

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE **REPUBLIQUE DU MALI**
Un Peuple- Un But- Une Foi

-----=0=-----

UNIVERSITE DE BAMAKO
Faculté de Médecine de Pharmacie
et d' Odonto- Stomatologie

Année Universitaire : 2008-2009

N°-----/

CHANGEMENTS DE TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL CHEZ LES FEMMES ENCEINTES SEROPOSITIVES AU VIH DANS LE SERVICE DE GYNECOLOGIE ET D'OBSTETRIQUE AU CHU GABRIEL TOURE DE JANVIER A DECEMBRE 2008

THESE

Présentée et soutenue publiquement le _____ 2009

Devant la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie de l'Université de Bamako

Par Mme. TOUNKARA Habibatou KONATE

Pour Obtenir le Grade de Docteur en PHARMACIE

(DIPLOME D'ETAT)

Jury:

Président : Pr Moussa Harama

Membre : Dr Dramane Koné

Directeur : Pr Elimane Mariko

Co- directeur : Dr Youssouf Traoré

Dédicaces

Je dédie ce travail tout d'abord à **Allah**.

Le tout Miséricordieux, le très Miséricordieux

«... Qui a enseigné par la plume : le calme, a enseigné à l'homme ce qu'il ne savait pas...»

Sourate 96 : L'ADHERENCE, verset 4 et 5.

«Dis : Est-ce que ceux qui savent et ceux qui ne savent pas ont la même valeur ?
»

Sourate 39 : LES GROUPES, verset 9

A mes parents

* Mon père **Modibo Konaté** et ma mère **Oumou Koné**

Vous m'avez donné le jour et vous m'avez accompagné dans mes premiers pas. Aujourd'hui, je suis le fruit de vos efforts et de toute votre attention. Soyez infiniment remerciés. Sachez que je vous aime profondément et que je vous suis reconnaissante.

Que Dieu, le Clément, le Miséricordieux, accorde à vous qui est de ce monde une longue vie et sa grâce à ceux ou celles qui nous ont quitté Amen.

* A mes **oncles** et **tantes**, mes **frères** et **sœurs**, mes **cousins** et **cousines**, **neveux** et **nièces**.

* A mon mari, **Dr Boubacar Tounkara** merci de m'avoir accompagné jusqu'à la concrétisation de ce travail. Sache que je t'aime profondément, que Dieu, le Clément, le Miséricordieux bénisse notre union.

* A mon fils, **Saïd Fanèkè Tounkara** que Dieu, le Clément, le Miséricordieux te donne une longue vie.

Mention spéciale

* A mon pays le **Mali**.

* Au **CHU Gabriel Touré**.

* Au Professeur **Elimane Mariko** : pour votre aide, et votre apport dans ma formation. Trouvez ici l'expression de ma profonde gratitude.

* Au Docteur **Youssef Traoré** : nous vous en sommes reconnaissants pour votre travail dans la prévention de la transmission mère enfant dans le service de gynéco obstétrique, et votre assiduité dans la formation des étudiants encore plus laborieuse aujourd'hui qu'hier, qu'il en soit remercié.

* Au Docteur **Dramane Koné** : pour tous les efforts fournis dans la bonne dispensation des antirétroviraux dans le CHU GT.

* A **tout les personnels du service de la gynécologie obstétrique et de la pharmacie**, qui avez été toujours disponibles, qu'Allah vous récompense de ce qu'il y a de mieux pour vous.

Remerciements

Mes remerciements vont à l'endroit :

- * Tous les **enseignants** qui m'ont encadrée de l'école fondamentale à la faculté.
- * Tous les frères et sœurs de l'**association islamique pour le salut** comité d'Hamdallaye et de la **ligue islamique des élèves et étudiants du Mali**.
- * Aux la familles **Konaté** à Hamdallaye, Lafiabougou, Kati, pour tout le soutien et les encouragements.
- * Aux familles : **Toukara, Diall , Koné, Camara**, pour leur soutien moral et matériel.

HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY

A Notre Maître et Président de Jury : Pr Moussa HARAMA

Cher Maître

C'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider ce jury malgré vos multiples occupations. Recevez ici cher Maître l'expression de notre profonde reconnaissance.

A Notre Maître et juge : Dr Dramane KONE

Cher Maître

Nous avons été très touché par votre accueil et la disponibilité dont vous avez fait preuve à notre égard. A travers ce travail, recevez cher Maître notre profonde gratitude.

A Notre Maître et Directeur de thèse : Pr Elimane MARIKO

Cher Maître

Permettez-nous de vous adresser nos remerciements pour l'honneur que vous nous avez fait en nous guidant dans la réalisation de ce travail.

Puissiez-vous trouver ici, cher Maître le témoignage de notre reconnaissance la plus sincère.

A Notre Maître et co-directeur de thèse : Dr Youssouf TRAORE

Cher Maître

Vous avez dirigé ce travail avec une grande compétence scientifique. Trouvez dans ce travail, l'expression de notre admiration, de notre reconnaissance et de notre respect.

Abréviations

ABC : Abacavir

Ac : Anticorps

ADN: Acide Désoxyribonucléique

Ag : Antigène

A-ISLAM : Association islamique pour le salut

ARN: Acide Ribonucléique

ARV: Antiretroviral

AZT: Zidovudine

TCD4: Cellules de Différentiations T4

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

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CMV: Cytomégalo virus

CCR-5 : Récepteurs de β Chemokines

CPK: Créatine Phosphokynase

CXCR4 : Récepteurs de α Chemokines

CV: Charge virale

CPN : Consultation prénatale

Cp : Comprimé

CYP : Cytochrome P450

DDI: Didanosine

Dl : décilitre

EDS : Enquête Démographique et de Santé

EFV : Efavirenz

Env : Enveloppe

g: Gramme

Gp : Glycoprotéine

Gag :Group antigen

GT : Gabriel Touré

PG : Point G

H : Heure

IDV : Indinavir

IMAARV : Initiative Malienne d' Accès aux Antirétroviraux

INNTI: Inhibiteur non Nucléosidique de la Transcriptase Inverse

INTI: Inhibiteur Nucléosidique de la Transcriptase Inverse

IP: Inhibiteur de la Protéase

J : Jour

Kg : Kilogramme

< : Inférieur

> : Supérieur

LCR : Liquide céphalorachidien

LPV : Lopinavir

mm : Millimètre

mg : Milligramme

ml : Millilitre

min : Minute

NVP: Névirapine

Nef : Negative Factor

NCI : National Cancer Institut

OMS : Organisation mondiale de la santé

OH : Hydrogène

PCR: Polymérase Chain Réaction

PTME: Prévention de la Transmission Mère- Enfant

P : Protéine

Pol : Polymérase

UTR : Un Transcribed Region

RTV :Ritonavir

Rev : regulator of virion proteins

S : Semaine

D4T: Stavudine

SIDA : Le Syndrome d'Immunodéficience Acquise

RT : Reverse transcriptase

TI : transcriptase inverse

3TC: Lamivudine

TME: Transmission mère enfant

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

SOMMAIRE

<u>I-INTRODUCTION</u>	2
- <u>OBJECTIF GENERALE</u>	4
- <u>OBJECTIF SPECIFIQUE</u>	4
<u>II –GENERALITES</u>	5
1-LE VIRUS DE L’IMMUNODEFICIENCE HUMAINE (vih)	5
1-1- Définition.....	5
1-2-Historique.....	5
1-3-Epidémiologie.....	5
1-4-Physiopathologie de l’infection à VIH.....	6
1-5-Classification.....	7
1-6-Structure du VIH.....	7
1-7-Cycle du VIH.....	10
1-8-Les maladies opportunistes associées au SIDA.....	11
1-9-Transmission du VIH.....	12
1-9-1-Transmission par voie sexuelle.....	12
1-9-2-Transmission par voie sanguine.....	13
1-9-3-Transmission verticale.....	13
1-9-Méthodes de diagnostic.....	15
1-10-1-Diagnostic clinique.....	15
1-10-1-1-Définition du SIDA	15
1-10-1-2-Classification du SIDA en stades cliniques proposée par l’OMS.....	16
1-10-2-Diagnostic biologique.....	17
1-10-2-1-Diagnostic indirect.....	18
1-10-2-2-Diagnostic direct.....	19
2-LES ANTIRETROVIRAUX (ARV)	19

2-1-Définition.....	19
2-2-Historique.....	20
2-3-Classification des antirétroviraux.....	20
2-3-1-Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse.....	21
2-3-2-Inhibiteurs non nucleosidiques de la transcriptase inverse..	33
2-3-3-Inhibiteurs de la protéase	37
2-3-4-Inhibiteurs de la fusion et d'entrée	43
2-3-5-Inhibiteurs des corecepteurs.....	45
3-Traitement anti-rétroviral.....	45
3-1-Intérêt.....	45
3-2-Prophylaxie antirétrovirale de la transmission du VIH de la mère à l'enfant.....	45
3-2-1-Objetif.....	45
3-2-2-Protocole.....	46
3-2-2-1-Chez la mère.....	46
3-2-2-1-1-Femme ayant débuté sa grossesse sous traitement ARV.	46
3-2-2-1-2-Femme débutant sa grossesse en l'absence de traitement ARV.....	46
3-2-2-1-3-Femme enceinte non suivie et non traitée et dont le diagnostic de l'infection a été retardé (après 36 semaines et avant le début du travail).....	47
3-2-2-1-4 Femme enceinte non suivie, non traitée se présentant au début du travail.....	47
3-2-2-1-5-Cas particulier du VIH 2.....	48
3-2-2-1-6- Cas particulier du VIH 1+2.....	49

3-2-2-2-Chez le nouveau-né.....	49
3-2-2-2-1-Mère ayant reçu un traitement prophylactique correct pendant la grossesse.....	49
3-2-2-2-2-Mère mal traitée ou traitée moins de 4 semaines ou n'ayant pas reçu de prophylaxie.....	49
3-2-2-2-3Cas particuliers du nouveau-né de mère infectée par le VIH2.....	50
3-2-2-2-4- Cas particulier du nouveau-né de mère infectée par le VIH 1+2.....	50
3-3-Prise en charge des accidents d'exposition au sang ou à des liquides biologiques.....	51
III-METHODOLOGIE.....	54
IV-RESULTATS.....	57
V-COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS.....	64
VI-CONCLUSION- RECOMMANDATIONS.....	68
VII-REFERENCE.....	71

INTRODUCTION

I- INTRODUCTION :

L'infection à VIH constitue aujourd'hui non seulement un problème de santé publique mais de développement social [23].

Le virus de l'immunodéficience humaine est un virus à acide ribonucléique (ARN), responsable du syndrome d'immunodéficience acquise (Sida), identifié en 1983 par l'équipe de Pr Luc Montagnier à l'institut Pasteur de Paris. [3]

En fin 2007 l'ONU/SIDA estimait à 32,2 millions le nombre de personne infectée par le VIH dans le monde. Selon le même rapport 2,1 millions de personnes sont décédées des suites de maladies liées au SIDA. [23]

L'Afrique Subsaharienne reste la zone la plus touchée par la pandémie, avec 22,5 millions de personnes infectées [23]. Bien que l'Afrique ne compte que 10% de la population mondiale; c'est là que naissent 90% des enfants infectés par le VIH sous l'effet d'une prévalence élevée de l'infection d'un fort taux de natalité et aussi de l'absence de prise en charge correcte des mères [22].

Au Mali selon EDS (enquête démographique et de santé) IV la séroprévalence du VIH était de 1,3%, et le taux d'infection chez les femmes enceintes était **de 3- 5%**. [19]

En ce qui concerne la transmission mère enfant, en l'absence de prévention, jusqu'à 40% des enfants nés de mères séropositives au VIH seront infectés [4]. Parmi eux, on estime que deux tiers environ sont infectés pendant la grossesse et l'accouchement, un tiers au cours de l'allaitement [9].

Le programme de prévention de la transmission mère enfant (P.T. M. E) du VIH a vu le jour en 2002 au Mali. Ce programme offrait l'opportunité d'un test sérologique et d'une prophylaxie à la névirapine pour le couple mère enfant. Ce protocole a été actuellement révisé et comporte une trithérapie chez la mère et une bi ou trithérapie chez le nouveau né. [27]

Cependant ces traitements sont souvent sujets à des effets secondaires, des échecs thérapeutiques, ou à la résistance des germes, tout facteur conduisant à des changements de protocole.

Ces changements de traitement peuvent porter sur la substitution d'une ou plusieurs molécules du schéma thérapeutique ou sur tout le traitement.

Le CHU Gabriel Touré est l'un des principaux sites de prescription et de dispensation des antirétroviraux au Mali, le service de gynécologie obstétrique est la référence de la prévention de la transmission mère enfant. C'est dans le but d'améliorer cette prise en charge que nous avons initié notre étude sur le changement de molécules au cours du traitement antirétroviral chez la femme enceinte séropositive au VIH. Pour ce faire nos objectifs ont été les suivants:

OBJECTIFS

OBJECTIF GENERAL

Etudier les changements de traitement antirétroviral chez les femmes enceintes séropositives au VIH dans le service de gynécologie obstétrique du CHU Gabriel Touré, de janvier 2008 à décembre 2008.

OBJECTIFS SPECIFIQUES

- Déterminer la fréquence des changements
- Déterminer la nature des changements.
- Identifier les motifs des changements.
- Identifier les molécules en cause des changements.

II-GENERALITES :

1-LE VIRUS DE L'IMMUNODEFICIENCE HUMAINE (vih)

1-1-Définition

Le virus de l'immunodéficience humaine c'est un membre de la famille des rétrovirus, de la sous famille des lentivirus, identifié en 1983 par l'équipe de Luc Montagnier à l'institut Pasteur de Paris. Deux types de VIH ont été identifiés : le VIH1 et le VIH2. Le virus le plus répandu dans le monde est le VIH1, le VIH2 se rencontrant surtout en Afrique occidentale, mais il a aussi été retrouvé en Afrique orientale, en Europe, en Asie et en Amérique latine. Si la transmissibilité et la pathogénicité des deux diffèrent, le VIH2 étant moins transmissible et l'évolution vers le sida moins rapide que pour le VIH1, leurs modes de transmission sont identiques [3].

1-2 Historique :

En 1983, Luc Montagnier et son équipe de l'Institut Pasteur de Paris isolèrent, à partir de ganglions lymphatiques, ce qui se révéla être un nouveau rétrovirus humain. Un peu plus tard, l'équipe de Robert Gallo au National Cancer Institut (NCI) et celle de Jay Lévy à l'Université de Californie à San Francisco isolèrent un rétrovirus sur des patients atteints du VIH et du Sida et des personnes en contact avec des malades. Les trois équipes isolèrent ce que l'on appelle maintenant le VIH, l'agent étiologique du Sida. Un second virus du Sida humain (VIH2) sera découvert trois ans plus tard par l'équipe de l'Institut Pasteur. [3].

1-3 – Epidémiologie

Dans le monde, chaque année, il y a environ 2,5 millions de nouvelles infections. En 2007 il y avait 32,2 millions de personnes vivant avec le virus de

l'immunodéficience humaine, la majorité étant en Afrique sub-Saharienne et 2,1 millions de morts du sida [23].

En 2005 le taux de prévalence du VIH chez les adultes dépassait 15% dans huit pays (Botswana, Lesotho, Mozambique, Afrique du Sud, Swaziland, Malawi, Zambie, et Zimbabwe) [23].

Au Mali le taux d'infection chez les femmes enceintes était **de 3- 5%** en fin 2001 selon EDSMIII [2].

1-4-Physiopathologie de l'Infection à VIH

La découverte du VIH et l'étude de ses propriétés biologiques ont permis de mettre en exergue sa physiopathologie. Cela a débouché sur la mise au point de nouvelles stratégies thérapeutiques visant à traiter l'infection par le VIH en inhibant l'interaction virus-récepteur.

Les VIH ont un tropisme préférentiel pour les lymphocytes T CD4+. La molécule CD4, récepteur de haute affinité pour le VIH est une protéine membranaire exprimée en forte quantité à la surface des lymphocytes « T » auxiliaires qui sont responsables de l'initiation de la réponse T auxiliaire et de l'amplification des diverses fonctions du système immunitaire en réaction aux infections.

Les cellules constituent des réservoirs de virus dans l'organisme ; mais c'est essentiellement dans les lymphocytes T CD4+ que le VIH se multiplie en grande quantité.

Si la molécule CD4 fonctionne comme un récepteur de haute affinité pour la glycoprotéine (gp 120) du VIH-1, des récepteurs accessoires sont nécessaires à la pénétration du virus dans la cellule hôte. Les récepteurs CCR-5 et CXCR-4 identifiés en 1996 utilisés par le VIH, sont des récepteurs de chimiokines ou chémo-attractants.

Ils coopèrent avec les CD4 pour permettre l'entrée du virus dans la cellule. Cette coopération serait plus lente pour le VIH-2, d'où sa longue latence par rapport au VIH-1. Les virus à tropisme macrophagique utilisent le récepteur de chimokine CCR-5, par contre les virus à tropisme T dépendent du récepteur de chimokine CXCR-4 ou fusine. Mais 90% des souches virales ont en commun le CCR-5 comme récepteur et peuvent infecter à la fois les lymphocytes T CD4+ et les macrophages.

La variabilité génétique des co-récepteurs détermine une résistance d'origine génétique à l'entrée du virus, en particulier la mutation delta32 ($\Delta 32$) qui est présentée dans la population caucasienne essentiellement selon un gradient Nord-sud (fréquence augmentant du Sud vers le Nord) alors qu'aucun variant de CCR-5 limitant la capacité d'entrée du virus n'a pu être mis en évidence en Afrique. [18]

1-5 – Classification

Le virus de l'immunodéficience appartient à la famille des *Retroviridae* ou des *Rétrovirus*, car il possède la transcriptase inverse, qui a la propriété de "réro transcrire" le matériel génétique viral (ARN) en ADN proviral. Son genre est celui des *lentivirus* c'est à dire les virus qui provoquent une maladie à évolution lente. [7].

1-6 - Structure du VIH

Le VIH possède :

- Une enveloppe virale constituée d'une bicouche lipidique et de deux sortes de glycoprotéines : gp120 et gp 41. La molécule gp 41 traverse la bicouche lipidique tandis que la molécule gp120 occupe une position plus périphérique ; elle joue le rôle de récepteur viral de la molécule membranaire CD4 des cellules hôtes. L'enveloppe virale dérive de la cellule hôte. Il en résulte qu'elle contient quelques protéines membranaires de cette dernière.

- Un core viral ou nucléocapside, qui inclut une couche de protéines p17 et une couche plus profonde de protéines p24.
- Un génome constitué de deux copies d'ARN simple brin associées à deux molécules de transcriptase inverse (p64) et à d'autres protéines enzymatiques (protéase p10 et intégrase p32). [8]

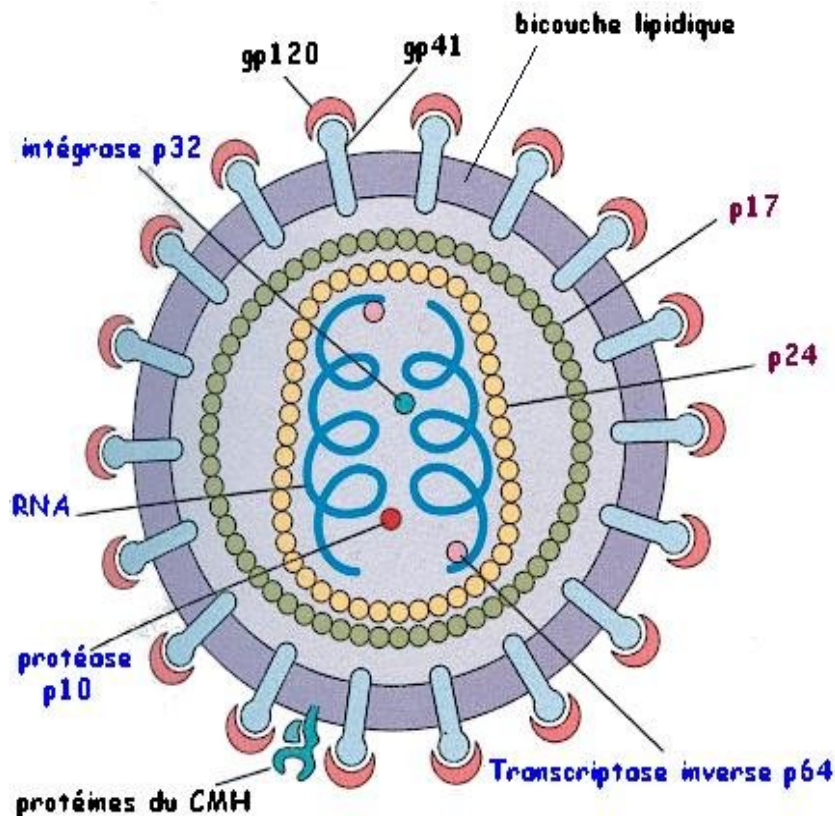


Figure 1 : Structure du VIH [1]

Le génome du virus du SIDA se compose d'un seul ARN simple brin de 9181 nucléotides [10; 12]. Il comporte trois gènes principaux (Gag, Pol, et Env.),

ainsi que quelques gènes de régulation, de petite taille.

Il comporte de plus des séquences spécifiques, situées à ses extrémités (5'UTR et 3'UTR - UTR = région non transcrite "UnTranscribed Region").

Une fois rétro transcrit sous la forme d'un ADN double brin (voir cycle), il s'exprime par le biais de deux ARN messagers, qui aboutissent à la synthèse de trois protéines. Ces protéines sont ensuite clivées par des protéases, pour aboutir aux différentes protéines virales.

Remarque : En plus des trois gènes "de structure" (**gag, pol et env**), le virus du SIDA possède six gènes (**tat, rev, vif, nef, vpr, vpu**), le gène **vpu** pour le VIH-1 et dont les rôles sont actuellement hypothétiques. Le gène **vpx** n'est retrouvé que dans le VIH-2. Une grande variabilité génétique caractérise ces virus. Ce phénomène est l'un des obstacles à l'élaboration d'un vaccin.

Ces protéines sont particulièrement importantes dans l'accomplissement de la réplication, de la transcription, de l'export des ARN viraux du noyau, etc. Leur expression est complexe. Ces six gènes sont caractéristiques de la famille des lentivirus, à laquelle appartient le VIH.

1-7- Cycle du VIH

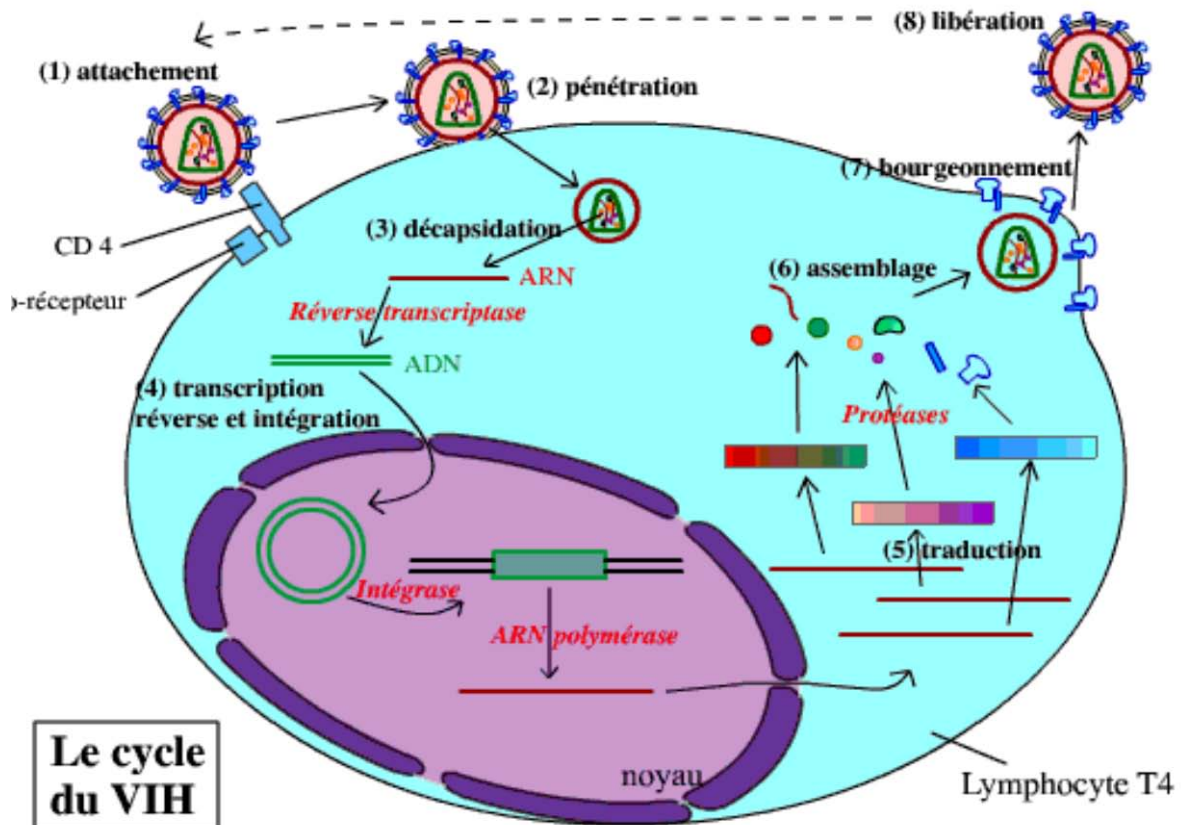


Figure 2 : Le cycle du VI [10]

(1) **Attachement** : 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).

(2) **Pénétration** : les deux membranes (du virus et du lymphocyte) fusionnent, ce qui permet la pénétration de la nucléocapside du virus dans le cytoplasme.

(3) **Transcription inverse et intégration** : 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.

(4) **Traduction** : 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.

(5) **Assemblage** : 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.

(6) **Bourgeonnement** : le virus bourgeonne, emportant un fragment de la membrane plasmique du lymphocyte (qui contient uniquement les protéines membranaires virales).

(7) **Libération** : les nouveaux virus sont libérés dans le milieu intérieur. Ils peuvent infecter de nouveaux lymphocytes T4. [10]

1-8- Les Maladies opportunistes associées au SIDA

Les maladies opportunistes sont dues à des micro-organismes (virus, bactéries, champignons microscopiques), facilement jugulés par un système immunitaire qui fonctionne, mais pouvant exprimer leur virulence lorsque celui-ci est déficient. Environ 25 maladies sont répertoriées comme opportunistes du sida. Plusieurs d'entre elles sont très rares dans la population générale, mais peuvent toucher des patients atteints d'autres types de déficits immunitaires. Les principales sont :

— la pneumocystose, une forme de pneumonie due à *Pneumocystis jiroveci*. Elle est très commune chez les patients atteints de sida (on estime qu'en l'absence de traitement préventif spécifique, elle se manifesterait chez environ 80% d'entre eux) ;

— la candidose à *Candida albicans*. Il s'agit d'une mycose qui atteint la cavité buccale, l'œsophage, le tube digestif ;

- la cryptosporidiose, maladie due à un parasite, le cryptosporidium, qui colonise les intestins et les canaux biliaires ; il est responsable de diarrhées chroniques qui épuisent le malade par une déshydratation excessive et un amaigrissement important ;
- la toxoplasmose, due au parasite *Toxoplasma gondii*, commun dans notre environnement. Non traitée, elle peut provoquer des lésions au niveau du cerveau ;
- l'infection à cytomégalovirus (CMV), un virus qui atteint la rétine (pouvant conduire à la cécité), les poumons, le tube digestif, ou encore les méninges et les tissus cérébraux ;
- l'infection à papillomavirus, qui affecte les sphères uro-génitales et anales ;
- la tuberculose, due au bacille de Koch (*Mycobacterium tuberculosis*) [11]

1-9 - Transmission du VIH

Le VIH se transmet exclusivement par les sécrétions sexuelles par le sang et la mère à l'enfant. Il est cependant vrai que l'on peut arriver à déceler la présence du virus dans d'autres liquides corporels comme la salive et les larmes, mais il est en si faible quantité que l'on n'a pu trouver aucun cas de SIDA transmis par ces voies. [8].

1-9-1 – Transmission par voie sexuelle [7]

Toutes les relations sexuelles, qu'elles soient vaginales ou anales, homosexuelles ou hétérosexuelles, peuvent transmettre les VIH. Elles peuvent être de tous les dangers même si elles ne sont faites qu'une fois sans protection. La transmission orale aussi.

En raison de la plus grande fragilité des muqueuses, les relations anales sont plus "infectantes" que les relations vaginales.

Toutes les infections génitales de l'un des partenaires augmentent

Changement de traitement antirétroviral chez les femmes enceintes séropositives au VIH

considérablement le risque de transmission de la maladie, qu'elles soient situées sur le gland ou le vagin.

Les contacts oraux génitaux et oraux-anals comportent eux aussi des risques.

1-9-2 – Transmission par voie sanguine

La Transmission du VIH par le sang peut avoir lieu à différentes occasions :

- Lors d'une transfusion ou de l'injection de produits sanguins.
- En revanche, dans le milieu médical, les seringues, les aiguilles ou autres instruments ne présentent plus aucun risque, tant sont rigoureuses les précautions qui entourent leur usage. [7]

1-9-3-La transmission verticale : Les modes de transmission de l'infection VIH de la mère à l'enfant. [14]

La transmission verticale ou transmission de la mère à l'enfant a lieu pendant la grossesse (1/3), et au cours de l'accouchement (2/3 des cas). L'allaitement maternel représente un risque supplémentaire de transmission estimé à 14% avec 1% de risque additionnel par mois d'allaitement pendant les six premiers mois. Ce risque peut être réduit en proposant l'alimentation artificielle associée à l'administration de ARV pendant les quatorze (14) premiers jours.

-La transmission in utero ou pendant la grossesse :

La possibilité d'infection in utero est connue de longue date par la mise en évidence dès la naissance d'une virémie VIH, voir des signes cliniques chez l'enfant. Cette contamination in utero est associée à un risque accru d'évolution rapide de la maladie chez l'enfant. Il semble aujourd'hui que ce risque ait lieu essentiellement dans les dernières semaines de la grossesse. La transmission en début de grossesse a été évoquée dans des études sur des fœtus issus d'interruption de grossesse. Des anomalies du thymus fœtal ont été décrites ; semblablement à celles observées chez les enfants atteints du VIH.

Toutefois, l'absence d'embryopathie liée au VIH indique que les enfants infectés n'ont pas été contaminés au premier trimestre. A défaut de contribuer à la transmission mère- enfant (TME), l'infection précoce pourrait se traduire par des fausses couches précoces :

La transmission au deuxième trimestre paraît possible dans des circonstances exceptionnelles. Dans une étude menée sur la transmission in utero précoce ; les thymus de 100 fœtus du deuxième trimestre ont été examinés par PCR ADN. Une infection diffuse par le VIH a été détectée chez un fœtus mort in utero présentant par ailleurs une toxoplasmose, et chez un enfant né à 26 semaines et décédé immédiatement [7].

-La transmission pendant l'accouchement :

Le virus étant présent dans les sécrétions vaginales des femmes infectées par le VIH ; il est probable que l'enfant soit infecté ; lors de son passage dans la filière génitale. Les études faites chez les jumeaux nés de mères infectées, ont montré une prédominance de l'infection chez le premier né 50%, contre 19% pour le deuxième. On peut en déduire que le premier enfant étant en contact plus intime et plus longtemps avec les voies génitales de la mère pourrait ainsi s'infecter plus facilement pendant l'accouchement [14].

-La contamination par le lait maternel :

Les données actuelles ont démontré l'importance de la transmission à l'enfant par l'allaitement maternel. Des études récentes suggèrent que la contribution de l'allaitement maternel précoce (dans les 6 1er mois de vie) puisse être plus important qu'estimer précédemment (risque mensuel de la transmission : de 1,0% enfant par mois d'allaitement, 0,6% enfant par mois d'allaitement entre six et douze mois. De plus une étude rétrospective multicentrique a estimé l'incidence de l'infection post natale tardive (définitive dans cette étude comme survenant après deux mois et demi de vie) à 3,2% enfant par année d'allaitement

maternel [16].

1-10 - Méthodes de diagnostic

Le diagnostic du SIDA se fait par la clinique et par la biologie.

1-10-1- Diagnostic clinique

Le diagnostic clinique de l'infection VIH se fait à partir de la définition du SIDA :

1-10-1-1-Définition du SIDA:

Le sida a été défini lors de la réunion atelier de BANGUI du 22 au 25 octobre 1985. Cette définition a été scindée en deux: chez l'adulte et chez l'enfant.

Chez l'adulte : Le SIDA est défini par l'existence d'au moins deux signes majeurs associés à un signe mineur en l'absence de toutes autres causes d'immunodépression, telles que les cancers, la malnutrition sévère etc.

De même la présence d'une maladie de Kaposi généralisée ou d'une méningite à cryptococque est suffisante pour affirmer le diagnostic du SIDA.

Chez l'enfant : Le sida pédiatrique est suspecté chez un enfant présentant au moins deux signes majeurs associés à au moins deux signes mineurs en l'absence de causes connues d'immunodépression.

(Signes majeurs: perte de poids ou courbe de poids anormale, diarrhée supérieure à un mois, fièvre prolongée supérieure à un mois. Signes mineurs : toux persistantes supérieures à un mois, dermatoses prurigineuses généralisées, candidoses oropharyngées adénopathies généralisées, infection maternelle à VIH confirmée). [15]

1-10-1-2-La classification du SIDA en stades cliniques proposée par

l'OMS :

En 1993 l'OMS a proposé la classification des manifestations cliniques du VIH en quatre stades :

Stade clinique 1 :

1. Patient asymptomatique.

2. Adénopathie persistante généralisée.

Degré d'activité 1: patient asymptomatique activité normale.

Stade clinique 2 :

Perte de poids supérieure à 10% du poids corporel.

Manifestations cutanéomuqueuses mineures (dermatites séborrhéiques, prurigo, atteinte fongique des ongles, ulcérations buccales récurrentes, chéilite angulaire).

Zona au cours des cinq dernières années.

Infections récidivantes des voies respiratoires supérieures.

Et\ ou degré d'activité 2 : patient symptomatique, 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'annexe 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 cachectisant du VIH.

Pneumopathie à *pneumocystis jiroveci*.

Toxoplasmose cérébrale.

Cryptosporidiose, accompagnée de diarrhée de plus de 1 mois.

Cryptococcose, extra pulmonaire.

Cytomégalovirose (CMV) touchant un autre organe que le foie, la rate, ou les ganglions lymphatiques.

Changement de traitement antirétroviral chez les femmes enceintes séropositives au VIH

Herpes cutaneomuqueux pendant plus de 1 mois ou viscéral quelle qu'en soit la durée.

Leuco-encéphalopathie multifocale progressive.

Toute mycose endémique généralisée (histoplasmosse, coccidioïdomycose, par exemple).

Candidose de l'œsophage, de la trachée, des bronches ou des poumons.

Mycobactériose atypique généralisée.

Septicémies à salmonelles non typiques.

Tuberculose extra pulmonaire.

Lymphome.

Maladie de Kaposi.

Encéphalopathie à VIH.

Et\ ou degré d'activité 4 : Patient alité plus de la moitié de la journée pendant le dernier mois.

Il existe d'autres définitions qui tiennent compte de certains critères et de l'expérience acquise dans la clinique du SIDA.

1-10-2- Diagnostic biologique

Le diagnostic biologique repose alors sur:

- la recherche des anticorps spécifiques du virus : diagnostic biologique le plus utilisable en routine.
- la recherche du virus lui-même ou de certains de ses constituants: diagnostic direct [24].

1-10-2-1 - Diagnostic indirect [11]

➤ Les méthodes immuno-enzymatiques ou ELISA

Leur principe consiste à piéger les anticorps spécifiques du sérum par les antigènes du VIH fixés au fond des cupules et à utiliser un système enzymatique révélateur de cette réaction Ag-Ac.

Il existe actuellement de nombreuses techniques, par exemple :

La technique ELAVIA1, destinée au dépistage des Ac anti VIH1.

La technique ELAVIA2, destinée au dépistage des Ac anti VIH2.

- la technique ELAVIA mixte pour la recherche des deux types d'Ac VIH 1 et VIH2.

➤ **Les méthodes immuno-blotting :**

Ce sont des méthodes dites de confirmation. Leur principe consiste, à partir du virus purifié et inactivé, à fractionner ses protéines spécifiques et à les faire migrer par électrophorèse en fonction de leur poids moléculaire, puis à les transférer par incubation électrophoretique du gel à une bandelette de nitrocellulose.

Ces bandelettes sont ensuite incubées individuellement avec des échantillons de sérum ou de plasma. Les Ac anti VIH éventuellement présents dans un échantillon vont se fixer aux Ag viraux liés au support de nitrocellulose, donnant lieu à une réaction Ag-Ac spécifique visualisée par coloration. On voit ainsi apparaître sur la bandelette des bandes transversales correspondant à une ou plusieurs protéines (P) ou glycoprotéines (gp) du VIH : p17, p24, p31, gp41, gp51, gp55, gp66, gp120, gp160.

Un Western Blot positif se définit par la présence d'anticorps dirigés contre au moins l'une des glycoprotéines d'enveloppe, associés au moins à un des anticorps dirigés contre une protéine interne du virus [12].

➤ **La radio immunoprécipitation (RIPA) :**

C'est une technique de confirmation très sensible mais d'emploi délicat réservé à quelques laboratoires agréés.

Les techniques de seconde génération : elles utilisent comme Ag des protéines recombinantes obtenues par génie génétique.

Changement de traitement antirétroviral chez les femmes enceintes séropositives au VIH

Ce sont des tests de dépistage rapide (ex : le HIV-chek) mais nécessitant un test de confirmation.

1-10-2-2- Diagnostic direct

-Détection de l'Ag p24 : est essentiellement indiquée aujourd'hui chez le nouveau né de mère séropositive pour le VIH1 et lors d'une suspicion de primo-infection.

-Isolement du VIH en culture de cellule : ceci se fait sur une des cellules mononuclées sanguines ou du plasma du sujet infecté grâce à l'adjonction de cellule mononuclées de donneurs sains qui servent de support pour la multiplication virale.

-Détection des nucléiques viraux.

-Technique d'hybridation amplifiée sans amplification génique [13].

2 - LES ANTIRÉTROVIRAUX (ARV) :

2-1 – Définition :

Les antirétroviraux constituent un ensemble de médicaments anti-infectieux actifs sur les virus du syndrome de l'immunodéficience acquise (VIH1 et VIH2). Il s'agit de médicaments essentiellement virustatiques. [17]

2-2– Historique :

La Zidovudine premier antirétroviral à avoir été mis sur le marché, est une molécule connue depuis 1964 (étudiée pour ses propriétés anticancéreuses). Son activité antirétrovirale (sur le virus du Freind) fut démontrée en 1975.

Son activité contre le VIH a été démontrée au National Cancer Institute (USA) puis son développement clinique subventionné conduit dans un temps record à une autorisation de mise sur le marché en 1987.

Molécule simple dérivée de la thymidine, extraite de la laitance de hareng, la Zidovudine a bénéficié rapidement de mode de production moins coûteux, à

Changement de traitement antirétroviral chez les femmes enceintes séropositives au VIH

partir de D-xylose. [5].

En 1987, la Food and Drug Administration aux USA a homologué la Zidovudine (AZT). Les années suivantes, d'autres nouveaux médicaments de la même famille ont été introduits (Didanosine, Stavudine, Abacavir, Lamivudine).

Les principaux problèmes rencontrés avec tous ces produits, y compris l'AZT sont leur activité limitée, leur toxicité et leur intérêt diminuant avec le temps à cause de l'apparition de résistances. [8]

En 1996 une autre famille d'antirétroviraux fut disponible, les inhibiteurs de la protéase qui feront naître de nouveaux espoirs, par la trithérapie. [21].

2-3-CLASSIFICATION DES ANTIRETROVIRAUX

Les antirétroviraux sont classés suivant leurs sites d'action :

- **Les inhibiteurs de la reverse transcriptase inverse**
 - 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 corécepteurs**

2-3-1-INHIBITEURS NUCLEOSIDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE INVERCE

Ceux sont des analogues des bases nucléosidiques nécessaires à la synthèse des protéines, ce sont des 2' 3'didésoxynucléosides. Une triphosphorylés par

les enzymes cellulaires, ils inhibent par compétition des bases naturelles dans l'ADN pro viral. Ils sont incorporés dans la synthèse ; mais ne possédant pas de groupement hydroxyle (OH) en 3', ils arrêtent la prolongation de la chaîne d'ADN en empêchant l'addition de nouveaux nucléotides [15].

➤ **Les différentes molécules :**

- Zidovudine
- Didanosine
- Lamivudine
- Stavudine
- Abacavir
- (Zidovudine+Lamivudine)
- (Zidovudine+Lamivudine+Abacavir)
- Ténofovir
- (ténofovir+emtricitabine)
- Zalcitabine
- Emtricitabine

Zidovudine

DCI : Zidovudine (AZT)

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

Indication : elle est indiquée dans le traitement :

- De l'infection à VIH1 et VIH2 chez l'adulte et chez l'enfant.
- De la prévention de la transmission materno-fœtale du VIH.

Posologie :

- **Chez l'adulte** : elle est habituellement de 600mg /jour en 2 prises (300mg toutes les 12 heures).
- **Chez l'enfant** : la posologie initiale est de 180 mg/m² de surface corporelle toutes les 12 heures.
- **Femmes enceintes** : (après 14 semaines de grossesse) 600 mg/2jours.

Au début du travail ,2 mg/kg IVD en bolus 30 minutes, puis 1 mg/kg/h jusqu'au clampage du cordon ombilical.

- **Nouveau Né** : 2 mg / kg toutes les 6 heures à débiter dans les 72 heures pendant 2 à 4 semaines.

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

Pharmacocinétique :

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

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 : sont

- Antécédents d'anémie ou de neutropénie d'où la nécessité d'adapter la posologie et de renforcer la surveillance ;

-Insuffisance rénale sévère ;

-Insuffisance hépatique ;

-Allaitement déconseillé.

Contre indications

-Troubles hématologiques sévères (taux d'hémoglobine < 7,5g/dl, taux de neutrophiles inférieures à 750/mm³).

-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 dapsonne, la flucytosine.

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

Didanosine

DCI : Didanosine (ddI)

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

Présentation : Gélules gastro résistantes à 125, 200, 250mg en boîte de 30.

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

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

Posologie : la posologie est en fonction du poids corporel et l'âge

➤ **Adulte** : 250 mg / jour en prise unique.

➤ **Enfant** :

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

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

Enfant :< 3 mois : l'expérience clinique est insuffisante pour déterminer une

adaptation posologique.

Administration

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

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, hypertriglycéridémie.

Interactions médicamenteuses

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

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

Contre indications

- hypersensibilité
- pancréatite

Recommandation

Croqués ou dissous si forme de 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

DCI : Stavudine (D4T)

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

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

- Poudre pour suspension buvable à 1mg/ml.

Posologie :

- **Adulte** : 60 mg/jour en deux prises (toutes les 12 heures)
- **Enfant** de plus de 3 mois dont le poids < 30 kg : 1mg/kg toutes les 12 heures.

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 1 heure 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 non 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

DCI : Lamivudine (3TC)

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

Présentation : comprimés pelliculés à 150mg, 300mg.

Solution buvable à 10mg/ml.

Posologie :

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

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 demi-vie intracellulaire est de 12heures.

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, antécédents 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

DCI : Abacavir (ABC)

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

Posologie :

- **Enfants** : 8mg/kg 2 fois/jour espacées de douze heures.
- **Adulte et adolescent** : 300mg 2fois/jour (une prise /12h) ou solution buvable 15ml 2fois/jour,

Comprimé à 600mg : (une seule prise/jour) uniquement réservée à l'adulte.

En cas d'insuffisance hépatique :

- Légère : 300mg 2fois/jour
- Modérée : à éviter
- Sévère : contre-indiqué

Pharmacocinétique : La biodisponibilité de l'Abacavir par voie orale chez l'adulte est d'environ 83%, la demi-vie d'élimination est de 1,5 heure pour le comprimé et une heure pour la solution buvable;

L'élimination est essentiellement urinaire, 83% sous forme de métabolites et 2% sous forme inchangée.

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.

Interactions médicamenteuses :

- L'Abacavir provoque une augmentation de 29% de la biodisponibilité d'amprénavir lors d'une administration concomitante.
- Inducteurs enzymatiques : Rifampicine, phénobarbital, phénitoïne (légère diminution des concentrations plasmatiques d'Abacavir).

Contre-indications

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

Inhibiteur nucléotidique

Ténofovir

DCI : Ténofovir

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

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 \Rightarrow 1 cp x 1 fois/24h

30-49 ml/min \Rightarrow 1cp x 1 fois/48h

10-29 ml/min \Rightarrow 1cp x 1 fois/72 à 96h

Sous dialyse \Rightarrow 1cp après 12h de dialyse

Administration : Elle se fait lors des repas.

Pharmacocinétique : La demi-vie intracellulaire de ce médicament est de l'ordre de 50 heures sur des cellules mononucléées au repos et d'environ 10 heures sur des cellules stimulées *in vitro*. Ceci permet de réduire le nombre de prises orales.

Principaux effets secondaires

- Troubles gastro-intestinaux légers et 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.

Interactions médicamenteuses

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

Des interactions entre le ténofovir et les médicaments métabolisés par le CYP450 ne sont pas attendues, compte tenu des résultats des études *in vitro* ainsi que des données disponibles concernant le mode d'élimination du ténofovir.

Contre-indications

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

Association fixe

ZIDOVUDINE+LAMIVUDINE

DCI : ZIDOVUDINE 300mg+ LAMIVUDINE 150mg

Classe : association de deux analogues nucléosidiques (thymidine, cytidine)

Présentation : Comprimé pelliculé à :

300 mg de Zidovudine + 150mg de Lamivudine.

Posologie (adulte) :- Un comprimé x 2fois par jour.

- au cours ou en dehors des repas.

Pharmacocinétique

Les caractéristiques pharmacocinétiques sont celles de l'AZT et de la 3TC.

ZIDOVUDINE+LAMIVUDINE+ABACAVIR

DCI : Zidovudine300mg+Lamivudine 150mg+Abacavir300mg.

Classe : association de trois analogues nucléosidiques (thymidine, cytidine et guanine).

Présentation : Comprimé pelliculé à :

300 mg de Zidovudine + 150mg de Lamivudine+

300mgAbacavir

Posologie (adulte) : - Un comprimé x 2 fois par jour.

- au cours ou en dehors des repas par voie orale

Pharmacocinétique

Les caractéristiques pharmacocinétiques sont celles de l'AZT, de la 3TC et de la ABC.

2-3-2. INHIBITEURS NON-NUCLEOSIDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE

Les INNTI (ou NNRTI pour non nucléoside reverse transcriptase inhibitor) constituent 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. [13]

➤ **Les différentes molécules**

- Efavirenz
- Névirapine

Efavirenz

DCI : Efavirenz (EFZ)

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 à 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 76h.

L'élimination est rénale.

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
- Grossesse

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.

Névirapine

DCI : Névirapine

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 rash est survenu durant la première période.
- Si arrêt supérieur à 7j : réintroduire selon même schéma.
- Femme enceinte : 200mg (1 comprimé) 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%).
- L'élimination est rénale.
- Le métabolisme est hépatique.
- Très bon passage placentaire.

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.

Précautions 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 600 mg.

Contre indications

- Hypersensibilité connue au produit.
- D'allergie connue à l'un des constituants;
- D'Insuffisance rénale ou hépatique.

2-3-3 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. (17)

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. (13)

➤ Les différentes molécules

- Indinavir
- Nelfinavir
- Ritonavir
- Lopinavir
- Association Lopinavir+Ritonavir
- Saquinavir
- Amprénavir
- Atazanavir
- Fosamprenavir.

Indinavir

DCI : 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 2 prises /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 bons qu'en association au ritonavir) :

- 800 mg x 3/j (= toutes les 8 heures)
- 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 et modérée.

Pharmacocinétique : comprend

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

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

Changement de traitement antirétroviral chez les femmes enceintes séropositives au VIH

- 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 terfénaire.

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

DCI : 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 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 deux fois/jour ou de 3 cuillères mesures bleues de 5g, trois fois/jour

Chez l'enfant de 3 à 13 ans la posologie est de 25 à 30 mg/kg trois fois/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

DCI : Ritonavir (RTV)

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.

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.

Pharmacocinétique :

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

Effets secondaires

- 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.
- élévation des transaminases, des CPK, phosphatases alcalines, bilirubine ;
- élévation des triglycérides (fréquente), cholestérol, amylase, acide urique.

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

Contre indications

- Hypersensibilité au produit.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Certains médicaments éliminés par le cytochrome P450 hépatique
- Médicaments à effet antabuse
(Disulfiram, métronidazole, etc.)

Association en une seule molécule :

LOPINA VIR+RITONAVIR

DCI : Lopinavir+Ritonavir

Classe : Inhibiteur de la protéase virale : IP

Présentation : capsule molle contenant :

133,3 mg Lopinavir+ 33,3mg de Ritonavir

Peut être conservé 6 semaines à une température ambiante inférieure à 25°c ;

Solution buvable contenant 42% d'alcool et 80mg/ml de Lopinavir+20mg/ml de Ritonavir à 600mg /7,5 m.

Comprimé contenant : 200mg Lopinavir+50mg de Ritonavir.

2-3-4 INHIBITEURS DE FUSION ET D'ENTREE

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 a reçu une autorisation de mise sur le marché américain en 2003. Son mode d'administration est injectable par voie sous-cutanée [3].

Enfuvirtide

DCI : Enfuvirtide (T20)

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.

Changement de traitement antirétroviral chez les femmes enceintes séropositives au VIH

Ou intolérance à ces traitements, à utiliser en association à 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.

Biodisponibilité est de 70 à 100%.

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

Pas d'interaction avec le cytochrome P450.

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

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.

2-3-5-LES INHIBITEURS DE CORECEPTEURS :

Les corécepteurs les plus connus sont dénommés CCR5 et CXCR4. CCR5 est présent sur les macrophages, les cellules ganglionnaires, les astrocytes cérébraux et aussi les lymphocytes. CXCR4 est présent sur les lymphocytes [25].

3- Traitement anti-rétroviral

3-1- Intérêt :

Les ARV sont des molécules chimiques susceptibles d'entraver et de ralentir la réplication du VIH SIDA dans l'organisme. Le traitement anti-rétroviral a pour but de réduire la charge virale plasmatique au niveau le plus bas possible, afin de la rendre <<indétectable>> par les tests de mesure les plus sensibles, le plus longtemps possible ainsi que de permettre d'augmenter le taux de TCD4 du patient traité [9].

L'objectif est de stabiliser l'infection sans réplication, ni évolution clinique. Ils peuvent être également administrés dans un but préventif dans le cadre de la transmission mère-enfant du VIH.

Par ailleurs en cas de contact accidentel potentiellement infectant avec le VIH, le traitement anti-rétroviral permet de diminuer le risque de contamination [13].

3-2-Prophylaxie antirétrovirale de la transmission du VIH de la mère à l'enfant

3-2-1 Objectif

La prophylaxie médicamenteuse a pour objectif de diminuer le risque de transmission du VIH de la mère infectée à son enfant pendant la grossesse, l'accouchement et en post partum.

Elle doit s'intégrer dans un programme global qui comprend :

- La prévention primaire de l'infection à VIH chez toutes les femmes
- La prévention des grossesses non désirées (contraception)
- La prise en charge médicale et psychosociale des mères infectées et de leurs enfants (PTME)

La PTME doit être intégrée au paquet minimum d'activités.

3-2-2 Protocoles

3-2-2-1 Chez la mère

La conduite à tenir devra tenir compte de plusieurs facteurs:

- L'état clinique et immunologique de la mère
- Le moment auquel elle se présente à la structure de santé par rapport à la date prévue pour l'accouchement

- Les capacités de la structure en matière de traitement antirétroviral (accréditation, accessibilité de la structure de référence)

3-2-2-1-1-Femme ayant débuté sa grossesse sous traitement ARV

Si le traitement antirétroviral est efficace (critère clinique, immunologique et si possible virologique) et bien toléré, il sera poursuivi. Dans le cas où le traitement antirétroviral comprend de l'efavirenz (tératogène) et si la grossesse est dépistée précocement durant le premier trimestre, cette molécule sera remplacée par la névirapine ou un inhibiteur de la protéase boosté.

3-2-2-1-2-Femme débutant sa grossesse en l'absence de traitement ARV

- Si l'évolution de l'infection à VIH chez la mère nécessite la mise en place d'un traitement antirétroviral pour elle-même (stade III ou IV de l'OMS et/ou $CD4 < 350/mm^3$), la prise en charge sera celle du traitement de l'adulte ou de l'adolescent. Ce traitement sera débuté rapidement, avec une surveillance particulière de la grossesse.
- Si la femme est asymptomatique (stade I) ou peu symptomatique (stade II) et/ou $CD4 > 350/mm^3$, on proposera une trithérapie à visée prophylactique qui sera débutée dès la 28^e semaine de grossesse jusqu'à la fin de l'accouchement.

⇒ Le schéma à proposer chez la femme enceinte sera une trithérapie prophylactique selon l'un des schémas suivants :

AZT /3TC + NVP ou D4T/3TC/NVP OU (AZT ou D4T) + 3TC + (LPV/r ou IDV/r ou SQV/r ou ATV/r)
--

⇒ La durée du traitement prophylactique sera fonction du type d'allaitement choisi :

- Continuer la trithérapie de la mère jusqu'au sevrage (6 mois) si elle opte pour l'allaitement maternel exclusif puis l'arrêter selon les modalités adaptées aux molécules utilisées.
- En cas d'alimentation artificielle, il faut après l'accouchement arrêter les ARV selon les modalités adaptées aux molécules utilisées.

→ Dans les deux cas, référer la patiente après l'accouchement dans une unité de prise en charge afin d'organiser le suivi.

NB : Dans le cas, où la trithérapie n'est pas réalisable (structure non accréditée pour la prise en charge antirétrovirale, centre de traitement ARV éloigné, femme n'acceptant pas la référence), on proposera une bithérapie prophylactique selon les modalités suivantes :

– **AZT + 3TC** en commençant au mieux **dès la 28^{ème} semaine** de grossesse ou à défaut dès que la femme se présente **jusqu'à 14 jours après accouchement.**

+

– La **névirapine** à dose unique en début de travail

3-2-2-1-3-Femme enceinte non suivie et non traitée et dont le diagnostic de l'infection a été retardé (après 36 semaines et avant le début du travail) :

On proposera une trithérapie ou une bithérapie selon les protocoles ci dessus:

3-2-2-1-4 Femme enceinte non suivie, non traitée se présentant au début du travail.

On proposera une trithérapie qui comprend:

(AZT 300mg + 3TC 150mg) : 1 comprimé toutes les 3 heures (maximum 3 comprimés/jour) jusqu'au clampage du cordon associée à la **névirapine** (1 comprimé de 200 mg) en début de travail.

NB :

- Si AZT perfusion disponible, alors faire 2mg/kg en bolus (IVD) puis 1mg/kg toutes les heures jusqu'au clampage du cordon.
- Continuer la trithérapie de la mère jusqu'au sevrage (6 mois) si elle opte pour l'allaitement maternel exclusif puis arrêter les ARV si elle n'a pas besoin de traitement pour elle même.
- Dans le cas des femmes suivies sous bithérapie qui optent pour l'allaitement maternel, changer le traitement après l'accouchement et instituer une trithérapie jusqu'au sevrage (6 mois).

- En cas d'alimentation artificielle, il faut après l'accouchement arrêter les ARV (selon les modalités voir annexes) si elle n'a pas besoin de traitement pour elle-même.
- Référer la patiente après l'accouchement dans une unité de prise en charge afin d'organiser le suivi.

3-2-2-1-5-Cas particulier du VIH 2

La transmission du VIH2 de la mère à l'enfant est rare et les INN ne sont pas efficaces contre le VIH2. On pourra proposer les options suivantes selon les circonstances :

- Chez la femme qui présente une indication de traitement pour elle-même administrer une **trithérapie**, selon l'un des schémas suivants:

2IN + 1IP : (AZT ou D4T) + 3TC + LPV/r ou IDV/r ou SQV/r ou ATV/r

ou

3IN : AZT / 3TC / ABC

- Pour celle qui n'a pas besoin de traitement pour elle-même, on proposera au mieux dès la 28^e semaine de grossesse:
 - Une trithérapie selon l'un des schémas ci-dessus. Ce traitement sera poursuivi jusqu'à l'accouchement.

OU

- Une Bithérapie : (AZT + 3TC) 1comprimé X 2fois/jour jusqu'à l'accouchement.

- Si la femme se présente en travail :

(AZT 300mg + 3TC 150mg) : 1comprimé toutes les 3 heures, maximum 3 comprimés/jour.

Referer dans une unité de prise en charge pour le suivi.

3-2-2-1-6- Cas particulier du VIH 1+2

Traiter au mieux avec une trithérapie incluant un IP sinon traiter comme un VIH1

3-2-2-2- Chez le nouveau-né

3-2-2-2-1-Mère ayant reçu un traitement prophylactique correct pendant la grossesse

- **AZT sirop:** 4mg/kg X 2 /jour, à débiter au mieux 6 à 12h après la naissance et à poursuivre pendant 14 jours

ET

- **NVP sirop:** 1 dose orale de 2mg/kg à donner immédiatement après l'accouchement ou au mieux dans les 72 premières heures après la naissance.

3-2-2-2-2-Mère mal traitée ou traitée moins de 4 semaines ou n'ayant pas reçu de prophylaxie

- **AZT sirop:** 4mg/kg X2 /jour, à débiter au mieux 6 à 12h après la naissance et à poursuivre pendant 4 semaines
- +
- **NVP sirop:** 1 dose orale: 2mg/kg à donner immédiatement au mieux dans les 72 premières heures après la naissance.
- +
- **3TC sirop :** 2mg/kgX2 /jour pendant 4 semaines, à débiter au mieux 6 à 12h après la naissance.

3-2-2-2-3Cas particuliers du nouveau-né de mère infectée par le VIH2

AZT sirop: 4mg/kg X2 /jour, à débiter au mieux 6 à 12h après la naissance et à poursuivre pendant 2 semaines

+

3TC sirop : 2mg/kgX2 /jour pendant 2 semaines, à débiter au mieux 6 à 12h après la naissance.

3-2-2-2-4- Cas particulier du nouveau-né de mère infectée par le VIH 1+2

Traiter avec une trithérapie :

- **AZT sirop**: 4mg/kg X2 /jour, à débiter au mieux 6 à 12h après la naissance et à poursuivre pendant 4 semaines

+

- **NVP sirop**: 1 dose orale: 2mg/kg à donner immédiatement au mieux dans les 72 premières heures après la naissance.

+

- **3TC sirop** : 2mg/kgX2 /jour pendant 4 semaines, à débiter au mieux 6 à 12h après la naissance.

Traitements associés chez le nouveau né

- La prophylaxie des infections opportunistes se fera à partir de 4 semaines avec le cotrimoxazole.
- La vaccination par le BCG est réalisée chez tous les nouveau-nés de mère séropositive, à l'exception des nouveau-nés précocement symptomatiques avec un taux de CD4 < 15%

L'accès à l'alimentation artificielle doit être favorisé, basé sur le « choix éclairé » de la maman.

NB :

- Continuer la trithérapie de la mère jusqu'au sevrage (6 mois) si elle opte pour l'allaitement maternel exclusif puis arrêter les ARV si elle n'a pas besoin de traitement pour elle même.
- Dans le cas des femmes suivies sous bithérapie qui optent pour l'allaitement maternel, changer le traitement après l'accouchement et instituer une trithérapie jusqu'au sevrage (6 mois).
- En cas d'alimentation artificielle, il faut après l'accouchement arrêter les ARV (selon les modalités voir annexes) si elle n'a pas besoin de traitement pour elle-même.
- Référer la patiente après l'accouchement dans une unité de prise en charge afin d'organiser le suivi.

3-3-Prise en charge des accidents d'exposition au sang ou à des liquides biologiques

Chaque structure médicale doit mettre en place un dispositif médical de prise en charge des personnels soignants victimes d'un accident exposant au sang ou à des liquides biologiques potentiellement contaminés. Cette prise en charge doit concerner non seulement le VIH mais également les infections par les virus de l'hépatite.

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

Le dispositif de prise en charge des AES repose sur :

- La formation initiale et continue des personnels de soins et d'appui
- L'application stricte des précautions universelles
- L'affichage des précautions immédiates de premiers soins dans toutes les structures sanitaires
- La mise à disposition permanente de kits de traitement prophylactique ARV

La conduite à tenir après l'accident (voir annexe) consiste à :

- Administrer immédiatement les premiers soins (lavage, antiseptie)
- Consulter en urgence un médecin formé à la prise en charge des AES qui procédera à:
 - L'évaluation du risque en fonction de la nature du liquide contaminant et de la gravité de la lésion
 - La recherche du statut du patient source et de l'accidenté en respectant la confidentialité et le consentement éclairé ;
 - La prescription éventuelle de la prophylaxie antirétrovirale
 - Le suivi du traitement ARV et l'évaluation du statut vaccinal
- Enregistrer l'accident dans un registre spécifique
- Déclarer l'accident de travail auprès du chef de service et/ou du médecin du travail

Le traitement antirétroviral est proposé de préférence dans les 4 premières heures (au plus tard dans les 48h) pour une durée totale de 4 semaines. Il repose sur une trithérapie : AZT + 3TC + IDV/r ou LVP/r ou EFV

Si contre indication à l'AZT, prescrire Ténofovir (TDF) ou Stavudine (d4T).

L'efavirenz est déconseillé lorsque le statut de la personne source n'est pas connu ou en cas d'infection à VIH2, de coinfection VIH 1+2, au VIH1 du groupe O et en raison du risque de survenue d'effets secondaires graves.

La surveillance du traitement sera :

- hebdomadaire et portera sur la clinique, l'évaluation de l'observance et des effets secondaires
- biologique avec sérologies VIH et hépatites virales B, C (J0, 1 mois, 3 mois et 6 mois après l'accident).

METHODOLOGIE

III-METHODOLOGIE :

1-Cadre D'étude :

Notre étude a été réalisée dans les services de gynécologie obstétrique et de pharmacie du CHU Gabriel Touré.

2- Type et durée d'étude :

Il s'agit d'une étude prospective allant de janvier 2008 à décembre 2008, soit une durée de 12mois.

3- Patientes :

Ce sont toutes les femmes enceintes séropositives au VIH sous ARV et suivies dans le service pendant la période d'étude.

3-1- Critères d'inclusion :

Etaient incluses dans notre étude :

Les femmes enceintes séropositives au VIH sous ARV suivies dans le service de gynécologie obstétrique du CHU Gabriel Touré et ayant fait au moins un changement de traitement pendant la durée de notre étude.

3-2- Critères de non inclusion :

N'étaient pas incluses dans notre étude :

- Les femmes enceintes séropositives au VIH sous ARV suivies dans le service de gynécologie obstétrique du CHU Gabriel Touré et n'ayant pas fait un changement de traitement pendant la durée de notre étude.

-Les femmes enceintes séropositives au VIH qui ne sont pas sous ARV.

4- Matériels et méthode :

Pour la collecte des données un questionnaire a été établi (voir annexe 1). Ce questionnaire a été rempli à partir de : dossier des patientes, fichier électronique des patientes.

4-1- Analyse et traitement des données :

Les données ont été saisies et analysées sur le logiciel SPSS.

Le document de thèse a été saisi sur word 2003.

4-2 Echantillonnage :

Nous avons collecté tous les cas de changement de traitement aux ARV enregistrés durant la période d'étude.

RESULTATS

IV- RESULTATS :

Pendant notre étude au service de Gynécologie Obstétrique du CHU Gabriel Touré, nous avons enregistré de janvier 2008 à décembre 2008, 1000 patientes enceintes venues pour la CPN dont 700 séropositives. Parmi lesquelles 91 ont effectué au moins un changement dans leurs traitement antirétroviral soit 13%. Toutes ces patientes ont été suivies dans le cadre de la PTME.

De ce suivi, nous avons obtenu les résultats suivants :

Tableau I : Répartition des patients selon l'âge.

Tranche d'âge	Effectifs	Pourcentages
17-22	4	4,4
23-32	58	63,8
33-42	29	31,8
Total	91	100

L'âge minimum était 17ans, le maximum était 42ans, la moyenne était 29,99 et l'écart type était 4,99, et la médiane était 30ans.

Tableau II : Répartition des patientes selon leur statut matrimonial.

Statuts	Effectif	Pourcentage
Mariée régime monogame	46	50,5
Mariée régime polygame	33	36,3
Célibataire	9	9,9
Veuve	2	2,2
Divorcée	1	1,1
Total	91	100

Tableau III : Répartition des patientes selon leurs résidences

Résidence	Effectif	Pourcentage
Bamako	82	90,1
Koulikoro	6	6,6
Sikasso	1	1,1
Ségou	1	1,1
Mopti	1	1,1
Total	91	100

Tableau IV : Répartition des patientes selon l'activité menée.

Activités menées	Effectif	Pourcentage
Ménagère	61	67,0
Elève/ Etudiante	15	16,5
Commerçante	9	9,9
Fonctionnaire	5	5,5
Cultivatrice	1	1,1
Total	91	100

Tableau V : Répartition des patientes selon leur mode d'entrée.

Mode d'entrée	Effectifs	Pourcentage
CESAC	42	46,2
Service Gastro CHU GT	30	33,0
Maladies infectieuses CHU PG	9	9,9
Maternité CHU GT	6	6,6
Centres de santé communautaires	3	3,3
Clinique privée	1	1,1
Total	91	100

Tableau VI : Répartition des patientes selon le type de VIH.

Type de VIH	Effectifs	Pourcentage
VIH1	88	96,7
VIH2	2	2,2
VIH1+2	1	1,1
Total	91	100

Tableau VII : Répartition des patientes selon le statut sérologique du conjoint.

Statut sérologique du conjoint	Effectifs	Pourcentage
VIH1	31	34,1
VIH2	1	1,1
VIH1+2	1	1,1
Positif type non spécifié	1	1,1
Négatif	15	16,5
Indéterminé	42	46,15
Total	91	100

Tableau VIII : Répartition des patientes selon le partage du statut avec le conjoint.

Conjoint informé	Effectifs	Pourcentage (%)
Oui	65	71,4
Non	26	28,6
Total	91	100

Tableau IX : Répartition des patientes selon le moment d'introduction des ARV par rapport à la grossesse.

Moment d'introduction des ARV	Effectifs	Pourcentage (%)
ARV avant la grossesse	78	85,72
ARV pendant la grossesse	13	14,28
Total	91	100

Tableau X : Répartition des patientes selon la combinaison des molécules ARV et le schéma thérapeutique avant la grossesse.

Schéma thérapeutique	Combinaison des molécules	Fréquences	Pourcentage (%)
2INTI+1INNTI	AZT+3TC+EFV	21	23,0
	D4T+3TC+NVP	21	23,0
	D4T+3TC+EFV	17	18,7
	AZT+3TC+NVP	5	5,5
	DDI+3TC+EFV	1	1,1
2INTI+1IP	D4T+3TC+IDV	5	5,5
	AZT+3TC+IDV	4	4,4
2INTI+2IP	(AZT+3TC)+IDV+RTV	1	1,1
	(D4T+3TC)+IDV+RTV	1	1,1
3INTI	AZT+3TC+DDI	2	2,2
Total		78	100

Tableau XI : Répartition des patientes selon la substitution d'une seule molécule incriminée.

Molécules en cause	Molécules en substitution	Motifs du changement	Effectifs	Pourcentages (%)
EFV	IDV	Grossesse	17	18,68
	IDV+RTV		13	14,28
	NVP		9	9,9
NVP	IDV+RTV	Dermatose	8	8,8
		Charge virale élevée	6	6,6
		Rupture	3	3,3
	LPV+RTV	Dermatose	4	4,4
		Rupture	2	2,2
IDV	LPV+RTV	Vertige	8	8,8
	RTV	Vomissement	2	2,2
D4T	AZT	Neuropathie périphérique	2	2,2
DDI	IDV	Rupture	3	3,3

Tableau XII : Répartition des patientes selon la substitution de deux molécules incriminées.

Molécules en cause	Molécules en substitution	Motifs du changement	Effectifs	Pourcentages (%)
AZT+EFV	IDV+D4T	Grossesse+Rupture	3	3,3
D4T+EFV	AZT+NVP	Grossesse	1	1,1
D4T+NVP	AZT+LPV+RTV	Charge virale élevée	1	1,1
AZT+IDV	D4T+LPV+RTV	Rupture+Anémie	1	1,1
D4T+IDV	AZT+LPV+RTV	Charge virale élevée	1	1,1

Tableau XIII : Répartition des patientes selon le changement complet du schéma.

Molécules en cause	Molécules en substitution	Motifs du changement	Effectifs	Pourcentages (%)
D4T+3TC+NVP	AZT+DDI+IDV+RTV	Rupture	1	1,1
	AZT+ABC+LPV+RTV	Charge virale élevée	2	2,2
AZT+3TC+EFV	D4T+DDI+IDV+RTV	Grossesse	2	2,2
	DDI+ABC+LPV+RTV		2	2,2

Tableau XIV : Répartition des patientes selon la Charge Virale à l'accouchement

Charge virale	Effectif	Pourcentage
<400 copie/ml	52	57,1
>400 copie/ml	28	30,8
Non Disponible	11	12,1
Total	91	100

Indélectable : Il s'agit d'une charge virale <à 400copies/ml.

DéTECTABLE : Il s'agit d'une charge virale > à 400copies/ml.

Tableau XV: La répartition des patientes selon le nombre de changement.

Le nombre de fois	Effectives	Pourcentages
Une seule fois	77	84,61
Deux fois	7	7,69
Trois fois	7	7,69
Total	91	100

COMMENTAIRES **ET DISCUSSION**

V- COMMENTAIRES ET DISCUSSION

Nous avons fait une étude prospective allant (de janvier 2008 à décembre 2008), notre étude a concerné toutes les femmes enceintes séropositives au VIH sous traitement antirétroviral, reçues dans le service de Gynécologie Obstétrique du CHU Gabriel Touré. Certaines patientes ont été déclarées séropositives lors de la consultation prénatale, et d'autres connaissaient leur séropositivité avant la grossesse. Toutes ces patientes étaient suivies dans le cadre de la prévention de la transmission mère enfant (PTME), et ont bénéficié du counseling quel que soit leur niveau d'instruction.

Nous avons enregistré de janvier 2008 à décembre 2008, 1000 patientes enceintes venues pour la consultation prénatale (CPN) dont 700 séropositives qui ont été mises sous ARV et 91 ont effectué au moins un changement dans leur traitement soit 13%.

La moyenne d'âge de nos patientes était de 29,99 ans, avec comme médiane 30ans et un écart type de 4,99. Les patientes de la tranche d'âge de 23-32 ans étaient la plus nombreuses, soit 63,8%.

BAGAYOGO A. [2] note également une prédominance du VIH chez les sujets jeunes.

La plus jeune de nos patientes avait 17 ans et la plus âgée avait 42 ans.

Les patientes mariées sous un régime monogame étaient les plus nombreuses, soit 50,5%. Elles étaient suivies de celles en régime polygame, soit 36,3%. Il en a été ainsi chez Bagayogo A [2], contrairement aux données rapportées par Doumbia D [26] qui avait plus de 9 patientes sur 10 qui vivaient dans un régime polygame.

Sur la totalité de l'échantillon de notre étude, 90, 1% résidaient à Bamako. Le CESAC a été le service qui nous a référé le plus de patientes (46,2%). Ceci

pourrait s'expliquer par le fait que c'est l'une des premières structures à recruter des patients séropositifs d'une part et d'autre part par la collaboration qui existe entre nos deux services, et le CHU-GT est un lieu de référence. Les autres services qui sont impliqués dans la prise en charge (le service de gastro-entérologie du CHU GT, le service des maladies infectieuses du CHU PG, et le service de médecine interne du CHU PG), nous ont aussi référé des patientes.

Les ménagères étaient les plus représentées avec 67%. Nos résultats sont comparables à ceux obtenus par **CISSE [6]** qui étaient de 66,1%.

Les patientes infectées par le VIH1 étaient les plus représentées soit 96,7% contre 2,2% par VIH2 et 1,1% par le VIH1+2, comparable aux résultats de **CISSE [6]**.

La sérologie du conjoint n'était pas fait dans 46,15% des cas. Cette insuffisance dans le partage d'information dans le couple pose un grand problème dans le suivi des patientes mais surtout dans la prise en charge des nouveaux nés.

Au cours de notre d'étude, 78 patientes étaient sous ARV avant la grossesse, 13 avaient été mises sous ARV au cours de la grossesse. Par contre **Bagayoko [2]**, avait trouvé sur 72 patientes seulement 5 (6,9%) étaient sous ARV avant la grossesse. Cela s'explique par une évolution de la prise en charge des femmes enceintes vivante avec le VIH.

Avant la grossesse le schéma 2INTI+ 1INNTI était le plus prescrit.

Ce schéma était recommandé en première ligne dans la politique nationale au Mali.

Les patientes ayant subi un seul changement de traitement étaient les plus représentées avec 84,61%, comparable à ce obtenu par **CISSE [6]**.

La substitution d'une seule molécule était la plus représentée.

Le traitement ARV nécessite plus d'attention chez les patientes surtout au cours de la grossesse. C'est ainsi que certaines molécules avaient été substituées pendant le suivi, notamment l' EFV dans 42,8% des cas pour risque d'effets tératogènes suivi de la NVP 25,2% pour charge virale élevée ou effets

secondaires. Les IP ont été les molécules les plus introduites, notamment l' IDV et le RTV étaient les plus utilisées pendant notre étude. Ces résultats sont comparables à ceux retrouvés par **CISSE [6]**.

La charge virale était indétectable chez 57,1% de nos patientes à l'accouchement, cela montre l'importance des différents changements effectués aux niveaux de nos patientes.

CONCLUSION-
RECOMMANDATIONS

VI-CONCLUSION-RECOMMANDATIONS :

-CONCLUSION :

L'introduction des antirétroviraux était une étape importante dans le cadre de l'amélioration de la prise en charge thérapeutique des femmes enceintes infectées par le VIH. Cependant l'utilisation, la dispensation, les contre indications et les effets secondaires des antirétroviraux sont sujets à certaines difficultés.

Le but de notre étude était d'évaluer les changements de traitement au cours de la trithérapie antirétrovirale chez les femmes enceintes.

Il s'agissait d'une étude prospective de Janvier 2008 à décembre 2008 ayant porté sur les patientes enceintes VIH sous traitement antirétroviral dans le service de gynécologie obstétrique du CHU-GT.

Sur 1000 femmes enceintes reçues en CPN, 91 seulement ont effectué au moins un changement dans leur traitement soit 13%, la moyenne d'âge était 29,99 et la médiane était de 30ans. Avant la grossesse le schéma comportant 2INTI+1NNTI était le plus représenté. Au cours de la grossesse 2INTI+1IP était le schéma le plus prescrit. L'EFV a été la molécule la plus substituée (42,8%) suivie de la NVP (25,2%). Les motifs de la substitution de ces molécules étaient la contre indication surtout dans le premier trimestre de la grossesse (EFV), et pour charge virale élevée ou pour effets secondaires (NVP).

Les patientes ayant effectuées un seul changement étaient les plus représentées. Malgré quelques problèmes rencontrés les résultats que nous avons obtenus, à savoir la charge virale indétectable à l'accouchement incitent à l'utilisation des ARV.

RECOMMANDATIONS

Aux agents de santé :

- Une bonne préparation du malade au traitement par une large information sur la prise des médicaments et les effets secondaires attendus.
- Une attention particulière aux symptômes rapportés par les patientes au cours du traitement, qu'ils soient dus ou non à une réelle toxicité objective des molécules prises.

Aux autorités sanitaires :

- Information, éducation, communication, sensibilisation permanente de la population générale sur le VIH/SIDA.
- Formation et recrutement d'agents de santé pour la prise en charge.
- Permettre une accessibilité aux ARV par la multiplication des sites de prescription et de dispensation des ARV.
- Approvisionnement régulier en ARV, lait et médicaments contre les infections opportunistes du SIDA.

REFERENCES

VII-REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES:

1-ARAMA D.

Phytochimie et activités biologiques de trois plantes utilisées dans le traitement traditionnel des infections sexuellement transmissibles (IST) au Mali. *Anthocleista djalensis* A. Chev. (Loganiaceae), *Erythrina senegalensis* DC. (Fabaceae) et *Heliotropium indicum* L. (Borraginaceae).

Thèse Pharmacie ; Bamako, **2004** : 90p

2-BAGAYOGO A.

Prise en charge des femmes enceintes infectées par le VIH dans le service de gynécologie - obstétrique de l'Hôpital Gabriel Touré à propos de 72 cas.

Thèse Médecine ; Bamako, **2004** : N°60, 81p.

3-BARRE SENOUSSE F.

Virologie fondamentale de l'infection VIH.

Doin 6ème Edition ; Paris, 2004 : 200p.

4- Blanche S., Mandelbrot L.

Facteurs obstétricaux d'infection à VIH de la mère et de l'enfant.

Facteurs obstet 1998; 76: 33-40

5-CHIRAC P.

Les enjeux économiques et réglementaires de l'accès aux antirétroviraux transcriptase. **2001** : 48p

6- CISSE M.

Suivi de la prise en charge des femmes enceintes sous traitement antirétroviral dans le cadre de la prévention de la transmission mère- enfant dans le service de gynécologie Obstétrique au centre hospitalier universitaire Gabriel Touré.

Thèse : Pharmacie, Bamako, 2008 ; N°63, 98p.

7- COFFIN JM.

Structure and classification of retroviruses in Levy JA ed The retroviridae. Volume 1 New York Plenum, **1992**: 19-50p.

8-COULIBALY S.

La Tolérance clinique et biologique de la Nevirapine chez les malades du SIDA sous traitement à l'hôpital du Point G.

Thèse Pharmacie ; Bamako, **2005** : N°26, 77p.

9- DELFRAISY JF.

Prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le V I H.

Rapport 2004 ; 186-187p.

10-DISPONIBLE SUR :

[HTT//WWW.SNV.JUSSIEU.FR/VIE/DOSSIERS/SIDA/3CYCLE.HTM](http://WWW.SNV.JUSSIEU.FR/VIE/DOSSIERS/SIDA/3CYCLE.HTM).

10-03-2007.

11-FLOCH J.

Diagnostics biologiques de l'infection à VIH en Afrique.

Médecins Africain Noir, 1990 ; 37 : 574-582p.

12-GIMENZ F, BRAZIER M, COLOP J ET AL.

Pharmacie clinique et thérapeutique : Masson, Paris ; **2000** : 10-6p.

13-HAGG R; HEATH K; YIP B; CRALB K J; O'SHAUGHNESSY MV; SCHECHTER MT; MONTANER JS.

Improved survival among HIV-infected individuals following initiation of antiretroviral therapy JAMA, **1998**: 279p

14-ITOUA –NGAPORO A.

Les aspects cliniques du SIDA en Afrique Rev Prat. **1990**

15- KATLAMA CH .

Changement de traitement antirétroviral chez les femmes enceintes séropositives au VIH

Traitements antirétroviraux. Doin, Paris ; **2004**, 229-330p.

16-KATTRA NM.

Etude de la prévalence des MST/VIH et des facteurs de risque de l'infection par le VIH chez les femmes enceintes dans les régions de Koulikoro, Sikasso et Mopti en République du Mali.

Thèse Pharmacie, Bamako, **1999** : N°60, 96p.

17- LAUNAY O, JOLY V, YERI P.

Place des Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse dans la stratégie thérapeutique antiretrovirale Lettre infectiol. **1998**

18-MAÏGA A ISSIAKA.

Intérêt de la numération des lymphocytes T CD4+ au cours de l'infection à VIH à l'hôpital NIANKORO FOMBA de SEGOU.

Thèse Pharmacie ; Bamako, **2005**, N°47, 90p.

19-Ministère de la santé/Cellule de coordination du comité sectoriel de lutte contre le VIH/SIDA au Mali:

Politique et protocoles de prise en charge antirétrovirale du VIH/SIDA,
janvier 2006

20-NIABOULA K.

Bilan de cinq années de prise en charge des enfants nés de mères séropositives dans le service de pédiatrie à HGT.

Thèse: Médecine, Bamako, **2006** : N°363; 52-73p.

21-OMS/ONUSIDA.

Module d'information module n° 1 : présentation des traitements

antiretroviraux Genève. **1998**

22- OMS/UNICEF:

Directives en PTME, janvier 2004

23-ONUSIDA/OMS. Le point sur l'épidémie de SIDA : novembre 2007

www.Unaids.org

24-PICARD C, DESFORGES L.

Diagnostiques biologiques pour le VIH Am Dermatologique Veneriol,
1989 : 674p.

25-DISPONIBLE SUR :

www.actions-traitements.org/Spip.php?article 180-

26- Doumbia D.

Prévention de la transmission mère enfant du VIH de janvier 2002 à décembre 2004 dans le service de gynécologie obstétrique de l'hôpital Gabriel Touré.
These Med, Bamako 2008, 117P:121

27- MICHAEL C.: Elective caesarean reduced risk of mother- to- baby HIV transmission, even in HAART era. Monday, January 17, 2005.

28- RALTEGRAVIR

<http://fr.wikipedia.org/wiki/MK0518>. (encyclopaedia).

29- Politique et protocoles de prise en charge antirétrovirale mars 2007

Annexe 1 : FICHE D'ENQUETE

Date :.....

Lieu d'étude :.....

I- IDENTIFICATION :

I-1- Numéro du patient : /_____/

I-2- Age: /_____/

I-3- Activité menée : /_____/

I-4- Residence : /_____/

I-5- Poids: /_____/

I-6- Ethnies: /_____/

I-7 – Situation matrimoniale:

Marié monogame : /__1__/

Marié polygame : /__2__/

Célibataire: /__3__/

Veuf (ve) : /__4__/

Divorcé(e) : /__5__/

I-8 - a-Type de VIH: VIH1 VIH2 VIH1+2

b-Statut sérologique du père séronégatif Séropositif

Ne sait pas

II- SCHEMA THERAPEUTIQUE

II-1- (1=2INTI + 1INNTI , 2=2INTI + 1IP boosté , 3=3IN) /___/

II-2- Molécules utilisées :

Molécule 1: /_____/

Molécule 2: /_____/

Molécule 3: /_____/

III- CHANGEMENT DE TRAITEMENT :

- Nombre : O 1 fois O 2fois O3fois O4fois

- Délai (s) :.....

III-1-Substitutions :

- Molécules en cause :.....

- Motif :.....

- Molécules substituant :.....

III-2- Remplacement de toutes les molécules ou de schéma

Thérapeutique :

- Molécules en cours :.....

- Motif :.....

- Molécules introduites:.....

III- 3- ARV avant la grossesse

_Molécules en cours :.....

_Motif :.....

-Molécules substituant :.....

III-4 ARV pendant la grossesse

-Molécule en cours :.....

-Motif :.....

- Molécules substituant :.....

IV- Recherche biologique :

Charge virale :

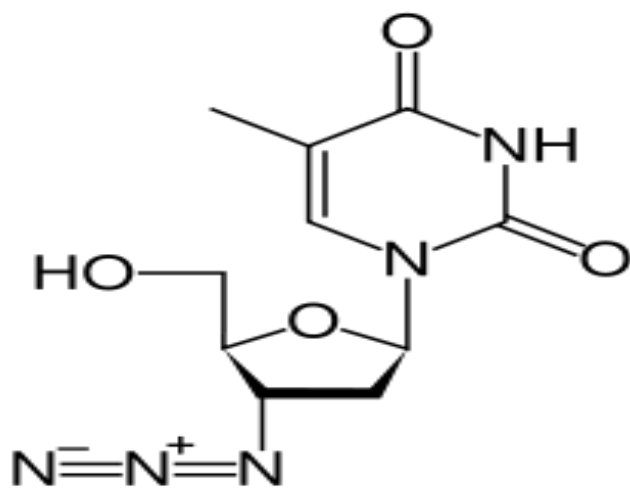
CV :.....copies /ml Début de la grossesse

CV :.....copies/ml Fin de la grossesse

Annexe 2 : Quelques structures chimiques des ARV

1- La Zidovudine (AZT, ZDV) :

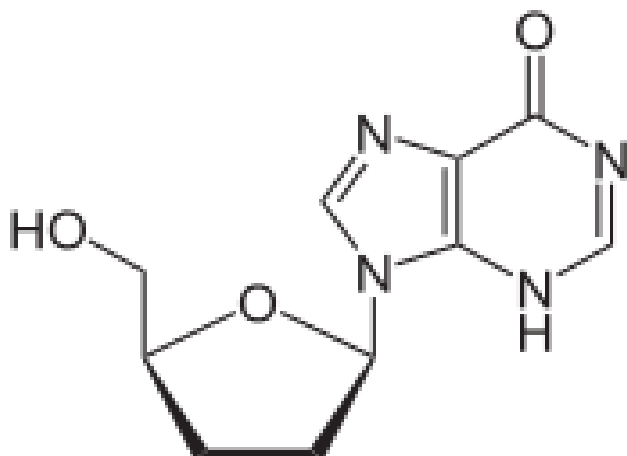
Structure chimique : C₁₀H₁₃N₅O₄



1-[(2R,4S,5S)-4-azido-5-(hydroxymethyl)tetrahydrofuran-2-yl]-
(-methylpyridine-2,4-(1H,3H)-dione [38].

2-La Didanosine: (DDI)

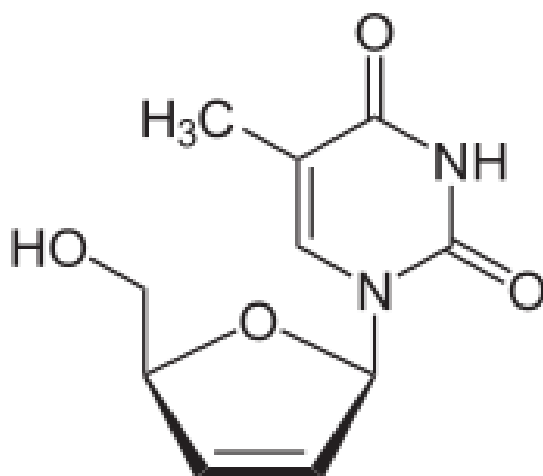
structure chimique : C₁₀H₁₂N₄O₃



9-[5-(hydroxymethyl) oxalan-2-yl]-3H-purin-6-one [38].

3- La Stavudine (D4T) :

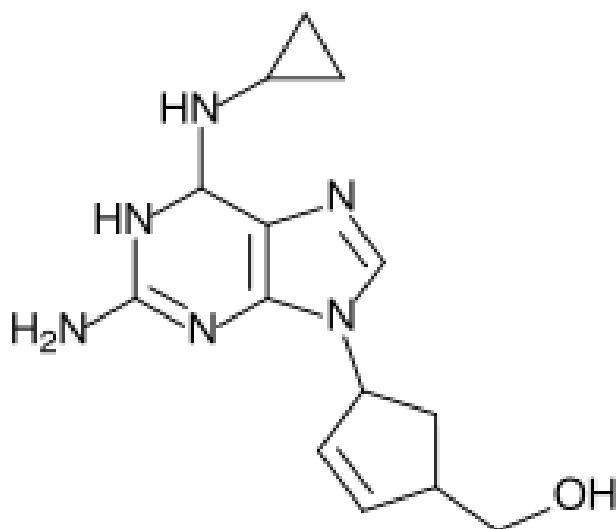
Structure chimique : $C_{10}H_{12}N_2O_4$



1-[5-(hydroxymethyl)-2,5-dihydrofuran-2-yl]-5-methyl-1H-pyrimidine-2,4-dione [38].

4- Abacavir (ABC) :

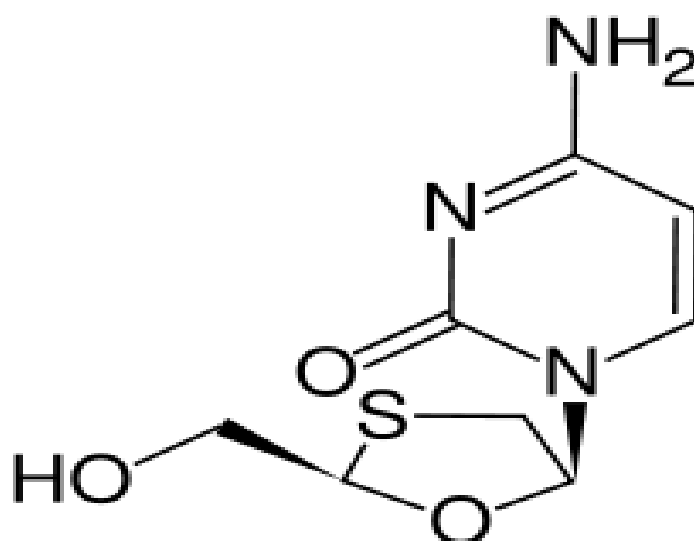
Structure chimique : $C_{14}H_{18}N_6O$



[(1R)-4-(2-amino-6-(cyclopropylamino)purin-9-yl)-1-cyclopent-2-enyl] méthanol [38].

5-La Lamivudine (3TC) :

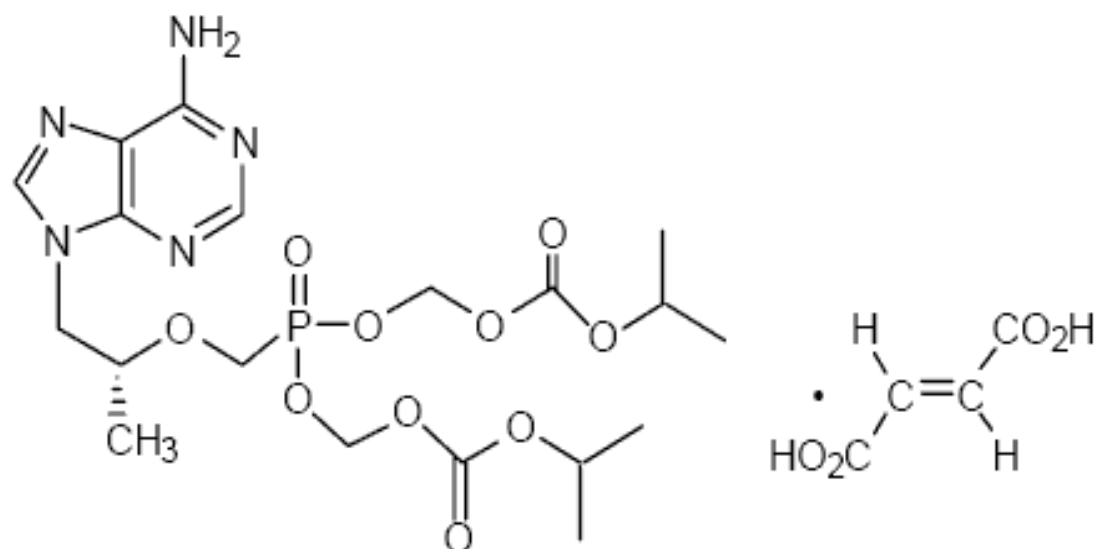
Structure chimique : $C_8H_{11}N_3S$



L-2, 3'-dideoxy-3'-thiacytidine [38].

6-Le Tenofovir :

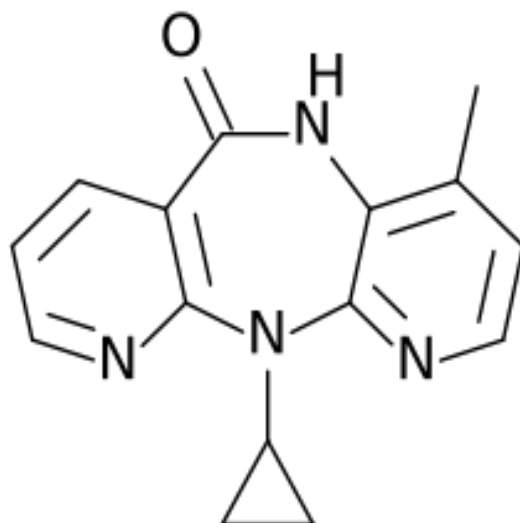
Structure chimique : $C_9H_{14}N_5O_4P$



1-(6-ainopyrin-9-yl) propan-2-yloxymethylphosphoniacide [38].

7-La Névirapine (NVP) :

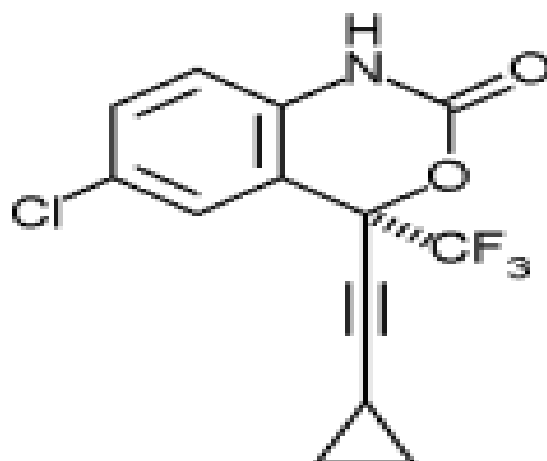
Structure chimique : $C_{15}H_{14}N_4O$



11-cyclopropyl-5, 11-dihydro-4-methyl-6H-dipyrido [3, 2-b: 2, 3'- f] [1, 4] diazepin-6-one [38].

8- favirenz (EFV) :

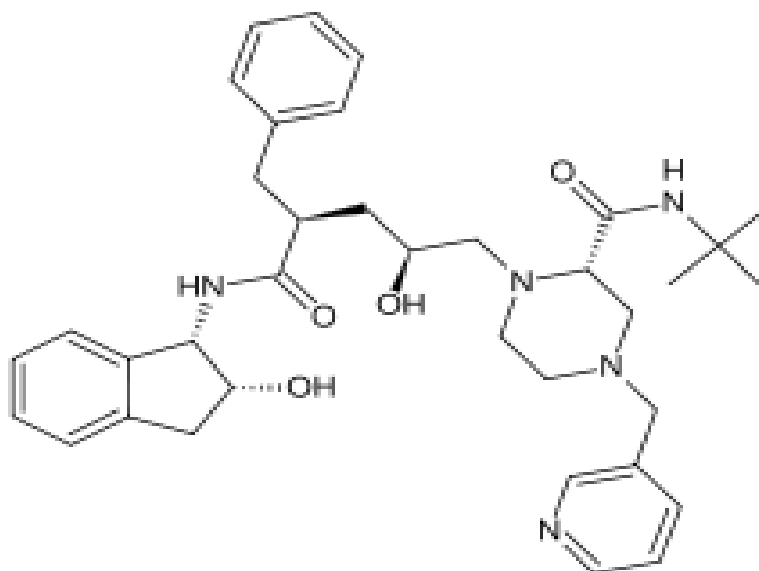
Structure chimique : $C_{14}H_9ClF_3NO_2$



(S)-6-chloro-4-(cyclopropylethynyl)-1,4-dihydro-4-(trifluoromethyl)-2H-3,1-benzoxazin-2-one [38].

9- Indinavir :

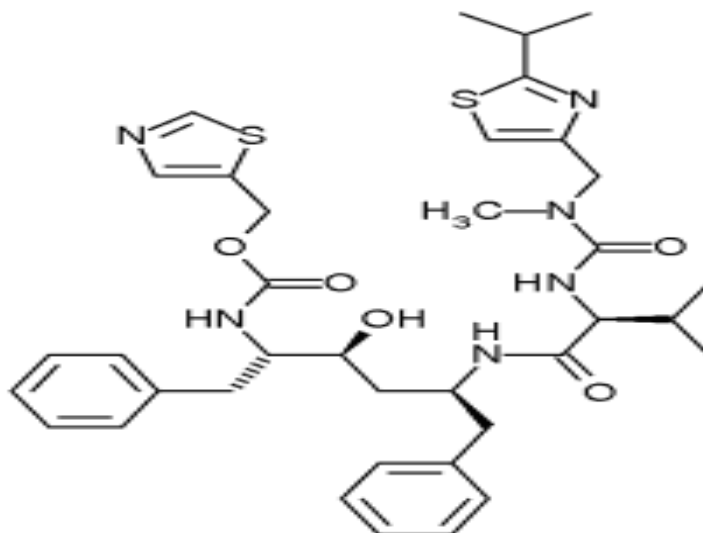
structure chimique : $C_{36}H_{47}N_5O_4$



1-[-2-hydroxy-4-[(2-hydroxy-2,3-dihydro-1-H-inden-1-yl)carbamoyl]-5-phenylpentyl]-4-(pyridin-3-ylmethyl)-N-tert-piperazine-2-carboxamide [38].

10 Ritonavir :

structure chimique : $C_{37}H_{48}N_6O_5S_2$



(±)-1-(benzo[δ][1,3]dioxol-5-yl)-N-methylpropan-2-amine [38].

FICHE SIGNALÉTIQUE

NOM : Mme TOUNKARA Née KONATE

PRENOM : HABIBATOU

TITRE DE LA THESE. Changements de traitement antirétroviral chez les femmes enceintes séropositives au VIH dans le service de gynéco obstétrique du CHU Gabriel Touré.

ANNEE : 2008-2009

VILLE DE SOUTENANCE : BAMAKO

PAYS D'ORIGINE : MALI

LIEU DE DEPOT : bibliothèque de la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie (F.M.P.O.S.).

SECTEUR D'INTERET : Les services de gynécologie -obstétrique et la pharmacie.

Résumé :

Notre étude a été effectuée au CHU Gabriel Touré dans les services de gynéco obstétrique et la pharmacie. Le but de notre étude était d'évaluer les changements de traitement au cours de la trithérapie antirétrovirale.

Il s'agit d'une étude rétro prospective ayant porté sur les patientes sous traitement antirétroviral dans le service de gynéco obstétrique du CHU Gabriel Touré.

Au terme de cette étude 1000 patientes enceintes venues pour la consultation prénatale dont 700 séropositives et 91 ont effectué le changement. Les ménagères (67,0%) étaient les plus représentées. Le schéma comportant 2 INTI + 1INNTI était le plus utilisé avant la grossesse.

La plupart des malades ont subi un seul changement. Parmi les molécules en cause de substitution, l'Efavirenz et la Névirapine ont été les plus représentées. La grossesse a été le motif de substitution le plus significatif. Les IP ont été les molécules les plus introduites.

Mots clés : changement, traitement, antirétroviral, CHU Gabriel Touré femmes enceintes.