46]**.

Au total on a reçu deux cas de décès, cela s'explique par le retard de dépistage et l'inobservance répétée au traitement ARV.

## **VII-Conclusion et recommandations**

### **1. Conclusions**

Notre étude qui s'est déroulée en 9 mois dans la pharmacie du CESAC nous a permis d'aboutir aux conclusions suivantes :

Sur les 41 patients présentant des IO, la moyenne d'âge a été 34,64 ans. Les ménagères ont été les plus nombreuses (41,9%). La diarrhée provoquée par *Isospora belli* et *Salmonella flexneri* a été la principale IO retrouvée (37,5%)

Les antibiotiques ont été les plus prescrits (100%) ensuite viennent les antifongiques (32,5%).

Les médicaments contre les IO étaient disponibles à 70,6%.

La forme comprimé/gelule a été la plus utilisée (100%) ; tous les patients de notre étude ont pratiqués une administration par voie orale.

Les schémas thérapeutiques associant 2INTI+1INNTI ont été les plus représentés (76%).

Les patients guéris de leurs IO étaient plus nombreux (55%), malgré que nous avons enregistré deux cas de décès, les facteurs liés à ces décès étaient le dépistage tardif et l'inobservance répétée au traitement ARV.

## **2. Recommandations**

Au terme de notre étude, les résultats nous amènent à formuler les recommandations suivantes :

### ➤ **Au programme national de la lutte contre la tuberculose**

Du fait de la persistance de la co-infection, chercher systématiquement chez tous les patients tuberculeux une co-infection par le VIH pour une éventuelle prise en charge précoce.

### ➤ **Au CESAC**

- Organiser le système de référence des patients entre les services.
- Renforcer les capacités du laboratoire en ressources humaines et matérielles pour la réalisation de certains examens complémentaires sur place.
- Renforcer l'aide sociale pour les patients séropositifs démunis.

### ➤ **Aux médecins**

- Proposer systématiquement le test de dépistage VIH/SIDA à tous les malades présentant des signes en faveur.
- Faire un suivi régulier de l'évolution clinique et biologique des patients souffrant d'infections opportunistes au cours du VIH/SIDA.
- Être particulièrement attentif aux symptômes rapportés par les patients au cours du traitement, qu'ils soient dus ou non à une réelle toxicité potentielle des molécules prises.
- Établir une relation de confiance avec son patient afin de permettre à celui-ci d'aborder sans tabous les éventuelles difficultés liées à la prise des médicaments.

- Dégager une liste consensuelle de médicaments contre les infections opportunistes

➤ **Aux pharmaciens**

- Assurer une bonne dispensation des médicaments contre IO et ARV afin d'éviter certaines erreurs iatrogènes et les associations contre indiquées.

- Remplir correctement les supports de gestion des médicaments.

➤ **Au Gouvernement du Mali**

- Améliorer le plateau technique afin que la gratuité des analyses et des examens complémentaires soit effective.

- Approvisionner rapidement en médicaments contre les infections pour éviter la rupture au niveau de la Pharmacie Populaire du Mali (PPM).

- Renforcer la gratuité des médicaments (bléomycine, vincristine, vinblastine, doxorubicine) dans le cadre de la prise en charge de la maladie de Kaposi.

- Permettre la participation du personnel médical aux fora internationaux et nationaux pour la formation et un enrichissement dans les bonnes pratiques de la prescription et la dispensation des médicaments contre les infections opportunistes.

## VIII. Références

### 1- Mocroft A. et AL

Decline in the AIDS and death rates in the Euro SIDA Study  
Lancet 2003; 362:22-29

### 2-Rapport ONU/SIDA, décembre 2007

### 3- MINISTERE DE LA SANTE

Enquête démographique de santé au Mali.EDS IV, juin 2006

### 4- MAMETTE A.

Virologie médicale à l'usage des étudiants et praticiens.  
14<sup>ème</sup> édition 1992.

### 5- Kakou Aka, E.bissagnene ; S.Eholie ; S Koffi

Infections opportunistes chez les patients VIH positifs sous trithérapie  
antirétrovirale en Côte d'Ivoire en CISMA  
Burkina [Abstract 13BT3-5] December 10th-13th; 2001; 333-334

### 6- Beytout J, Delmont J, Machou B, Pichard E.

Infection par le VIH et SIDA Malin Trop : 2002 ; P 455.

### 7- COULIBALY D.

Les causes liées aux décès des PVVIH.  
Thèse Med, Bamako, 2006 n°227.

### 8- OMS

Le point sur l'épidémiologie mondiale du SIDA en fin 2006.

### 9- OMS

Quatrième rapport sur l'épidémie mondiale du SIDA en fin 2006.

### 10- Gérard PM. et al

In Doin SIDA 1996

### 11- Pharmacologie

9<sup>ème</sup> édition Yvan Touitou. Masson, Paris, 2000.

### 12-Mémento thérapeutique du VIH/SIDA en Afrique.

Traitement des infections opportunistes au cours du VIH/SIDA.  
P n°176, n°178, n°181, n°182, n°184.Edition 2009.

**13- Zoungrana J.**

VIH et manifestations neuropsychiatriques. Thèse Med, Bamako, 2006  
n°38

**14- Thiam P.**

Motif du changement thérapeutique du traitement antiretrovirale dans le service d'hépatogastro-entérologie de l'hôpital Gabriel T

**15- VIH**

Edition 2007, Doin

**16- Robertson DL, Sharp PM, McCutchan FE, Hahn BH.**

Combinaison in HIV-1. *Natures* 1995; 374; 124-5.

**17- Dei Cas E, Vernes A.**

Parasitic adaptation of pathogenic fungi to mammalian hosts.

*CRC critical review in microbiology* 1986; 13:183-218

**18- B. Ducloux**

Epidémiologie de la tuberculose à *Mycobacterium tuberculosis* J.C Nicolas  
E/service, Mars 2004.

**19- Pozniak AL, Miller R, Ormerod LP.**

Le traitement de la tuberculose chez les personnes infectées par le VIH.

*AIDS*: 1999; 340:367-73

**20- Kernbaum S, Saimot AG.**

Les infections opportunistes au cours du SIDA.

*Concours Med trop* 1987; 108:2094-2104.

**21- Cohen OJ, Stoeckle MY.**

Extra pulmonary *Pneumocystis carinii* infection the acquired

immunodeficiency syndrome. *Arch Intern Med* 1991; 151:1205-1214.

**22- C Katlama.**

Manifestations neurologiques au cours de l'infection à VIH.

Sida, infection à VIH : aspects en zone tropicale.

*Ellipses/Aupelf*, 1989, 129-140.

**23- Belhadj S, Kallel K, Boussen N, Ghobantini A, Bejaoui M, Ben Salem N. et Al**

Place des microsporidies et des cryptosporidies dans les diarrhées chez les immunodéprimés. *La Tunisie Médicale* 1999 ; 77 :638-643.

**24- Diakité A.**

Place des parasitoses digestives chez les patients hospitalisés à l'hôpital de P.G. Thèse Med, 2002, n°15

**25- Eefting Shattenteerk JKM, van Gool T, Van Ketel RJ et al.**

Clinical significance of small intestinal microsporidiosis in HIV-1 infected individuals. *Lancet* 1991; 337:895-8.

**26- Nozais JP, Datry A, Danis M.**

Traité de parasitologie médicale.

Paris: pradel, 1996; 21:186-191

**27- Dehovistz JA, Pape JW, Boncy M, Johnsonn WD Jr.**

Clinical manifestations and therapy of *Isospora Belli* in patient-s with acquired immunodeficiency syndrome.

**28- Emery VC, Webster A, Griffiths PD.**

Herpes virus. In S. Myint ET A. Cann (Eds): molecular and cell biology of opportunistic infections in AIDS, London: Chapman ET Hall, 1992.

**29- Safrin S.**

Herpes simplex and varicella-zoster virus infections in HIV infected individuals. In Broder S, Merigan TC Jr; Bolognesi D, Eds. Text book of AIDS Medicine. Baltimore: Williams and Wilkins, 1994:373-83.

**30- Bonilla L, Estevez J, Monsalve F, Quijada L.**

*Cyclospora cayatenensis* infections among diarrhea patients from Venezuela. *Am J Trop Med Hygn* 2001; 65:351-354

**31- Cinque P, Vago L, Brytting M, Linde A et al.**

Cytomegalovirus infection of the central nervous system in patients with AIDS: diagnosis by DNA amplication from cerebrospinal fluid.

*J infect Dis* 1992; 166:1408-11.

**32- Coulaud JP.**

Infections parasitaires et fongiques au cours du SIDA.

Abstract *Euromedecine* 1987 Montpellier 1987; 535-6.

**33-Connolly GM, Hawkins D, Harcourt-Wedster JN.**

Oesophageal symptoms and their causes, treatment and prognosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome.

Gut 1989; 30:1033-9.

**34-Levitz SM.**

The ecology of cryptococcus neoformans and the epidemiology of cryptococcosis.

Rev infects Dis 1991; 13:1163-1169.

**35- Coulibaly I.**

Cryptococcose neuro-meningée à l'hôpital du point-G

These, Med, Bamako, 2004; n°39.

**36-wheat IJ, connolly-strigfield P, Kohler RB, Frame PT, Gupta MR.**

Histoplasma capsulatum polysaccharide antigen detection in diagnosis and management of disseminated histoplasmosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. Am J Med 1989; 87:396-400.

**37- Olivier Lortholary, Bertrand Dupont.**

Infections fongiques: mycoses rare in VIH 2004

Doin 2004: 23; 233-243.

**38- Hira SK, Wadhawan D, Kamanga J et al.**

Cutaneous manifestations of human immunodeficiency virus in Lusaka, Zambia. J Am Acad Dermatol 1988; 19:451-1.

**39-Swartz RA.**

Kaposi's sarcoma: advances and perspectives.

J Am Acad. Dermatol 1996; 34:804-14.

**40- Diallo C.**

Evaluation de la prescription des médicaments contre les infections opportunistes à l'hôpital Gabriel T

Thèse Ph, 2008 Bamako.

**41-Diarra Y.**

Les changements thérapeutiques chez les patients sous traitement ARV au CESAC de Mopti

Thèse phar, Bamako 2008

**42- MILLOGO A, SAWADOGO A B.**

Les neuropathies révélatrices du VIH (Bobo-Dioulasso). Pathol. Exot 2002.

**43- Traoré M.**

Les causes liées aux décès des patients sous traitement antiretroviral au CESAC.

Thèse Med, Bamako 2008

**46- Boro Thierry.**

Evaluation des infections opportunistes au cours du traitement ARV

Thèse Med, Bamako 2005.

**47- Coulibaly D.**

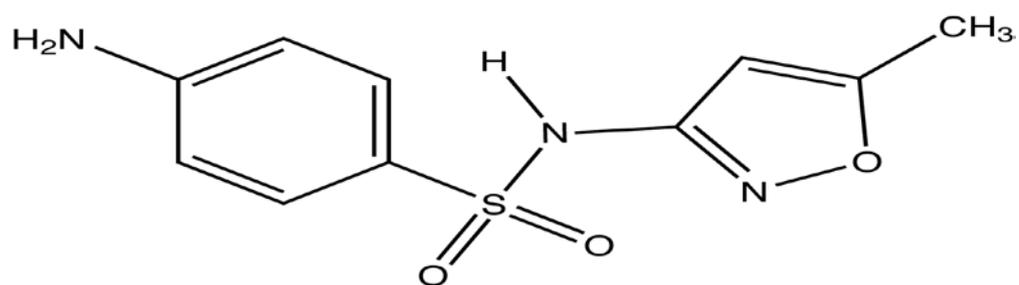
Les causes liées aux décès des PVVIH. Thèse Med, Bamako, 2006 n° 277.

**48-Keita S.**

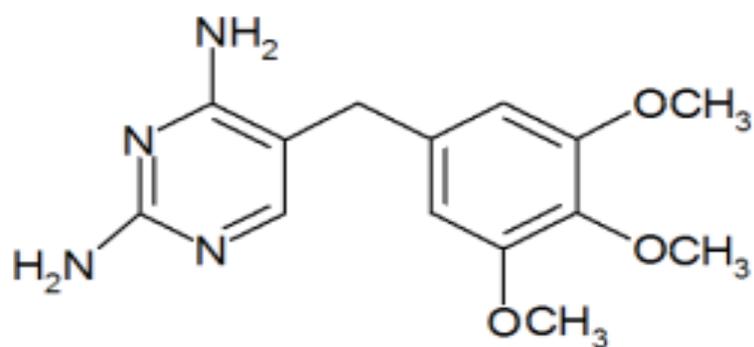
La trithérapie antiretrovirale au cours de l'infection par le VIH de l'adulte.

Thèse Phar Bamako 2005.

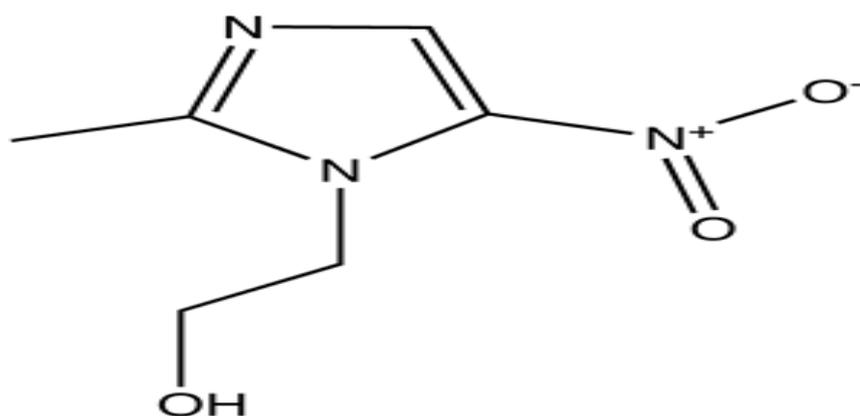
## Les molécules chimiques



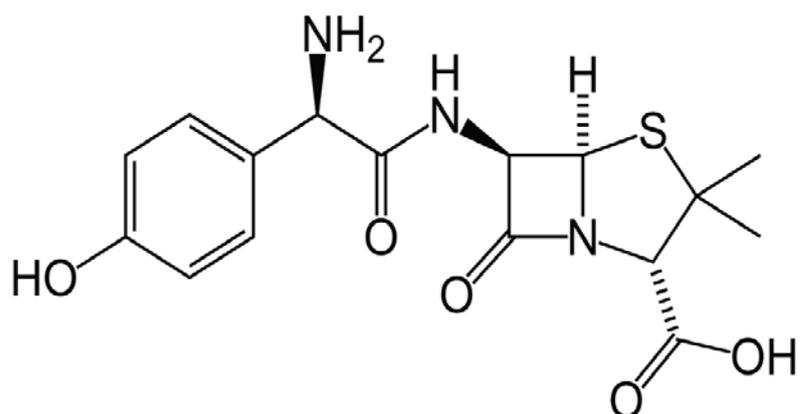
**Sulfamethoxazole**



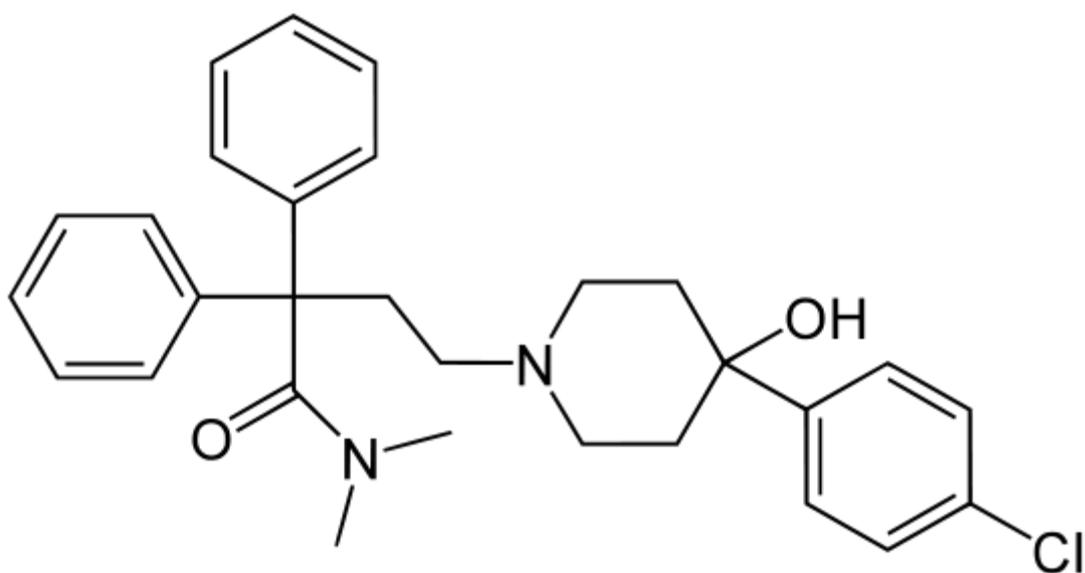
**Trimethoprim**



**Metronidazole**



**Amoxicilline**



**Loperamide**

**FICHE D'ENQUETE SUR L'EVALUATION DES MEDICAMENTS  
UTILISES DANS LE TRAITEMENT DES INFECTIONS  
OPPORTUNISTES AU CESAC DE BAMAKO**

**1 .Adresse du patient :**

**Numéro de CESAC du malade/...../**

Ages:\\_\_\_\_\_/ sexe:\\_\_\_\_\_/

Poids (inclusion) :

Situation familiale \\\_\_\_\_\_/

Profession:\\_\_\_\_\_/

**2 .Type du VIH :** VIH1  VIH2 : VIH1, 2

**3. Stades cliniques du patient selon l'OMS :**

Stade 1  Stade 2  Stade 3  Stade 4

**4. le taux de CD4 à l'inclusion**

< 50  50-100  100-200  200-350  > 350

**4. Recherche pathologique (en fonction de la prescription) :**

/...../

**5. Identification des médicaments prescrits :**

**5.1. Médicaments anti-opportunistes utilisés :**

Acyclovir crème  Amoxicilline500mg: ; Carbocystéine  
sirop:  Ceftriaxone 1g  cotrimoxazole 960mg  cotri480mg   
aciclovir cp  Diclofenac50mg:  Fer Acide folique : ;  
Fluconazole200mg  Fluconazole inj  Nystatineov   
Chlorpheniramine cp  Fluco200sp  Metro0.5%inj  mebendazolcp   
Métronidazole 250mg cp ;  Quinine inj 0,20  Quinine 0,40;   
Amphotrecine B  Metro 500 ov  Metro500mg  S. glucosé 5%   
Ringer lactate : ( Vitamine B complexe inj  vit B complexe  
cp  Novalgin inj  Dexa inj  Metoclopramide inj  cotri 480 inj   
Multivit cp  Acyclovir cp  Loperamide cp  Paracetamol 500mg   
Cloxacilline 500mg  Amitriptyline cp  Permanganate cp   
Ibuprofene 400mg  Miconazole crème  Prednisolone cp  SRO   
Hydrocortisone cp  Cipro 250mg  Cipro 500mg  Ketoconazol cp   
Buthyl hysocine cp  Amoxilginj  Amitripline gtte  Diazepam  
10mg  Alben400  Erythromicine500  SP  Hydrox d'Al

Amoxi500mg inj  Tramadol cp  Très orix sp  Ampi 1g   
domperidon sp  Doxy100  Ampi 500

**5.1.1. Prophylaxie :**

1.....2.....3.....

**5.1.2 Posologie :**

1.....2.....3.....

**5.1.3. Durée de traitement:** \\_\_\_\_\_ /

**5.1.4 .Formes galénique:** \\_\_\_\_\_ /

**5.1.5. Les associations médicamenteuses :**

.....  
.....

**5.2. Médicaments anti-opportunistes non disponibles :**

Nom DCI: \\_\_\_\_\_ /

Spécialité: \\_\_\_\_\_ /

**6. Traitement ARV :**

Oui :  non :

**6.1. Schema thérapeutique :**

**6.2. Nombre de mois de traitement:** \\_\_\_\_\_ /

**7. \_\_\_\_\_ Effets \_\_\_\_\_ secondaires :**

\\_\_\_\_\_ /

**8. Evolution du traitement :** Amélioration:  Stationnaire:

Évasion:  DCD :

## I-DONNEES SOCIO-DEMOGRAPHIQUES

### 1. Sexe

1= masculin 2=féminin

### 2. Age

### 3. Situation matrimoniale

1=marie 2=divorcé 3=célibataire 4=veuf (ve)

### 4. Profession

1=élève 2=fonctionnaire 3=paysan 4=ménagère 5=profession libre 6=ouvrier  
7=transporteur 8=sans emploi 9=commerçant 10 =secteur informel 11=  
autres

## II-INFECTIIONS OPPORTUNISTES DIAGNOSTIQUES AU COURS DU SIDA

1=Prurigo 2=Zona 3=Molluscums Contagiosum 4=Candidose 5=Diarrhée  
6=Pneumocystose 7=Tuberculose 8=Toxoplasmose 9=Cryptococcose  
10=Maladie de kaposi 11=Herpes Simplex 12=autres.

### 1.Délai d'apparition des IO

**M1/...../ M2 /...../ M3 /..../ M4 /...../ M5 /...../ M6 /...../**

### 2.Traitements associées/...../

1=Aciclovir 2=Amoxicilline 3=Ceftriaxone 1g 4=Fluconazole cp 5=Fluconazole  
inj 6=Métronidazole 7=Fongizone 8=Cotrimoxazole cp 9=Ketoconazole cp  
10=cloxacilline cp 11=cipro250 12=Miconazole crème 13=Ketocp

### 3. Le différent traitement/...../

I.Traitement prophylactique 1=Oui 2=Non

II.Traitement curatif 1=Oui 2=Non

III.Traitement d'entretien 1=Oui 2=Non

### 4. Les formes galéniques

1= Comprimés/Gélules 2= Injectables 3=Sirop 4=Autres ;5= Pommade

### 5. Voies d'administration

1= Orale 2=Intraveineuse 3= Intramusculaire 4=Locale

### 6. Classes thérapeutiques

1=Antifongique 2=Antibiotique 3=Antimoraux 4=Antiviraux 5=Antiparasitaire  
6=antalgique/analgésique 7=antihistaminique 8=anti-inflammatoire  
9=antipaludique

**7. Poids (M6) :**

**8. le taux de CD4 à M6**

<50  50-100  100-200  200-350  >350

**III. Évolution**

1=Favorable 2=Stationnaire 3=Perde de vue 4=DCD

## **IX- Fiche Signalétique**

**NOM** : DIARRA

**PRENOM** : MAMOUDOU

**PAYS D'ORIGINE** : MALI

**ANNEE DE SOUTENANCE** : 2009

**VILLE** : BAMAKO

**TITRE** : Evaluation de la prescription des médicaments contre les infections opportunistes chez les patients sous anti retroviraux suivis au CESAC Bamako.

**Lieu de dépôt** : Bibliothèque de la FMPOS

Secteur d'intérêt : Pharmacie du CESAC.

Adresse et E-mail : [abass\\_abass1@hotmail.com](mailto:abass_abass1@hotmail.com)

Tel : (+223) 79171470

### **Résumé :**

Malgré l'accès aux ARV, les patients infectés par le VIH ne sont pas à l'abri des infections opportunistes et de la mort. Le but de cette étude était d'évaluer la prescription des médicaments contre les infections opportunistes chez les patients suivis sous ARV au CESAC.

Du 1<sup>er</sup> octobre 2007 au 30 Mai 2008, nous avons conduit une étude rétro prospective et descriptive sur 172 patients sous ARV présentant des infections opportunistes au CESAC.

L'infection à VIH1 était la plus représentée avec 92,4% des cas.

La candidose (35,7%), la diarrhée (21,5%), le prurigo (12,3%) ont été les infections opportunistes les plus dominantes.

Le cotrimoxazole 960mg (96%), Fluconazole 200mg (33,7%), metronidazole 250mg (34,3%) ont été les molécules les plus prescrites.

94,8% de nos patients ont bénéficiés de la chimioprophylaxie primaire au cotrimoxazole.

Les médicaments contre les IO étaient disponibles à 70,6%.

Le schéma comportant 2INTI+INNTI était le plus utilisé (86,6%).

L'association (3TC+D4T30+NVP) a été la plus représentée (78,5%).

Nous avons constaté une guérison de (81%), malgré on a enregistré deux cas de décès.

**Mots clés** : évaluation, médicament, infection, opportuniste, antirétroviral, CESAC.