

MINISTRE DES ENSEIGNEMENTS SECONDAIRE,  
SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

REPUBLIQUE DU MALI  
**Un Peuple - Un But - Une Foi**



**UNIVERSITE DE BAMAKO**

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



**Année Universitaire 2008-2009**

**Thèse N° / \_\_\_ /**

*Hypercholestérolémie au cours  
du traitement antirétroviral à  
Bamako : CHU du Point «G »  
et CESAC*

**THESE**

Présentée et soutenue publiquement le \_\_\_\_\_ 2009  
Devant la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odontostomatologie  
De l'Université de Bamako

Par Suzanne DOUGNON

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

**Jury:**

**Président : Pr. Saharé FONGORO**

**Membres : Dr. Birama SANGARE**

**: Illo Bella DIALL**

**Directeur : Pr. Soukalo DAO**

# *DEDICACE*

## **DEDICACE**

A mon créateur, Dieu éternel.

«Si le Seigneur ne bâtit la maison, les bâtisseurs travaillent en vain ;

Si le Seigneur ne garde la ville, c'est en vain que veillent les gardes.» Psaume

126, 1.

**Mon Dieu, c'est à toi que revient le fruit de ce travail. Nous t'offrons ce que ta main nous a donné.**

**A l'Institut des Filles du Cœur Immaculé de Marie, ma famille religieuse**

Tes ferventes prières, tes conseils, ton soutien affectif, moral et matériel ont permis de réaliser ce travail. Tu étais présente dans les moments d'hésitations, de doutes, voire de découragement face à l'échec. Avec moi, tu as porté le souci de mon épanouissement et de ma réussite. Accueille ce travail comme le fruit de tes propres efforts. Que Dieu réalise tes projets et te gratifie de ses inépuisables dons !

**A mes chers parents.**

Papa et Maman, vous conviendrez avec moi pour occuper la troisième place dans cette dédicace. Vous vous êtes effacés depuis le jour où vous avez accepté de me donner à Dieu dans l'Institut des Filles du Cœur Immaculé de Marie. Merci pour votre amour, vos conseils éclairés et vos bénédictions qui ne m'ont jamais fait défaut !

Que le Seigneur, source de tout don, vous comble de ses dons et vous accorde une longue et heureuse vie.

## **REMERCIEMENTS**

**A mes sœurs, Filles du Cœur Immaculé de Marie.**

A chacune de vous, je voudrais exprimer ma profonde gratitude pour l'attention particulière et l'intérêt que vous m'avez portés. Que Dieu bénisse et consolide notre fraternité !

**A ma grande sœur, sœur Catherine ARAMA.**

Ma sœur, merci pour les sacrifices consentis pour que ce travail voie le jour.

Merci pour ton sens du travail bien fait. Le mot me manque pour t'exprimer ma gratitude.

Que le Seigneur t'affermisse, qu'il te bénisse et fructifie toutes tes entreprises.

**A mes compagnes de route de la faculté, Sœur Marguerite SAMAKE et Sœur Elisabeth KONATE.**

Votre soutien et vos encouragements m'ont donné la force de parcourir ce long et difficile chemin, mais combien noble. Votre solidarité, les échanges sur nos acquis, nos peines, nos joies, nos espoirs et nos doutes m'ont plus d'une fois remise debout pour continuer la route. Et le souvenir de ces instants passés ensemble restera à jamais gravé dans ma mémoire. Que Dieu bénisse vos personnes et vos activités !

**A mes frères et sœurs de la faculté, les docteurs Pierre KEITA, Séverin KEITA et Stéphanie TOWA.**

Vos conseils, votre expérience et votre aide n'ont fait qu'enrichir ce travail. Merci à chacun d'entre vous et que le Seigneur soit votre compagnon sur le chemin de la vie.

**Aux professeurs de la faculté de Médecine.**

A chacun de vous, j'exprime ma sincère reconnaissance pour le souci constant que vous avez de transmettre la connaissance et votre rigueur dans le travail. Que Dieu vous garde en bonne santé et vous récompense au centuple !

**A mes amis.**

Nul n'est une île, votre amitié est sans prix à mes yeux. Vous avez été toujours disponibles pour écouter, éclairer, encourager et affermir mes pas titubants. Daigne le Seigneur, dans sa bonté, bénir abondamment vos personnes, vos familles et toutes vos activités !

**Aux membres du clergé, aux religieux et religieuses.**

A vous tous qui m'avez soutenue, encouragée par vos conseils, vos prières et votre présence, j'exprime ma reconnaissance infinie. Que le Seigneur vous le rende au centuple.

**Au personnel du CESAC.**

A vous qui m'avez ouvert vos archives, vos bras et vos cœurs, j'adresse ma profonde gratitude. Votre sympathie et votre humour m'ont permis de réaliser les enquêtes dans un climat serein. Que chacun de vous en soit remercié et que Dieu soit avec vous dans ce que vous faites !

# HOMMAGE AUX MEMBRES DU JURY

## **HOMMAGE AUX MEMBRES DU JURY**

### **A notre Maître et Président du Jury**

#### **Monsieur le Professeur Saharé FONGORO**

-Maître de conférence en néphrologie à la faculté de médecine de pharmacie et d'odonto-stomatologie

-Chevalier de l'ordre du mérite de la santé ;

Cher maître,

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de présider ce jury. Vos qualités humaines et pédagogiques, votre dynamisme et votre rigueur scientifique font de vous un maître admiré.

Merci d'avoir accepté d'apprécier ce travail. Vos remarques, votre contribution ne feront que l'enrichir. Veuillez trouver ici cher maître, l'expression de notre profond respect.

**A notre Maître et juge**

**Docteur Birama SANGARE**

- Médecin généraliste ;
- D.U en IST et VIH/SIDA. Paris VII ;
- Chef de l'unité médical au CESAC.

Cher maître,

Nous sommes très honorée de vous avoir dans ce jury. Votre disponibilité, votre générosité et votre sens humain nous ont édifié. Que Dieu vous accorde une longue heureuse vie tout au long de votre carrière.



**A notre Maître et juge**

**Docteur Ilo Bella DIALL**

- Maître assistant à la faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie ;
- Spécialiste des maladies cardio-vasculaires ;
- Tabacologue ;
- Praticien hospitalier au CHU du point G ;

Cher Maître,

C'est un privilège pour nous de vous voir siéger dans ce jury. Votre simplicité, votre disponibilité, votre efficacité, votre discrétion, votre modestie et votre gentillesse suscitent notre estime et notre admiration.

Veillez accepter le témoignage de notre sincère reconnaissance.

**A notre Maître et Directeur de Thèse**

**Monsieur le Professeur Soukalo DAO**

- Maître de conférence agrégé en Maladies infectieuses et tropicales à la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie ;
- Praticien hospitalier ;
- Chercheur au programme de recherche du SEREFO et NIAD/NIH/FMPOS ;
- Responsable de l'enseignement des maladies infectieuses à la FMPOS.

Cher Maître,

A vous qui nous avez accompagnée dans ce travail de recherche tout en assurant sa direction, nous exprimons notre profonde gratitude.

Vous nous avez édifiée par vos qualités d'homme de science, votre sens de la justice, votre générosité, votre modestie et votre sens très élevé du travail bien fait.

Que le Seigneur vous comble bien au delà de vos attentes, lui qui ne se laisse pas vaincre en générosité.

## LISTE DES ABREVIATIONS

ADN	: Acide désoxyribonucléique
AC	: Anticorps
AG	: Antigène
ARN	: Acide ribonucléique
ARNm	: Acide ribonucléique messenger
ARV	: Antirétroviraux
CDC	: Center of diseases control
CD4	: Cluster of differentiation 4
CHU	: Centre hospitalier universitaire
CPK	: Cytochrome
DCI	: Dénomination commune internationale
ELIZA	: Enzyme linked immuno-sorbet assay
GP	: Glycoprotéine
INAARV	: Initiative Nigérienne d'accès aux antirétroviraux
IMAARV	: Initiative Malienne d'accès aux antirétroviraux
INNTR	: Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase reverse
INTR	: Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase reverse
IP	Inhibiteur de protéase
MI	: Millilitre
MM	: Millimètre cube
P450	: Protéine 450
RIPA	: Radio-immuno-précipitation
UTR	: Un-transcribed region
UI	: Unité internationale
UL	: Microlitre
<b>CMH</b>	: Complexe majeur d'histocompatibilité
<b>HDL</b>	: <b>High density lipoproteins (lipoprotéine de haute densité)</b>
<b>LDL</b>	: <b>Low density lipoproteins (Lipoprotéine de basse densité)</b>
<b>VLDL</b>	: <b>Very low density lipoproteins (lipoprotéine de très basse density)</b>

## SOMMAIRE

I- INTRODUCTION ET OBJECTIFS .....	13
1- Objectif général .....	16
2- Objectifs spécifiques.....	16
II- GENERALITES .....	17
1. Epidémiologie.....	18
2. Le virus de l'immunodéficience humaine.....	18
2.1-Historique.....	18
2.2-Classification.....	19
3-Structure du VIH.....	19
4-Structure du génome viral.....	20
5. Cycle du VIH .....	21
6. Physiopathologie du SIDA.....	23
7. Transmission du VIH.....	23
7.1. La transmission par voie sexuelle.....	23
7.2. La transmission par voie sanguine .....	24
7.3. La transmission verticale.....	25
8. Manifestations cliniques et biologiques du VIH et SIDA.....	26
8.1. La primo-infection.....	26
8.2. La phase chronique.....	27
8.3. La phase finale.....	28
9. Méthodes de diagnostic.....	31
9.1. Diagnostic clinique.....	31
9.2. Diagnostic biologique.....	36
10. LES ANTIRETROVIRAUX.....	38
10.1. Définition.....	38
10.2. Historique .....	39
10.3. Objectifs du traitement .....	39
10.4. Les moyens thérapeutiques.....	40
10.5. Les traitements disponibles .....	41
10.6. Sites d'action des ARV .....	42
10.7. CLASSIFICATION PHARMACOLOGIQUE .....	43
III- METHODOLOGIE.....	59
1) Lieu d'étude :.....	60
2) Type et Période d'étude : .....	61
3) Population d'étude :.....	61
4) Le bilan préthérapeutique.....	48Error!
<b>Bookmark not defined.</b>	
5) Bilan de suivi thérapeutique au début, à trois, six, douze mois de traitement.....	50
6) Analyse des données.....	50
7) Aspects éthiques.....	50
IV- RESULTATS.....	66
VI- CONCLUSION.....	84
VII- RECOMMANDATIONS .....	86
VIII- REFERENCES.....	89

IX- ANNEXES .....96

# **INTRODUCTION**

## **I- INTRODUCTION ET OBJECTIFS**

L'infection par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) constitue un véritable problème de santé publique dans le monde. Depuis sa découverte en 1981(Amérique) et 1983 (Afrique), le nombre des personnes vivant avec le VIH continue d'augmenter [1]

Son expression clinique est variable, allant de la découverte fortuite chez les sujets asymptomatiques aux manifestations graves engageant le pronostic vital. Au cours de cette infection, la mesure du taux de lymphocytes T-CD4 donne un reflet de l'intensité du déficit immunitaire.

Les données du rapport 2007 de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) sur l'épidémie mondiale du VIH et SIDA démontrent l'ampleur de cette infection dans le monde : 33,2 millions de personnes vivent avec le virus du SIDA, et il n'y a que 3 millions de malades traités. Dans les pays pauvres, seulement 28 % des malades reçoivent un traitement [2]

L'Afrique porte le plus grand poids de l'épidémie et sa partie subsaharienne reste la plus touchée du monde (28,5 millions de personnes vivant avec le VIH et SIDA, selon les statistiques de 2007).

La prévalence globale du VIH et SIDA au Mali a été estimée à 1,3 % selon les dernières enquêtes.

Cette épidémie a pu être contrôlée en majorité dans certains pays grâce au développement de molécules antirétrovirales.

L'utilisation de ces molécules a permis d'abaisser la charge virale et même la rendre indétectable, d'augmenter le taux de lymphocytes T-CD4 et de diminuer considérablement l'apparition des infections opportunistes.

L'avènement des Inhibiteurs des Protéases (IP) qui a conduit à la trithérapie a permis d'obtenir des résultats encourageants. En effet, celle-ci a permis une baisse notoire de la charge virale, une augmentation sensible du taux de

lymphocytes T-CD4, transformant ainsi l'infection VIH en une infection chronique.

Au Mali, l'utilisation des antirétroviraux a vu le jour en novembre 2001 à travers une politique nationale appelée « Initiative Malienne d'accès aux antirétroviraux » (IMAARV) [ 3]

L'efficacité des antirétroviraux a été prouvée à travers le monde. Malgré cette efficacité, les effets secondaires sont relativement fréquents [4].

Le traitement antirétroviral de l'infection par le VIH est responsable d'effets secondaires parfois sévères qui se manifestent sur tous les plans : clinique, biologique et métabolique.

En 2006, une étude au Niger sur l'évaluation des personnes adultes vivant avec le VIH ayant bénéficié d'un traitement antirétroviral au sein de l' « Initiative nigérienne d'accès aux antirétroviraux » (INAARV) a montré un gain pondéral moyen de 5 kg à 6 mois de traitement et 6 kg de gain à 12 mois.

L'hypercholestérolémie est l'augmentation du mauvais cholestérol (LDL) dans le sang. Elle est un facteur très favorisant des maladies cardiovasculaires et des accidents vasculaires cérébraux par dépôt progressif des plaques au niveau de la paroi des vaisseaux. L'hypercholestérolémie augmente le risque d'accident cardiovasculaire chez les immunodéprimés à VIH [5]. Elle peut également conduire à des accidents vasculaires cérébraux qui peuvent être fatals pour le patient. L'insulino-résistance joue un rôle important dans la genèse des troubles métaboliques observés au cours de l'infection par le VIH. Une hypertension artérielle peut être due à une hypercholestérolémie [6]. En effet, le mauvais cholestérol en excès se dépose progressivement au niveau des artères, forme des plaques et bouche les artères, nuisant ainsi à la circulation sanguine.[5]

En 2005, au Mali, une étude a démontré que les troubles lipidiques se manifestent par une élévation du taux de triglycéride et du cholestérol total. Elle trouve 37,5 % de cas de cholestérol total élevé, et les molécules responsables étaient les IP [4].



Une autre étude retrouve un gain de poids en moyenne 6,44 kg (après 6 mois de traitement), 1,98 kg (après 12 mois) 2,26 kg (après 18 mois) 3,1 kg (après 24 mois) [7].

La présente étude, à la différence des précédentes, se porte sur le bilan cholestérolémique au cours du traitement antirétroviral. Pour atteindre ce but, nous nous sommes fixée les objectifs suivants :

### **1- Objectif général**

Etudier le bilan lipidique au cours du traitement antirétroviral à Bamako : au CHU du point « G » et au CESAC.

### **2- Objectifs spécifiques**

- ⇒ Déterminer la fréquence de l'hypercholestérolémie au cours du traitement antirétroviral.
- ⇒ Décrire les caractéristiques sociodémographiques de la population atteinte par l'hypercholestérolémie.
- ⇒ Déterminer le délai d'apparition de l'hypercholestérolémie.
- ⇒ Déterminer la létalité parmi la population atteinte d'hypercholestérolémie.

# **GENERALITES**

## **II- GENERALITES**

### **1. Epidémiologie**

Depuis quelques années, des progrès prometteurs sont faits à l'échelle mondiale pour combattre l'épidémie du SIDA, à savoir, permettre un accès accru à des programmes efficaces de traitement et de prévention. Toutefois, le nombre de personnes vivant avec le VIH continue d'augmenter, tout comme le nombre de décès dus au SIDA. En fin 2006, on estimait 39,5 millions d'adultes et d'enfants vivant avec le VIH et SIDA dans le monde, 4,3 millions de nouvelles infections et 2,9 millions de décès dus au SIDA [8].

L'Afrique subsaharienne, où il existe des variations importantes de prévalence, demeure la région la plus touchée avec 24,7 millions de personnes vivant avec le VIH et SIDA, 2,8 millions de nouvelles infections et 2,1 millions de décès dus au SIDA [8]. Au Mali, le taux de séroprévalence est estimé à 1,3 % en décembre 2007, selon les résultats de la quatrième enquête démographique de la santé. Cependant, des variations non négligeables existent par région. Ainsi le district de Bamako est la région la plus touchée avec 2,5 %, suivi des régions de Kayes, Koulikoro et Ségou (1,8 % chacune). Les trois autres régions ont des taux inférieurs à la moyenne nationale : Mopti (1,4 %), Sikasso (1 %) et Gao/Kidal/Tombouctou (0,7 %) [9].

### **2. Le virus de l'immunodéficience humaine**

#### **2.1-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 chez des patients atteints du SIDA.

Les trois équipes isolèrent ce que l'on appelle maintenant le VIH, l'agent étiologique du SIDA. Un second virus du sida humain (VIH-2) sera découvert trois ans plus tard par l'équipe de l'Institut Pasteur [10].

## **2.2-Classification**

Le virus de l'immunodéficience humaine acquise appartient à la famille des *retroviridae* ou des *rétrovirus*, car il possède la transcriptase inverse qui a la propriété de «rétro transcrire» le matériel génétique viral (ARN) en ADN appelé ADN pro viral.

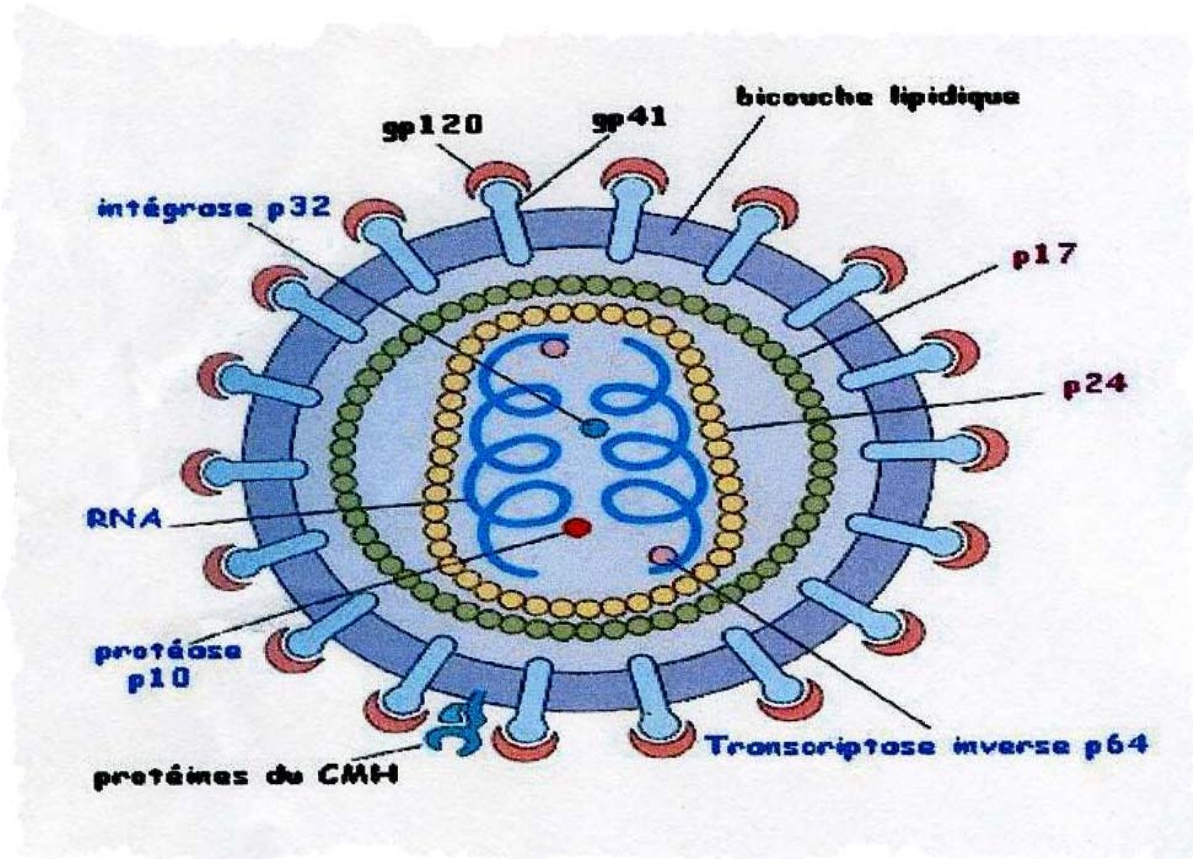
Son genre est celui des **Lentivirus**, c'est-à-dire les virus qui provoquent une maladie à évolution lente [11].

## **3-Structure du VIH (figure 1)**

Le VIH possède :

- Une enveloppe virale constituée d'une bicouche lipidique et de deux sortes de glycoprotéines :
- Des gp120 et gp41 (cf. Sigles) ; la molécule gp41 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, y compris des molécules du CMH (Complexe Majeur Histocompatibilité).
- 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 reverse (p64) et à d'autres protéines enzymatiques (protéase p10 et intégrase p32) [11].

**Figure 1 : Structure du VIH [11]**

#### **4-Structure du génome viral**

Le génome du virus du SIDA se compose d'un ARN simple brin de 9181 nucléotides. Il compte 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 = région non transcrite, en anglais « Un-Transcribed 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

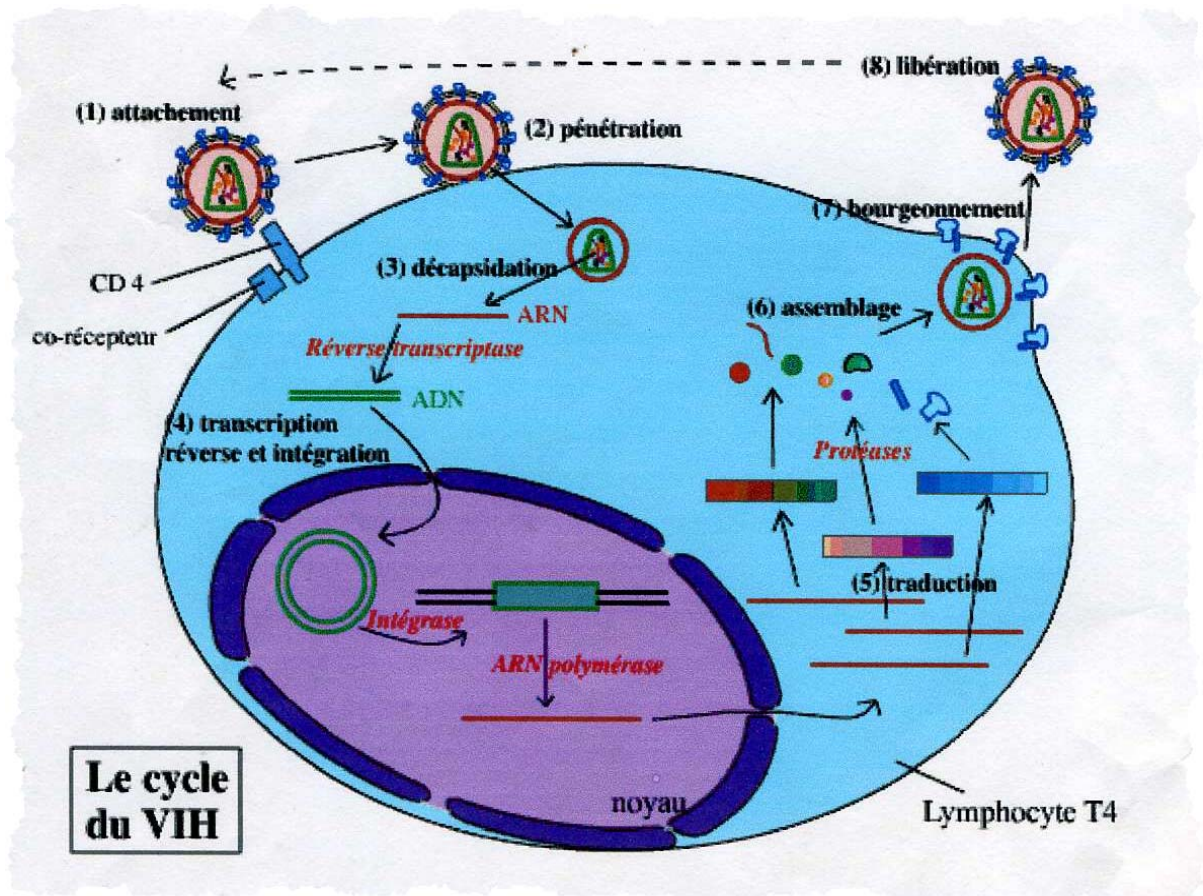
trois protéines. Ces protéines sont ensuite clivées par des protéases, pour aboutir aux différentes protéines virales.

**Remarque :**

En plus des trois gènes « de structure » (Gag, pol et env), le virus du sida possède six gènes codant pour des protéines. 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. [11]

**5. Cycle du VIH [10]**

Le virus du SIDA présent dans le sang est capable de se fixer à des cellules particulières du système immunitaire : les lymphocytes T4. Ces lymphocytes sont ainsi nommés, car porteurs de la protéine transmembranaire CD4. La fixation du virus à ces cellules fait intervenir CD4 (reconnu par la protéine gp120 du virus), ainsi que d'autres protéines membranaires : les co-récepteurs (voir entrée du virus). A partir de cette fixation, le matériel génétique du VIH peut pénétrer dans le lymphocyte. Une fois dans le cytoplasme, l'ARN du virus est rétro transcrit en ADNc double brin. Cet ADNc pénètre dans le noyau, et s'intègre au génome de la cellule hôte. L'expression des gènes du virus permet alors la fabrication des protéines du virus. Assemblées, elles permettent la formation de nouveaux virions, qui bourgeonnent de la cellule, en s'entourant au passage d'une membrane (héritée de la cellule infectée). Ceci permet la libération de nouveaux virus dans le sang de l'organisme infecté. Il est à noter que l'expression du génome viral se réalise grâce à la machinerie de transcription (puis de traduction) de la cellule infectée.



**Figure 2:** Résumé du Cycle de VIH [10]

**Légende :**

- (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 (les deux capsides + le matériel génétique, etc.) du virus dans le cytoplasme.
- (3) Décapsidation : Les deux capsides se dissocient, libérant l'ARN viral dans le cytoplasme.
- (4) Transcription réverse 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.
- (5) Traduction : Après avoir été transcrits par ARN polymérase de la cellule, les ARN messagers viraux sont traduits en trois précurseurs protéiniques. Ces précurseurs sont clivés par des protéases, pour donner les différentes protéines du virus.
- (6) Assemblage : Les protéines virales et l'ARN viral (transcrit par ailleurs) sont associés pour reformer des virus (sans la membrane). Les protéines virales membranaires sont intégrées à la membrane du lymphocyte.
- (7) Bourgeonnement : Le virus bourgeonne, emportant un fragment de la membrane plasmique du lymphocyte (qui contient uniquement les protéines membranaires virales).
- (8) Libération : Les nouveaux virus sont libérés dans le milieu intérieur. Ils peuvent infecter de nouveaux lymphocytes T4.



## **6. Physiopathologie du SIDA [12]**

Dès la primo-infection, le virus se réplique activement dans l'organisme avec une production de 10 milliards de virions quotidiennement, entraînant la destruction d'environ 5 milliards de lymphocytes T4. Cette répllication se stabilise après quelques semaines à un niveau plus ou moins important selon les sujets. Le système immunitaire hyper activé compense partiellement la destruction massive des lymphocytes T-CD4+ en augmentant leur production, mais l'infection à VIH persiste malgré tout, avec pour conséquence l'émergence et/ou la sélection de virus mutants qui échappent à la réponse immune de l'hôte. Pendant plusieurs années, les lymphocytes T-CD4+ semblent se renouveler rapidement malgré leur destruction par le virus, jusqu'à ce que l'épuisement des organes lymphoïdes centraux (thymus) ne permette plus leur régénération. La destruction des lymphocytes T-CD4+ est bien souvent due à l'hyperactivation de ces cellules par interaction avec certaines structures du virus et non à une destruction directe par le VIH. Après 10-15 ans d'évolution spontanée sans traitement, le sujet est immunodéprimé (stade SIDA), des pathologies infectieuses ou tumorales rares (dites opportunistes) surviennent et conduisent au décès.

## **7. Transmission du VIH**

Depuis le début de l'épidémie, trois principaux modes de transmission ont été observés :

### **7.1. La transmission par voie sexuelle [13-14]**

A l'échelle mondiale, la grande majorité des infections par le VIH est acquise à l'occasion de rapports sexuels non protégés. La transmission sexuelle du VIH se fait par l'intermédiaire des muqueuses buccale, génitale ou rectale, lorsqu'elles sont en contact avec des sécrétions sexuelles ou du sang contenant du virus. La muqueuse présente une certaine perméabilité vis-à-vis du VIH et on peut retrouver des cellules infectées (cellules dendritiques) dans la sous-muqueuse



après une exposition non traumatique de l'épithélium vaginal au VIH. La muqueuse rectale, par son épithélium monocellulaire, est la plus susceptible à l'infection à VIH.

La transmission par voie sexuelle concerne deux groupes de personnes :

- la transmission homosexuelle : entre personnes de même sexe, d'un homme à un autre et plus rarement d'une femme à une autre ;
- la transmission hétérosexuelle : entre personnes de sexe différent, de l'homme à la femme et de la femme à l'homme.

Si le premier est le plus fréquemment incriminé en Europe ou aux Etats-Unis bien qu'en baisse aujourd'hui, le second est responsable de plus de 80% des cas de séropositivité en Afrique.

## **7.2. La transmission par voie sanguine [14]**

### **-Par transfusion et injection de dérivés sanguins :**

Cette voie est devenue rare dans les pays où le dépistage systématique du virus est effectué dans les banques de sang. Ce qui n'est pas toujours le cas dans les pays du tiers monde. Il est donc important de ne transfuser que lorsque c'est indispensable.

**-Par l'intermédiaire de seringues ou d'aiguilles souillées quand elles sont partagées :** C'est le cas de la toxicomanie par voie intraveineuse. Ce mode de transmission est surtout développé en Europe (65 % des cas déclarés en Italie) et en Amérique du Nord.

Le risque existe également avec les injections intramusculaires (IM) réalisés avec le matériel contaminé, mal ou non stérilisé.

**-Par tous les objets tranchants ou servant à percer la peau** (couteau, rasoir, lame, aiguille, ciseaux...) ou les instruments de soins corporels (cure dent, brosse à dent, matériel de pédicure ou de manucure...) lorsqu'ils sont souillés.

**-Par certaines pratiques traditionnelles** qui font courir le risque d'une contamination si certaines règles d'asepsie ne sont pas respectées (tatouage gingival, le perçage d'oreille, scarification, circoncision, excision,...)

**Tableau I : Conduite à tenir en cas d'accident d'exposition [15]**

Mode d'accident	Source VIH+	Source VIH inconnu
Piqûre avec une aiguille après un geste en intraveineuse ou en intra artérielle.	Traitement Recommandé	Sujet source avec comportement à risque : Traitement recommandé.
Piqûre avec un bistouri ou avec une aiguille après un geste en I.M ou en sous cutanée.	Traitement non Recommandé	Se discute
Exposition par projection sur une muqueuse ou sur une peau lésée.	Si durée d'exposition >à 15mn : traitement recommandé	Traitement non recommandé
Morsure, Griffure Contact sanguin avec une peau intacte. Quelques gouttes de sang sur peau lésée ou muqueuse intacte.	Traitement non Recommandé	Traitement non Recommandé

Traitement recommandé : (AZT ou D4T) + 3TC + IP

### **7.3. La transmission verticale [16]**

La transmission du VIH se produit pendant la gestation, l'accouchement et l'allaitement de l'enfant par la mère ou autre femme séropositive.

Plus le diagnostic d'infection par le VIH de la femme enceinte est précoce, meilleures sont les chances d'éviter la transmission à l'enfant.

L'utilisation des antirétroviraux (zidovudine) chez la femme enceinte et le nouveau-né, la césarienne programmée et un substitutif pour l'allaitement

maternel peuvent réduire le risque de transmission du VIH de la mère à l'enfant. Le taux de transmission verticale du VIH peut arriver à 20 %. Avec les actions préventives, toutefois, la transmission peut être réduite à moins de 1 %.

Les facteurs favorisant la transmission sont :

- une charge virale plasmatique élevée et un taux de lymphocyte T-CD4+ bas.
- un stade avancé de la maladie.
- une infection sexuellement transmissible inflammatoire.
- une rupture prolongée des membranes.

## **8. Manifestations cliniques et biologiques du VIH et SIDA [17]**

L'évolution clinique de l'infection à VIH se fait en trois phases :

- la phase aiguë ou primo-infection
- la phase chronique ou asymptomatique
- la phase finale ou SIDA

### **8.1. La primo-infection**

C'est la phase de dissémination virale dans l'organisme. Elle survient 2 à 6 semaines après la contamination par le VIH. Elle témoigne d'une réplication virale intense, au cours de laquelle la charge virale cumule à plus de  $10^6$  copies ARN-VIH/ml. Elle dure 4 à 8 semaines et son évolution est spontanément favorable.

#### **8.1.1. Les circonstances de découverte**

Elles sont généralement : une fièvre dans 90 % des cas, une dysphagie, des céphalées, des myalgies, une asthénie ou un amaigrissement.

#### **8.1.2. Les manifestations cliniques**

Elles sont similaires à celles de la mononucléose infectieuse et peuvent passer souvent inaperçues. Les plus couramment rencontrées sont :

\*Des manifestations cutané-muqueuses à type de :

- Pharyngite érythémateuse ou érythémato-pultacée ou pseudo-membraneuse.

-Eruption cutanée de type maculo-papuleux touchant le tronc, la face, pouvant s'étendre aux membres, aux extrémités et peut durer 10 jours.

-Ulcérations cutané-muqueuses superficielles buccale et génitale.

-Adénopathies superficielles multiples de survenue retardée au moment où le syndrome pseudo grippal commence à régresser et siégeant dans les aires ganglionnaires cervicale, axillaire et inguinale.

\*Des manifestations digestives de survenue rare à type de diarrhée et de douleur abdominale.

\*Des manifestations neurologiques très rares à type de méningo-encéphalite, de méningite lymphocytaire, de paralysie faciale périphérique et de polyradiculonévrite.

### **8.1.3. Les manifestations biologiques**

Elles sont :

\*Hématologiques à type de thrombopénie, de leucopénie, et de neutropénie.

Une lymphopénie initiale survient à partir de la 2<sup>ème</sup> semaine d'hyperlymphocytose avec de grands lymphocytes hyper basophiles. L'augmentation des lymphocytes porte sur les CD<sub>8</sub> même si le nombre de CD<sub>4</sub> monte discrètement. La déplétion des lymphocytes T-CD<sub>4</sub><sup>+</sup> reste majeure et le rapport CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub> est inférieur à 1. Cette déplétion des lymphocytes T-CD<sub>4</sub><sup>+</sup> est à l'origine des infections opportunistes qui peuvent survenir dès la primo-infection.

\*Hépatiques à type d'hépatite aiguë cytolytique, asymptomatique et anictérique, avec élévation modérée des transaminases (2 à 10 fois la normale) disparaît en quelques semaines.

### **8.2. La phase chronique**

Elle est encore appelée phase de latence clinique car elle dure plusieurs années sans manifestation clinique décelable (à part des adénopathies) alors que le virus se réplique lentement dans l'organisme. Cependant, des complications peuvent survenir à cette phase à type de Zona, d'herpès, de dermatite séborrhéique ou de

maladie de kaposi. A ce stade, la transmission du virus est possible et le patient peut être symptomatique ou asymptomatique.

Cette phase de latence clinique est variable d'un individu à un autre et peut durer plusieurs années (de 1 à 10 ans en moyenne).

Les facteurs qui influencent l'évolution de cette phase en Afrique sont :

- les infections opportunistes bactérienne, virale et parasitaire.
- l'âge (les enfants progressent plus rapidement vers le sida que les adultes)
- le type viral (VIH1 est plus rapide que VIH2)

### **8.3. La phase finale**

Elle évolue en deux phases :

#### **8.3.1. La phase de pré SIDA :**

Cette phase correspond à l'apparition des premiers symptômes du sida liés à la baisse des défenses immunitaires (déplétion des lymphocytes T-CD4+ support de l'immunité cellulaire).

Les premières complications se manifestent essentiellement par une fièvre inexplicée, une diarrhée récidivante, une infection herpétique récurrente, un zona, une candidose orale et une altération progressive de l'état général.

#### **8.3.2. La phase de SIDA**

L'immunodépression à cette phase est importante et permet l'apparition des complications tumorales et infectieuses avec altération de l'état général.

##### **8.3.2.1. Les complications infectieuses ou infections opportunistes [17]**

Le manque de moyens diagnostiques explique la rareté, voir l'absence apparente de certaines d'entre elles. Les principales infections opportunistes rencontrées en Afrique subsaharienne sont :

###### **8.3.2.1.1. Les infections cutanéomuqueuses**

Elles sont souvent révélatrices de la maladie en particulier le zona et la candidose oropharyngée.

\*Le zona a été reconnu très tôt comme un indicateur précoce de l'infection à VIH. L'aspect clinique est classique, avec une fréquence plus élevée des zona ophtalmiques et hyperalgiques.

\*La candidose oropharyngée est très évocatrice. Associée à la candidose oesophagienne, elle aurait un retentissement important sur l'état nutritionnel.

\*L'herpès à *Herpès simplex virus* (HSV) de siège périnéal est exulcéré et particulièrement douloureux.

\*Les condylomes vénériens et le *molluscum contagiosum* sont profus ou étendus. Les lésions pigmentaires du prurigo réalisent " le look du SIDA."

### **8.3.2.1.2. Les infections pulmonaires**

Elles sont dominées par :

#### **\*La tuberculose [17]**

C'est l'infection opportuniste bactérienne la plus fréquente et la principale cause de décès dans 1/3 des cas au cours du SIDA à l'échelle planétaire. La localisation la plus fréquente de la tuberculose est pulmonaire, mais on observe fréquemment des tuberculoses extra pulmonaires, isolées ou associées à la tuberculose pulmonaire. Les aspects cliniques de la tuberculose pulmonaire sont souvent atypiques : les signes généraux sont fréquents, et à l'opposé, les signes pulmonaires sont rares. Les aspects radiologiques rencontrés sont des opacités réticulonodulaires et micro nodulaires à type de miliaire, des cavernes et des infiltrats. Mais l'expression clinique de la tuberculose chez le malade sidéen est remarquable par la diffusion des lésions. Des localisations ganglionnaire, pleurale, péricardique, splénique, méningée... sont fréquentes. Des examens complémentaires tels que la radiographie, l'échographie abdomino-thoracique, les biopsies ou les ponctions ont permis de diagnostiquer les atteintes multifocales chez les tuberculeux.

### **\*Les pneumopathies bactériennes**

Elles sont dues le plus souvent à *Streptococcus pneumoniae*. Leurs aspects cliniques, radiologiques et thérapeutiques n'ont rien de particulier. Cependant, il faut toujours se méfier de la tuberculose dans sa forme aiguë pneumonique ou d'une tuberculose surinfectée.

### **\*La pneumocystose**

Elle est due à *Pneumocystis carinii*. Elle est diagnostiquée si les conditions de diagnostic (lavage broncho alvéolaire, colorations spéciales) sont réalisables. Une co-infection avec la tuberculose est fréquente.

### **8.3.2.1.3. Les infections neuroméningées**

Elles sont dominées par :

#### **\*La cryptococcose**

Elle est due à *Cryptococcus néoformans*. Elle réalise une méningite subaiguë ou une méningo-encéphalite, mais le tableau classique est souvent atypique, limité à une fièvre et/ou à des céphalées. Le liquide céphalo-rachidien (LCR) peut être normal. Le diagnostic repose sur la mise en évidence de la levure ou son antigène après coloration du LCR à l'encre de Chine ou après culture sur milieu de Sabouraud et/ou l'hémoculture.

#### **\*La toxoplasmose**

Elle est due à *Toxoplasma gondii*. Elle survient chez les sujets qui ont moins de 100 lymphocytes TCD<sub>4</sub><sup>+</sup>/mm<sup>3</sup>, présentant une sérologie toxoplasmique positive et ne recevant pas de prophylaxie spécifique.

Classiquement, la toxoplasmose réalise un tableau neurologique focal fébrile mais se résumant à des céphalées isolées ou à une fièvre inexpliquée.

Elle est diagnostiquée si un scanner est réalisable. La présence d'anticorps spécifiques n'est pas un argument suffisant pour affirmer une localisation cérébrale.

#### **8.3.2.1.4. Les infections digestives**

Elles sont fréquentes et dominées par :

##### **La candidose oesophagienne**

Elle est généralement révélatrice du SIDA et témoigne d'une immunodépression profonde. Elle entraîne une dysphagie associée à une douleur retro-sternale. L'aspect est caractéristique en endoscopie.

**\*La Cryptosporidiose** (due à *Cryptosporidium parvum*), **l'Isosporose** (due à *Isospora belli*), **la Cyclosporose** (due à *Cyclospora cayetanensis*), **l'anguillulose** (due à *Strongyloides stercoralis*) sont des maladies parasitaires responsables de diarrhées opportunistes au cours du SIDA.

**\*La *Salmonella typhi*** et **l'*Enteritidis***, **le *clostridium difficile*** et **l'*Escherichia Coli*** sont des bactéries responsables de diarrhées au cours du SIDA.

#### **8.3.2.2. Les complications tumorales**

Elles sont dominées par la maladie de kaposi, les lymphomes malins non Hodgkiniens, la maladie de Hodgkin et la maladie de Castleman multicentrique.

### **9. Méthodes de diagnostic**

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

#### **9.1. Diagnostic clinique**

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

##### **9.1.1. Définition du SIDA en Afrique**

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 généralisé ou d'une méningite à cryptocoque est suffisante pour affirmer le diagnostique 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, diarrhées supérieures 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)[18].

### **9.1.2. Classification du SIDA**

#### **9. 1.2.1. Selon les stades cliniques proposés par l'OMS :[19]**

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

#### **Stade clinique I**

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

#### **Stade clinique II**

- Perte de poids < 10 % du poids corporel
- Zona (au cours des 5 dernières années)
- Manifestations cutanéomuqueuses mineures (dermite séborrhéique, prurigo, ulcérations buccales, chéilite angulaire)

- Infections récidivantes des voies aériennes supérieures
- Degré d'activité 2 : patient symptomatique, activité normale

### **Stade clinique III**

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

### **Stade clinique IV**

- Syndrome cachectisant dû au VIH
- Pneumocystose
- Toxoplasmose cérébrale
- Cryptosporidiose avec diarrhée > 1 mois
- Cryptococcose extrapulmonaire
- Cytomégalovirose = CMV
- Herpes virose cutanéomuqueuse > 1 mois ou viscérale
- Leucoencéphalite multifocale progressive
- Mycose endémique généralisée (histoplasmosse occidoidomycose)
- Candidose oesophagienne, trachéale, bronchique ou pulmonaire
- Mycobactériose atypique disséminée
- Septicémie à salmonelle mineure
- Tuberculose extra pulmonaire
- Lymphome malin
- Maladie de Kaposi

- Encéphalopathie à VIH
- Degré d'activité 4 : patient alité de plus de 50 % du temps

### 9.1.2.2. Selon les CDC d'Atlanta [19]

A partir de 1993, les CDC d'Atlanta ont proposé une nouvelle classification de l'infection à VIH en trois stades de gravité croissante, sans possibilité pour un même patient d'appartenir simultanément à deux stades. Cette classification est fondée sur des paramètres cliniques et la numération des lymphocytes T-CD4+. Elle est devenue la référence internationale lorsque la numération des lymphocytes T-CD4+ est disponible.

**Tableau II :classification CDC de 1993.**

Catégories cliniques			
Nombre de lymphocytes CD4	A	B	C
500/mm <sup>3</sup>	A1	B1	C1
200 à 499/mm <sup>3</sup>	A2	B2	C2
< 200/mm <sup>3</sup>	A3	B3	C3

#### **Catégorie A**

- Infection VIH asymptomatique
- Lymphadénopathie persistante généralisée
- Primo-infection symptomatique

#### **Catégorie B**

- Angiomatose bacillaire

- Candidose oropharyngée
- Candidose vaginale persistante, fréquente ou qui répond mal au traitement
- Dysplasie du col (modérée ou grave), carcinome in situ
- Syndrome constitutionnel: fièvre (38°5 C) ou diarrhée supérieure à 1 mois
- Leucoplasie du chevelue, de la langue
- Zona récurrent ou envahissant plus d'un dermatome
- Purpura thrombocytopénique idiopathique
- Listériose
- Neuropathie périphérique

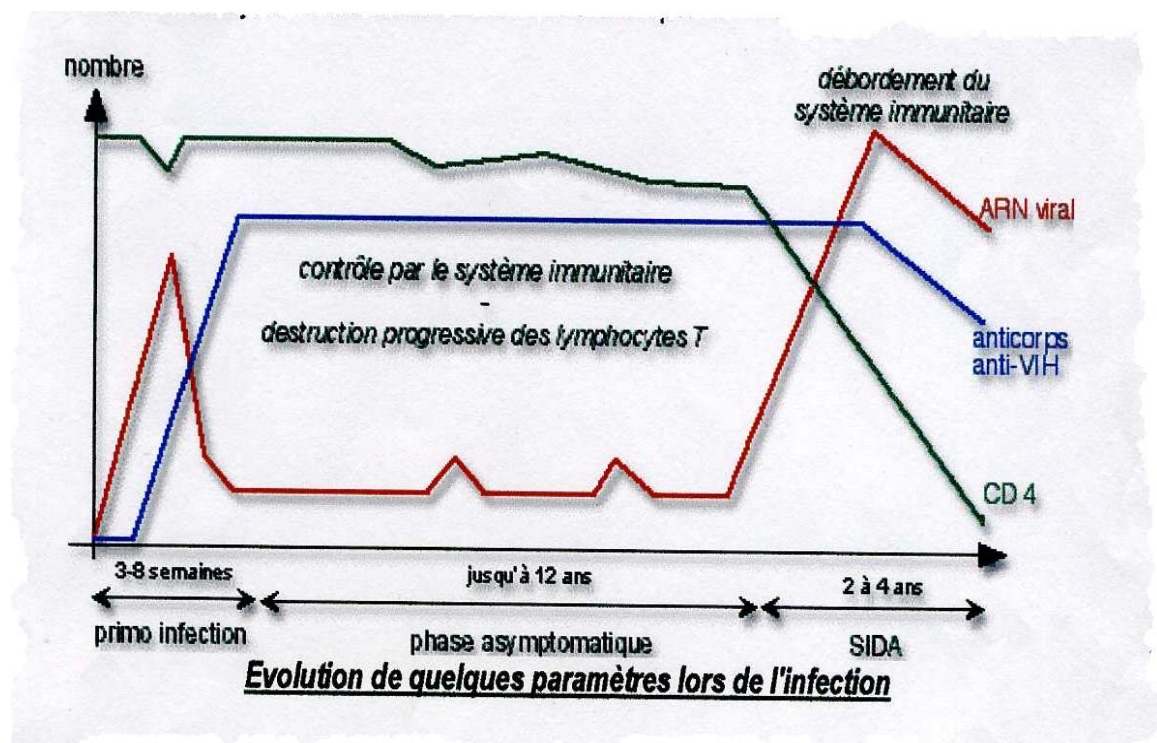
### **Catégorie C**

- Candidose bronchique, trachéale ou extrapulmonaire
- Candidose de l'œsophage
- Cancer invasif du col
- Coccidioïdomycose disséminée ou extrapulmonaire
- Cryptococcose extrapulmonaire
- Cryptosporidiose intestinale évoluant depuis plus d'un mois
- Infection à CMV (autre que foie, rate, ganglions)
- Rétinite à cytomégalovirus(CMV)
- Encéphalopathie due au VIH
- Infection herpétique, ulcérations chroniques supérieures à 1 mois ; ou bronchique, pulmonaire ou oesophagienne
- extra pulmonaire
- Isosporidiose intestinale chronique (supérieure à 1 mois)
- Maladie de Kaposi
- Lymphome de Burkitt
- Lymphome immunoblastique
- Lymphome cérébral primaire

- Infection à *Mycobacterium tuberculosis*, quelle que soit la localisation (pulmonaire ou extrapulmonaire)
- Infection à mycobactérie identifiée ou non, disséminée ou extra pulmonaire
- Pneumonie à *pneumocys jirovecii*
- Pneumopathie bactérienne récurrente
- Leuco-encéphalite multifocale progressive
- Septicémie à *Salmonelle non Typhi* récurrente
- Syndrome cachectique dû au VIH
- Toxoplasmose cérébrale

## 9.2. Diagnostic biologique [20]

Parallèlement à l'évolution de l'infection, un certain nombre de paramètres varie : la quantité de CD4 (correspondant au nombre de lymphocytes), la quantité d'ARN viral (correspondant au nombre de virus), et les anticorps anti-VIH. Ces derniers montrent la réaction du système immunitaire face à l'infection par le VIH.



**Figure 4** : Evolution de quelques paramètres lors de l'infection [16]

. Le diagnostic biologique repose alors sur :

-La recherche des anticorps spécifiques du virus : Diagnostic indirect (sérologique) le plus utilisable en routine.

-La recherche du virus lui même ou de certains de ses constituants : Diagnostic direct.

### **9.2.1. Diagnostic indirect**

#### ***Les méthodes immuno-enzymatiques ou ELISA***

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

Il existe actuellement de nombreuses techniques, par exemples :

La technique ELISA1, destinée au dépistage des anticorps anti-VIH1.

La technique ELISA2, destinée au dépistage des anticorps anti-VIH2.

La technique ELISA mixte pour la recherche des deux types d'anticorps anti-VIH1 et anti-VIH2.

#### ***Les méthodes immuno-blotting [17]***

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 anticorps 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, associée au moins à un des anticorps dirigés contre une protéine interne du virus.

### ***La radio-immuno-précipitation (RIPA) [18]***

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

Les techniques de seconde génération : elles utilisent comme Ag des protéines recombinantes obtenues par génie génétique. Ce sont des tests de dépistage rapide (ex : le VIH-cheik) mais nécessitant un test de confirmation.

### **9.2.2. Diagnostic direct**

Recherche du virus : Elle peut se faire en microscopie électronique, à partir du sang ou des ganglions. Cette technique n'est pas très appliquée à cause de son coût élevé.

Recherche des Ag viraux : Elle utilise la méthode immuno-enzymatiques mettant en évidence les antigènes (essentiellement la protéine p25). Elle donne 50 % de faux négatif et n'est pas recommandée en Afrique à cause de son coût élevé. [18]

## **10. LES ANTIRETROVIRAUX**

### **10.1. 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 virostatiques qui agissent par inhibition enzymatique. [21]

## **10.2. 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 institutes (aux USA) puis son développement clinique subventionné a conduit dans un temps record à une autorisation de mise sur le marché en 1987.

Molécule simple, dérivé de la thymidine, extraite de la laitance de hareng, la zidovudine a bénéficié rapidement de mode de production moins coûteux, à partir de D- Xylose. [7]

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.

En 1996, une autre famille d'antirétroviraux fut rendue disponible, les inhibiteurs de la protéase qui feront naître de nouveaux espoirs, par la trithérapie. [20]

## **10.3. Objectifs du traitement [18]**

Les objectifs du traitement sont :

- Au plan clinique : prolongation et meilleure qualité de la vie.
- Au plan virologique : réduction de la charge virale au stade de l'indéteçtabilité aussi longtemps que possible.



-Au plan immunologique : reconstitution tant qualitative que quantitative du système immunitaire.

-Au plan thérapeutique : Atteinte virologique, avec peu d'effets secondaires, corollaire d'une meilleure adhérence au traitement.

-Au plan épidémiologie : Réduire la transmission du VIH.

#### **10.4. Les moyens thérapeutiques [21]**

Il existe actuellement quinze molécules antirétrovirales disponibles pour le traitement de l'infection par le VIH. Celles-ci ont pour cible deux des enzymes nécessaires à la réplication du virus :

\* La transcriptase inverse, sur laquelle agissent deux familles thérapeutiques, les inhibiteurs nucléosidiques (IN) (analogues nucléosidiques) et les inhibiteurs non nucléosidiques (INN) de cette transcriptase.

\* La protéase sur laquelle agissent les inhibiteurs de la protéase (IP). Des molécules ciblant d'autres étapes de la diffusion ou multiplication virale sont en cours de développement.

En théorie, de nombreuses combinaisons thérapeutiques sont donc possibles. Celles-ci doivent tenir compte des interactions pharmacologiques, des effets secondaires, des données de résistances croisées entre les molécules, de la complémentarité d'activité et de la puissance des molécules utilisées.

Par référence aux huit étapes de la réplication du virus, les traitements peuvent aujourd'hui agir sur cinq stades de sa vie :

- Inhibiteurs de la fusion (stade 1).
- Inhibiteurs de la transcriptase Inverse (stade 3) par les inhibiteurs nucléosidiques et les inhibiteurs non nucléosidiques.
- Inhibiteurs de l'intégrase (stade 5) par thérapie génique.

- Inhibiteurs de la transcription par ARNm viraux par thérapie génique.-
- Inhibiteurs de l'assemblage (stade 7) par les inhibiteurs de la protéase.

### **10.5. Les traitements disponibles :[20]**

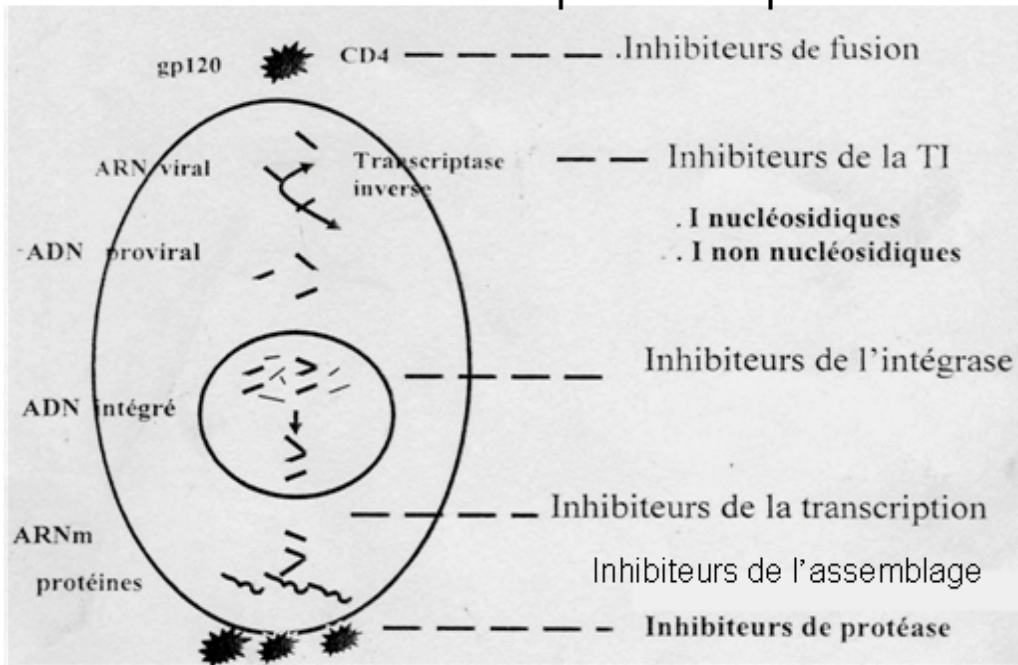
Les ARV actuellement utilisés appartiennent à quatre grandes familles :

- Les inhibiteurs nucléosidiques qui sont utilisés par la transcriptase Inverse.
- Les inhibiteurs non nucléosidiques qui agissent comme les nucléosidiques au même niveau.
- Les inhibiteurs de protéase agissent en empêchant les protéines virales fabriquées de s'assembler pour former d'autres virus.
- Les inhibiteurs de la fusion peu nombreux bloquent l'attachement et la pénétration du virus dans la cellule.

Les autres traitements (thérapies géniques, Interféron, ...) font l'objet d'essai thérapeutique à très petite échelle

## 10.6. Sites d'action des ARV [22]

### Mécanisme d'action : point d'impact



**Figure 5 : Sites d'action des ARV**

- Les inhibiteurs de fusion se lient à la gp41 et bloquent la fusion virus/cellule par inhibition compétitive.
- Les inhibiteurs nucléosidiques de la reverse transcriptase, en se liant avec la transcriptase inverse, entrent en compétition avec les nucléosidiques naturels conduisant à l'interruption de l'élongation de la chaîne d'ADN pro viral ; l'ADN qui en résulte est incomplet et ne peut créer de nouveaux virus. Ces inhibiteurs nucléosidiques n'ont aucune action sur les virus déjà intégrés.
- Les inhibiteurs non nucléosidiques de la reverse transcriptase, à la différence des analogues nucléosidiques, inhibent la reverse transcriptase de façon non compétitive, en se fixant directement sur le site catalytique de l'enzyme. Cette classe thérapeutique est inactive sur le VIH2.
- Les inhibiteurs de protéase agissent au niveau du processus d'assemblage des protéines virales nouvellement synthétisées en utilisant l'action d'une enzyme

qui est la protéase. Ils conduisent à la production des virions immatures non infectieux et donc à l'interruption du cycle viral. Inhibant la phase post traductionnelle de la réplication virale, ils sont actifs sur les virus qui infectent chroniquement les lymphocytes T et les macrophages.

## **10.7. CLASSIFICATION PHARMACOLOGIQUE**

### **10.7.1. Les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI)[6]**

On distingue :

\* **Zidovudine (AZT)**

\* **Stavudine (D4T)**

\* **Zalcitabine (DDC)**

\* **Lamivudine (3TC)**

\* **Didanosine (DDI)**

\* **Abacavir (ABC)**

❖ **Ténofovir (TDF)**

\* **Emtricitabine (FTC)**

### **10.7.2. Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) [18]**

On distingue :

\* **Névirapine (NVP)**

\* **Delavirdine (DLV)**

\* **Efavirenz (EFV)**

**Association fixe à un seul médicament :**

\* **Diodur N**

**Association fixes à deux médicaments :**

\* **Stavudine (30mg) + Lamivudine (150mg)**

- \* Stavudine (40mg) + Lamivudine (150mg)
- \* Zidovudine (300mg) + Lamivudine (150mg)
- \* Ténofovir+ Entricitabine
- \* Abacavir+ Lamivudine

**Association fixes à trois médicaments :**

- \* AZT (30mg) + 3TC (150mg) + NVP (200mg)
- \* AZT (30mg) + 3TC (150mg) + ABC (300mg) = **Trizivir**
- \* D4T (30mg) + 3TC (150mg) + NVP (200mg) = “**Triomune<sup>®</sup>**” **30**
- \* D4T (40mg) + 3TC (150mg) + NVP (200mg) = “**Triomune<sup>®</sup>**” **40**

Selon le protocole de prise en charge nationale du Mali, le régime préférentiel en première intention, devant couvrir les besoins en traitement de 80 % des malades nouvellement inclus, est la “Triomune<sup>®</sup>”.

Les régimes alternatifs suivants sont possibles :

- \* Zidovudine (ZDV) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV)
- \* Zidovudine (ZDV) + Lamivudine (3TC) + Névirapine (NVP)
- \* Stavudine (D4T) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV).

Ils seront utilisés en cas de contre-indication ou de toxicité à une ou plusieurs molécules du schéma préférentiel de première ligne. La molécule incriminée sera ainsi remplacée selon les modalités suivantes, en tenant compte de la sévérité de l’effet secondaire :

- ✓ En cas de toxicité hépatique ou dermatologique de la Névirapine, cette molécule est remplacée par l’Efavirenz.
- ✓ En cas de neuropathie imputable à la Stavudine, cette molécule est remplacée par de la Zidovudine.

**“Triomune<sup>®</sup>” [21]**

**a. Description :**

Triomune<sup>®</sup> est une combinaison de trois molécules utilisées dans le traitement de l’infection à VIH. La Stavudine et la Lamivudine (contenues dans

Triomune®) appartiennent à la classe des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI). Les deux molécules agissent sur la croissance de la chaîne d'ADN en inhibant la transcriptase inverse du virus. La Névirapine (qui est la troisième molécule de Triomune®) est un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI). Il agit directement en inhibant la transcriptase inverse du virus.

Chaque comprimé de “Triomune®” contient la moitié des doses quotidiennes généralement prescrites de Stavudine, de Lamivudine et de Névirapine permettant ainsi une combinaison à dose fixe convenable. Avec cette combinaison à dose fixe, les patients peuvent mieux adhérer à ce régime.

**b. Composition :**

Triomune-30 : chaque comprimé contient :

- magnésium de Stavudine 30 mg.
- magnésium de Lamivudine 150 mg.
- magnésium de Névirapine 200 mg.

Triomune-40 : chaque comprimé contient :

- magnésium de Stavudine 40 mg.
- magnésium de Lamivudine 150 mg.
- magnésium de Névirapine 200 mg.

**c. Présentation :**

Triomune-30 : boîte de 30 comprimés.

Triomune-40 : boîte de 30 comprimés.

**d. Indication :**

“Triomune®” est indiquée dans le traitement de l'infection par le VIH1 de l'adulte.

**e. Dosage et administration :**

Triomune-30 : 1 comprimé deux fois par jour pour les patients ayant un poids <60 kg.

Triomune-40 : 1 comprimé deux fois par jour pour les patients ayant un poids >60 kg.

Une dose initiale de 200 mg de Névirapine une fois par jour est recommandée. Après cette dose initiale, la pleine dose avec Névirapine 200 mg deux fois par jour peut être effectuée en l'absence de réaction d'hypersensibilité (par exemple une éruption cutanée, les anomalies des paramètres fonctionnels hépatiques).

L'administration de "Triomune<sup>®</sup>" devrait être interrompue chez les patients présentant des anomalies modérées ou graves des paramètres fonctionnels hépatiques jusqu'à ce que ces derniers soient revenus aux valeurs de départ. L'augmentation de la dose de Névirapine 200 mg à deux administrations par jour doit être faite avec prudence après une observation prolongée. La Névirapine doit être arrêtée définitivement si les anomalies des paramètres fonctionnels hépatiques se reproduisent.

**f. Contre-indications :**

"Triomune<sup>®</sup>" est contre indiquée chez les patients ayant présenté une hypersensibilité à l'un des constituants du produit.

**g. Effets secondaires :** (voir les effets secondaires de chacun des composants du produit).

**h. Surdosage :**

-Lamivudine : aucun antidote n'est connu en cas de surdosage à la Lamivudine.

-Stavudine : l'hémodialyse est indiquée en cas de surdosage.

-Névirapine : aucun antidote n'est connu en cas de surdosage à la Névirapine.

**10.7.3. Monographie [6]**

**La Stavudine**

DCI : stavudine, D4T

Spécialité : Stavir<sup>®</sup> ou Zérit<sup>®</sup>

Formes galéniques :

-gélules à 15mg, 20mg, 30mg, 40mg ;

-poudre pour suspension orale à 1mg/ml, flacon de 200ml.

Indications :

Infection à VIH de l'adulte et l'enfant de plus de 3 mois.

Posologie recommandée :

- adulte de 60 kg ou plus : 80mg/jour en 2 prises toutes les 12 heures.
- adulte de moins de 60 kg : 60mg/jour en 2 prises toutes les 12 heures.
- enfant > 3mois : poids < 30 kg : 2mg/kg/jour en 2 prises,  
poids > 30 kg : posologie adulte de moins de 60 kg

Effets secondaires :

**Cliniques :** neuropathies périphériques dose dépendante (15 à 20%), pancréatite (2 à 3%), elle est bien connue pour augmenter les triglycérides, le cholestérol, des mitochondriopathies observées après un traitement prolongé dont la symptomatologie est très variée : asthénie, perte de poids, trouble digestif, hépatite, pancréatite, neuropathie, dyspnée d'effort ou autres. Elles peuvent s'accompagner d'hyperlactatémie artérielle. A l'extrême, une acidose lactique avec défaillance multi-viscérale peut survenir, pouvant entraîner le décès du patient. Ces manifestations sont plus fréquentes en cas d'hépatite virale chronique ou d'alcoolisme associé.

**Biologiques :** augmentation des transaminases (10%), neutropénie et thrombopénie (5 et 3 %), amylasémie (25 %).

Contre indications :

- Allergie à la stavudine ou à l'un des excipients,
- Association avec la Zidovudine : la zidovudine pourrait inhiber la phosphorylation intracellulaire de la stavudine.
- Association avec la Doxorubicine : La Doxorubicine inhibe l'action intracellulaire de la stavudine.

Association déconseillée :

Avec la Zalcitabine : augmentation des risques de neuropathies périphériques.

Résistances croisées :



Des résistances croisées peuvent apparaître avec les autres analogues nucléosidiques de la transcriptase inverse.

### **La Lamivudine**

DCI : Lamivudine, 3TC

Spécialité : Epivir®, ou Lamivir®

Formes galéniques :

- comprimés pelliculés à 150mg ;
- solution buvable à 10mg/ml, flacon de 100ml et de 200ml.

Indication :

Infection à VIH de l'adulte et de l'enfant.

Posologie recommandée :

- adulte : 300mg/jour en 2 prises de 150mg, toutes les 12 heures ;
- enfant : 8mg/kg en 2 prises soit 4mg/kg matin et soir.

Effets secondaires :

La Lamivudine est, en général, bien tolérée.

**Cliniques** : mitochondriopathies observées parfois après un traitement prolongé dont la symptomatologie est très variée : hépatite, pancréatite, neuropathie ou autre.

**Biologiques** : anémie et neutropénie (surtout si association à l'AZT).

Contre indication :

Allergie connue à l'un des constituants.

Association déconseillée :

Avec la Zalcitabine : augmentation des risques de neuropathie périphérique.

Résistances croisées :

Des résistances croisées peuvent apparaître avec les autres analogues nucléosidiques de la transcriptase inverse, notamment après l'utilisation d'Epivir (3TC), et de Retrovir (AZT) si des mutations aux deux antirétroviraux sont associées.

## **La Névirapine**

DCI : Névirapine

Spécialité : Viramune®

Formes galéniques :

- Comprimés à 200mg
- Suspension buvable à 50mg/5ml

Indication : Infection à VIH de l'adulte et de l'adolescent de plus de 16 ans, et de l'enfant de plus de 2 mois, et du nourrisson dès la naissance.

Posologie recommandée :

- adulte : 200mg/jour en une prise pendant 14 jours (phase initiale) puis 400mg/jour en 2 prises toutes les 12 heures, dose définitive.
- enfant : < 8 ans : 4mg/kg pendant 14 jours, puis 7mg/kg 2 fois par jour.  
> 8 ans : 4mg/kg pendant 14 jours, puis 14mg/kg 2 fois par jour.

Effets secondaires :

### **Cliniques :**

Eruption cutanée de type érythémateuse, maculopapuleuse ou urticarienne, localisée habituellement au tronc, à la face et aux membres ou généralisée.

Possible syndrome de Steven Johnson ou de Lyell.

Association possible à de la fièvre, des phlyctènes, des lésions buccales, une conjonctivite, un œdème de Quincke.

Des hépatites le plus souvent de types cytolytiques, et parfois graves ; des hépatites fulminantes ont été décrites.

Troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales.

Troubles généraux : fièvre, céphalées et somnolence.

### **Biologiques :**

Anomalies des paramètres fonctionnels hépatiques, dans les 6 premiers mois.

Contres indications :

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

-Association avec le kétoconazole et la rifampicine.

### **Classification des effets secondaires [21]**

**Grade 1** : effet secondaire mineur ; aucune mesure correctrice, ni hospitalisation.

**Grade 2** : effet secondaire modéré ; mesures correctrices, pas d'hospitalisation, ni arrêt du traitement.

**Grade 3** : effet secondaire sévère ; traitement en milieu hospitalier, arrêt des molécules utilisées ou leur changement.

**Grade 4** : effet secondaire gravissime ; engage le pronostic vital, traitement en soins intensifs, arrêt des molécules utilisées ou leur changement.

**Grade 5** : effet secondaire mortel ; évènement responsable du décès directement ou indirectement.

### **Hypercholestérolémie.**

Les anomalies lipidiques observées sous traitement antirétroviral sont fréquentes, qu'il s'agisse d'une hypertriglycéride (>1,5 ou 2g/l) ou d'une hypercholestérolémie totale (>5,7 mmol/l). Ces anomalies pharmaco induites sont variables selon les antirétroviraux utilisés, l'âge et l'état nutritionnel, d'immunodépression et d'inflammation chronique du patient.

Le cholestérol est un lipide qui n'est pas en soi mauvais pour la santé ; au contraire il est indispensable pour notre organisme car il participe à de nombreux processus biochimiques et sert notamment à fabriquer la bile.

Nous avons deux sortes de cholestérol :

-Les LDL appelés « mauvais cholestérol » s'accumulent sur les parois des artères sous forme de plaque d'athérome et augmentent ainsi le risque de maladies cardiovasculaires.

-Les HDL couramment appelées « bon cholestérol » qui nettoient les artères et aident l'organisme à éliminer le mauvais cholestérol.

### **Physiopathologie.**

La physiopathologie des modifications des paramètres lipidiques reste partiellement incomprise en raison de la multiplicité des mécanismes invoqués. Il existe très probablement une relation entre les troubles du métabolisme lipidique et le syndrome lipodystrophique. En outre, toutes les classes d'anti-rétroviraux, à l'exception de l'enfuvirtide, peuvent modifier les paramètres lipidiques.[23]

Les relations entre l'infection VIH, le traitement anti-rétroviral et les troubles lipidiques n'ont pas encore été définitivement élucidées.

Une augmentation du tissu adipeux, aussi bien sous-cutané que viscéral, a été rapportée chez les patients dans les semaines qui suivent le début du traitement anti-rétroviral. Cet effet résulte probablement d'une amélioration de l'état général et d'une reprise alimentaire chez ces patients.

### **Mécanisme de formation des acides gras.**

L'inflation du tissu adipeux est probablement en partie liée à l'environnement : sédentarité et alimentation excessive. Le tissu adipeux a deux rôles métaboliques essentiels :

- d'une part, le stockage post-prandial des acides gras (AG) après hydrolyse de ces AG transportés par les lipoprotéines riches en TG (chylomicrons et VLDL) grâce à la lipoprotéine lipase activée par l'insuline ;
- d'autre part, le relargage des acides gras à distance des repas après activation de la lipolyse adipocytaire par les catécholamines, processus fortement inhibé par l'insuline.

### **Mécanisme de formation du cholestérol**

Lorsque le tissu adipeux devient résistant à l'insuline, sa capacité de stockage diminue alors que la libération d'AG augmente. Au niveau du tissu adipeux sous cutané le contenu en triglycérides (TG) diminue progressivement conduisant à une lipoatrophie. Le tissu adipeux viscéral est plus sensible aux stimuli lipolytiques des catécholamines et moins sensible à l'action antilipolytique de l'insuline. Ainsi, la libération d'AG par le tissu adipeux viscéral via le système porte, stimule la synthèse des VLDL et la néoglucogenèse hépatique.

### **Le mécanisme de l'hypercholestérolémie.**

Plusieurs études réalisées sur des volontaires sains montrent que certains IP, comme le ritonavir et le lopinavir, induisent une dyslipidémie, probablement par le biais d'une augmentation de la synthèse des VLDL hépatiques. Des études chez l'animal suggèrent que le ritonavir inhibe la dégradation de l'ApoB100 au niveau du foie et augmente le taux de la forme active de SREBP1 dans le foie, ce qui, en présence d'un hyperinsulinisme, va favoriser la lipogénèse hépatique. Celle-ci, associée à l'augmentation de l'apoB100, aboutirait à une augmentation de synthèse et donc d'excrétion des VLDL.

### **Effets morbides de l'hyperlipémie**

L'augmentation du flux des AG libres (AGL) va induire un état de résistance à l'insuline au niveau périphérique (foie, muscles, cœur ...).

Une augmentation de la teneur en apo-CIII des VLDL a été retrouvée chez les patients traités. Son association à l'insulinorésistance va diminuer l'activité de la lipoprotéine lipase responsable de l'hydrolyse des triglycérides des lipoprotéines circulantes. En outre, les IP peuvent se lier avec la LDL Related Protein altérant l'épuration hépatique des VLDL et des remuants de chylomicrons. La présence prolongée dans le sérum de chylomicrons et de VLDL favorise les échanges de TG et de cholestérol avec les autres lipoprotéines par les protéines de transfert (CETP en particulier) et aboutit à la synthèse de LDL petites et denses hautement athérogènes. [24]

## **Diagnostic**

Le bilan lipidique doit être fait après un jeûne de 12 heures, en régime alimentaire stable. Il s'agit d'une « exploration d'une anomalie lipidique » (EAL, selon la nomenclature) qui comporte un dosage du cholestérol total, du cholestérol HDL et des triglycérides, et un calcul du cholestérol LDL. Celui-ci ne peut être effectué quand le taux de triglycérides est supérieur à 4 g/l. Le dosage direct du cholestérol LDL ou de l'apolipoprotéine B (Apo B) peut alors se discuter. Ce bilan doit être réalisé avant toute initiation de traitement antirétroviral, puis régulièrement sous traitement antirétroviral (au moins 1 fois par an).

## **Technique de dosage du cholestérol dans le sang**

Il existe deux techniques : la technique manuelle et la technique automatique.

La technique manuelle est abandonnée au profit de la technique automatique qui est beaucoup plus avantageuse sur tous les plans.

Pour le dosage de cholestérol total, on utilise la méthode trinder, et pour HDL on utilise la méthode directe.

Il suffit de programmer dans la machine le dosage de cholestérol, de placer le réactif et de donner le signal. La machine affiche le résultat à toutes les 10 secondes. On parle d'hypercholestérolémie lorsqu'on a un taux  $>5,68$  mmol/l(2,20g/l) ; d'hypercholestérolémie HDL quand on a un taux de HDL  $>3,22$  mmol/l.

## **Prise en charge thérapeutique**

Principes généraux de prise en charge

### **Première étape : règles hygiéno-diététiques**

Il faut rechercher des facteurs exogènes d'augmentation des triglycérides, tels qu'une consommation excessive d'alcool et/ou de produits sucrés ou de graisses animales, et le tabagisme. Il convient d'adapter l'alimentation et de favoriser l'exercice physique.

## **Deuxième étape : modification du traitement antirétroviral**

La modification du traitement antirétroviral peut passer par trois étapes :

-d'abord modifier l'IP/r et remplacer par un IP/r moins lipido-toxique comme l'Atazanavir ou un INNTI si celui-ci n'a pas été utilisé. Dans ce cas, on préférera la Névirapine.

-Puis modification parmi les INTI, plusieurs études soulignent le rôle propre de la stavudine comme facteur d'augmentation des triglycérides et du cholestérol total et LDL. Le Ténofovir entraîne une moindre élévation du cholestérol total que la Zidovudine ou la stavudine.

-Et ensuite parmi les INNTI, l'efavirenz peut être responsable d'une augmentation des triglycérides et du cholestérol total, alors que la névirapine est caractérisée par une augmentation du cholestérol HDL.

## **Troisième étape : institution d'un traitement hypolipémiant**

Le traitement hypolipémiant a pour objectif principal de diminuer le risque cardiovasculaire ; il est donc nécessaire d'estimer ce risque en recherchant les autres facteurs de risque.

La mise en route d'un traitement hypolipémiant (fibrates, statines) n'est pas dénuée de risque chez le patient VIH en raison des interactions possibles (voie 3A4 du cytochrome P450), aggravant la fréquence d'effets indésirables des hypolipémiants (rhabdomyolyse, hépatite) et induisant une diminution d'efficacité des antirétroviraux métabolisés par le CYP450.

Le nombre d'hypolipémiants disponibles n'est pas très élevé et leur propriété hypolipémiante est variable, en fonction des différentes classes. Les hypolipémiants utilisables dans l'infection à VIH sont : la pravastatine (Elisor) et la fluvastatine (Fractal), en raison de l'absence d'interaction avec le cytochrome P450, 3A4. [23]

Le choix des hypolipémiants est donc fonction des paramètres lipidiques à modifier. Des associations sont possibles, mais il est préférable d'avoir un avis spécialisé. L'association statines-fibrates est susceptible d'entraîner une

majoration du risque de rhabdomyolyse. Le traitement d'une dyslipidémie devra donc, selon les cas, privilégier un éventuel changement de traitement antirétroviral ou s'attacher à traiter le trouble métabolique : augmentation du cholestérol LDL ou augmentation des triglycérides (TG), associée ou non.

Tableau III : Différentes classes d'hypolipémiant et leurs effets dans la population générale

Classe ou produit	Mécanisme d'action	Variabes lipidiques principales modifiées
Statines	Inhibition de la synthèse du cholestérol	-baisse LDL 20-60 % -baisse TG 10-30 %
Fibrates	Agoniste PPAR alpha	-baisse TG 30-50 % -Augmenta HDL 5-15 % -baisse LDL 10-20 %
Résines, Colestyramine	Diminution de la réabsorption des acides biliaires	-baisse LDL 15-25 % -augmentation TG
Ezetimibe	Inhibition l'absorption digestive du cholestérol	baisse LDL 15-20 %
Acide Nicotinique	Diminution de la lipolyse périphérique	-baisse TG 20-50 % -augmentation HDL 10-25 %

### **Prise en charge d'une hypertriglycéridémie.**

La prise en charge dépend du niveau de l'hypertriglycéridémie (Tableau IV).

En cas d'hypertriglycéridémie isolée sévère (> 4 g/l), un traitement par fibrate, fénofibrate (Lipanthyl®) ou gemfibrozil (Lipur®), sera institué en surveillant régulièrement le bilan hépatique et les enzymes musculaires, en raison du risque



de rhabdomyolyse présent malgré l'absence d'interaction médicamenteuse documentée entre les fibrates et les antirétroviraux (A1a).

À la dose de 1g/j, les huiles de poisson (acides gras oméga 3 à très longue chaîne : EPA et DHA) ont montré un effet bénéfique avec une diminution des morts subites chez des patients non infectés par le VIH en prévention secondaire.

A fortes doses (3 à 4g/j) administrées sous forme de supplémentation (Maxepa®, Omacor®), les huiles de poisson présentent 25 à 30 % des effets hypotriglycéridémiants.

L'utilisation de ces produits, chez des patients VIH+ avec une hypertriglycéridémie majeure résistante au régime et aux autres traitements pharmacologiques, peut s'envisager en sachant que l'utilité clinique (prévention des pancréatites et des maladies cardiovasculaires) n'a pas été démontrée.

Tableau IV : proposition de niveaux d'intervention pour l'hypertriglycéridémie.

Taux des Triglycérides	Intervention
<2g/l	Pas de traitement
2 à 4g/l	Mesures diététiques
>4g/l	Fibrates

A partir d'un taux de triglycérides supérieur à 15-20 g/l, le risque de pancréatite est important et il doit faire l'objet d'une prise en charge spécifique.

### **Prise en charge de l'hypercholestérolémie**

En l'absence d'outils spécifiques d'estimation du risque cardiovasculaire chez les patients séropositifs pour le VIH, les recommandations de prise en charge des dyslipidémies dans la population générale peuvent être appliquées (recommandations de l'Afssaps 2005, Tableau 12-III).

Compte tenu du sur-risque cardiovasculaire associé à l'infection par le VIH, il est particulièrement important de prendre en compte l'ensemble des facteurs de risque pour les décisions thérapeutiques, en utilisant éventuellement une équation de risque validée.[23]

Le cholestérol LDL est le paramètre lipidique pivot de la prise en charge.

Les objectifs thérapeutiques sont définis en fonction du niveau de risque du patient :

Risque faible : aucun facteur de risque associé à la dyslipidémie ;

Risque intermédiaire : au moins un facteur de risque associé à la dyslipidémie ;

Haut risque : antécédents de maladie cardiovasculaire avérée ou risque équivalent (risque coronaire supérieur ou égal à 20 % sur 10 ans).

L'objectif thérapeutique est d'obtenir des valeurs du cholestérol LDL situées au-dessous de la valeur seuil d'intervention.

Les statines sont aujourd'hui le traitement de référence pour abaisser le taux de cholestérol LDL. Elles présentent des pharmacocinétiques différentes avec une métabolisation par les cytochromes P450 variable (A1a). Il y a lieu de prendre en compte ces interactions lors de leur utilisation (Tableau 12-IV).

La pravastatine (Elisor®, Vasten®) est facilement prescrite chez les patients dont l'infection par le VIH est traitée, en raison de l'absence d'interaction médicamenteuse connue avec les antirétroviraux, mais son efficacité semble modeste dans ce contexte. Il reste nécessaire de réaliser des études d'efficacité et de tolérance avec les statines chez les patients VIH+ traités par antirétroviraux.

Les autres statines ne sont pas recommandées (AIIa). Du fait de l'augmentation de ses taux sériques en association avec les IP, l'utilisation de la Simvastatine ne paraît pas pouvoir être conseillée. L'atorvastatine, en dépit d'interactions documentées, est utilisée dans les pays anglo-saxons. La Rosuvastatine (Crestor®), qui est hydrophile comme la pravastatine, semble plus efficace et pourra faire l'objet d'une utilisation plus large lorsque les résultats des études cliniques seront disponibles.

Tableau V. Seuils d'intervention thérapeutique selon les valeurs de LDL-cholestérol (source : Afssaps 2005)

Intervention diététique	<p>La prise en charge diététique est de règle dès que le taux de LDL cholestérol excède :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-1,60g/l (4,1mmol/l)</li> <li>-1,30g/l (3,4mmol/l) pour les sujets ayant au moins deux autres facteurs de risques ou ayant une maladie coronaire.</li> </ul>
<p>Intervention médicamenteuse :</p> <p>-Prévention primaire</p> <p>-Prévention secondaire</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-sujet sans autre facteur de risque &gt;2,20g/l (5,7mmol/l)</li> <li>-sujet ayant un autre facteur de risque &gt;1,90g/l (4,9mmol)</li> <li>-sujet ayant deux autres facteurs de risque &gt;1,60g/l(4,1)</li> <li>-sujet ayant plus de deux autres facteurs de risque &gt;1,30</li> <li>-sujet ayant une maladie coronaire ou risque équivalent &gt;1,00g/l (2,6mmol/l)</li> </ul>

# METHODOLOGIE

### **III- METHODOLOGIE**

#### **1) Lieu d'étude :**

Notre étude s'est effectuée à Bamako dans le service des maladies infectieuses du centre hospitalier universitaire du point G et au Centre d'Ecoute de Soins d'Animation et de Conseil (CESAC).

#### **a) Centre hospitalier universitaire du point G :**

Le CHU du point G a été construit depuis 1906 à l'époque coloniale ; c'est l'un des plus grands hôpitaux du Mali. Il est situé sur la colline du point G, distant d'environ sept kilomètres du centre ville, en commune III, sur la rive gauche du fleuve Niger.

Il comporte :

- L'administration
- des services de médecine (médecine interne, cardiologie, néphrologie, pneumo-phtisiologie, neurologie, maladies infectieuses, psychiatrie, rhumatologie, Hémato oncologie).
- des services de chirurgie (chirurgie A, chirurgie B, urologie Anesthésie-réanimation, gynéco obstétrique).
- Une pharmacie

#### **b) Service des maladies infectieuses :**

Il représente l'un des plus vieux services du centre hospitalier universitaire du point G et comporte 6 salles, dont 3 au rez-de-chaussée, 3 autres à l'étage. Ces 6 salles totalisent 18 lits.

Les patients qui y sont hospitalisés ou qui consultent ont une sérologie positive à VIH dans 90 à 95 %.

#### **c) Le Centre d'Ecoute, de Soins, d'Animation et de Conseil :**

Créé en septembre 1996, c'est l'un des sites de prise en charge des personnes vivant avec le VIH. Il est un centre de référence dans la prise en charge communautaire du VIH au niveau sous-régional.

Situé au centre ville, environ à 100 m au sud de la gare ferroviaire, on y mène comme activités :

-le dépistage (conseil pré et post test, annonce du résultat, utilisation des tests rapides au laboratoire).

-les soins médicaux (consultation médicale, traitement des infections opportunistes, prescription des ARV).

Il comporte :

-des bureaux des médecins.

-une salle des soins infirmiers.

-un laboratoire bien équipé.

-un magasin d'archives.

-Les travailleurs du jour

-Une pharmacie

Les personnes vivant avec le virus y sont suivies régulièrement.

## **2) Type et Période d'étude :**

Notre étude a été rétrospective, incluant tous les dossiers de mars 2006 à mars 2007, des patients séropositifs au VIH, sous traitement antirétroviral et qui sont suivis dans le service des maladies infectieuses du CHU du point G ou au CESAC, soit une durée de 12 mois.

## **3) Population d'étude :**

Nous avons recensé tous les dossiers des patients séropositifs sous traitement antirétroviral suivis dans le service des maladies infectieuses ou au CESAC, sans distinction de sexe, de nationalité, de race et de résidence durant la période d'étude.

a) **Echantillonnage :** il s'agissait des patients sous traitement antirétroviral durant la période d'étude, soit 93 patients. L'échantillonnage a été obtenu par la formule suivante :  $n = (\epsilon\alpha)^2 pq / i^2$  ; n= la taille de l'échantillon,  $\epsilon\alpha$  est une valeur connue (1,96), p est la prévalence de la population ayant une hypercholestérolémie ( $p=0,6$ ) ; q est la valeur (1-p) ( $q=0,4$ ) et (i) est l'écart type.

**b) Critères d'inclusion :**

- Patients infectés par le VIH.
- Patients sous traitement antirétroviral.

**c) Critères de non inclusion :** n'étaient pas inclus dans l'étude :

- Patients avec dossiers incomplets.
- Patients n'ayant pas le dosage de cholestérol au moins deux fois.

**d) Collecte des données :** le recueil des données a été fait à partir des dossiers cliniques des patients. La fiche de recueil des données cliniques et biologiques est une fiche standard qui nous a permis de recueillir les informations sur :

✓ **Les données sociodémographiques des patients :**

Age, profession, lieu de résidence, sexe, situation matrimoniale, ethnie, nationalité, niveau d'instruction.

✓ **Les données cliniques et viro-immunologiques des patients :**

Savoir le motif de consultation, l'état général des patients selon l'indice Karnofski, stade OMS (1990), stade CDC (1993), présence et type d'infections opportunistes, évaluer le taux de lymphocyte T-CD4, la charge virale et le poids avant traitement, à un mois, trois mois, six mois, douze mois de traitement.

Les données thérapeutiques des patients :

Schéma thérapeutique initial, nouveau schéma thérapeutique, efficacité, tolérance clinique et biologique, observance thérapeutique.

Les données cholestérolémiques

- Dosage de cholestérol au premier jour, à six mois, à douze mois, de traitement.

- Les facteurs favorisant une hypercholestérolémie.

- Le retentissement de l'hypercholestérolémie sur les autres organes : cardiovasculaire, hépatique, rénal.

**4) Bilan préthérapeutique :**

Il s'agit de doser :

-Le taux de lymphocytes T-CD4 et la charge virale qui entrent dans le cadre de la décision thérapeutique. Ils permettent aussi d'évaluer l'efficacité viro-immunologique au cours du traitement ARV. Dans le cadre de notre étude, on parlera de charge virale indétectable lorsqu'elle est <25 UI/ml. [21]

-Le taux de cholestérol : le taux normal du cholestérol varie entre 3,88 à 5,68mmol/l ou 1,50 à 2,20g/l. Un taux >5,7 était considéré anormal pour notre étude.

**+Définition des termes.**

-Stade A :est la phase asymptomatique d'infection à VIH, avec des adénopathies généralisées persistantes, primo-infection symptomatique.

-Stade B : est la phase des manifestations cliniques cutanéomuqueuses, hématologiques, et générales avec une baisse progressive de lymphocytes T-CD4 et une élévation de la charge virale.

-Stade C : est la phase du SIDA qui se traduit par un ensemble de manifestations infectieuses opportunistes ou tumorales liées le plus souvent à une déplétion profonde de l'immunité cellulaire.

-La tolérance clinique est la propriété que possède l'organisme de ne pas manifester d'effet secondaire lié à la prise d'un médicament.

-L'observance thérapeutique se définit comme étant le degré de concordance entre le comportement d'un individu (en terme de prises médicamenteuses, de suivi de régime thérapeutique ou de changement de style de vie) et les recommandations médicales.

-Un malade est dit observant lorsqu'il prend au moins 95 % de l'ensemble des médicaments prescrits [12]

-L'efficacité immunologique se définit par l'ascension des lymphocytes T-CD4 au cours du traitement antirétroviral.

-L'efficacité virologique se définit par l'obtention d'une valeur indétectable de la charge virale plasmatique au cours du traitement ARV. [26]



-L'hypercholestérolémie est une élévation de cholestérol total au delà de 2,2g/l, soit 5,7mmol/l associée ou non à une baisse de LDH en dessous de 0,35g/l, soit 0,9mmol/l.

Cette définition est valable en absence de facteurs de risque tels que : l'alcool, le tabac, l'hypertension artérielle avec trouble métabolique.

Un taux de cholestérol à 1,60g/l peut être pathologique chez un sujet avec un facteur de risque, et un taux de cholestérol à 1,30g/l est pathologique chez le patient porteur de deux ou plus de facteurs de risque.

### **5) Bilan de suivi thérapeutique**

Nous nous sommes intéressé qu' au bilan d'un, trois, six, et douze mois de traitement. Il s'agit de :

La numération formule sanguine, le taux de lymphocyte T-CD4, la charge virale, la glycémie, la bilirubinémie, le taux de cholestérol dans le sang, les triglycérides, les phosphatases, la créatininémie, les transaminases, l'urée, l'amylasémie, la lipasémie, l'AgHBS .

### **6) Analyse des données.**

Les données ont été recueillies sur des fiches d'enquête, puis saisies et analysées sur le logiciel Epi-info (6.04dfr).

### **7) Aspects éthiques**

#### **a) Valeur sociale de l'étude.**

Notre étude a pour avantage de prévenir l'apparition des complications dues à l'hypercholestérolémie et d'éviter ainsi chez les patients une situation fatale.

#### **b) Valeur scientifique de l'étude.**

Elle présente un intérêt scientifique pour une éventuelle étude de la physiopathologie et du mécanisme des molécules responsables d'une hypercholestérolémie et pour chercher de nouvelles molécules moins délétères.

**c) Consentement des patients.**

Notre étude étant rétrospective, il était difficile d'avoir le consentement de chaque patient. Nous avons plutôt demandé l'accord des responsables qui nous ont permis d'accéder aux dossiers des patients.

**d) Anonymat et confidentialité.**

L'anonymat et la confidentialité des données recueillies à la suite d'examen clinique et para clinique ont été observés.

# RESULTATS

## IV- RESULTATS

Notre étude, rétrospective a porté sur les dossiers du mois de mars 2006 au mois de mars 2007. Nous avons enregistré 406 patients sous traitement antirétroviral parmi lesquels 93 patients présentaient une hypercholestérolémie, soit une fréquence de 22,9 %.

### 1- Données sociodémographiques

Tableau I : répartition des patients selon la provenance

Provenance	Effectif	Pourcentage (%)
CESAC	73	78,5
Maladies infectieuses	20	21,5
Total	93	100

La majorité de nos patients provenait du CESAC soit 78,5 %.

Tableau II : Répartition des patients selon le sexe

Sexe	Effectif	Pourcentage (%)
Masculin	17	18,3
Féminin	76	81,7
Total	93	100

Le sexe ratio F/M était de 4,4 en faveur des femmes.

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

Tranches d'âge (ans)	Effectif	Pourcentage (%)
[20-30]	28	30,1
[31-40]	33	35,5
[41-50]	25	26,9
>50	7	7,5
Total	93	100

La tranche d'âge majoritaire a été celle de [31-40] avec 35,5 %.

Tableau IV : Répartition des patients selon le poids moyen de J0 au 12<sup>e</sup> mois.

Mois	Poids
J0	57,2 ±14,6
M6	63,1 ±13,4
M12	66,3 ±11,9

Le poids moyen était considérablement augmenté pendant la période du suivi à 12 mois. La différence était statistiquement significative :  $P=0,00006$ .

Tableau V : Répartition des patients selon la profession

Profession	Effectif	Pourcentage (%)
Ménagères	49	52,7
Commerçants	14	15,1
Fonctionnaires	13	13,9
Ouvriers	12	12,9
Elèves-Etudiants	5	5,4
Total	93	100

Les ménagères étaient les plus représentées avec 52,7 %.

Tableau VI : Répartition des patients selon le niveau d'instruction

Niveau d'instruction	Effectif	Pourcentage (%)
Non scolarisés	42	45,2
Primaire	29	31,2
Secondaire	15	16,1
Supérieur	7	7,5
Total	93	100

Les patients étaient non scolarisés dans 45,2 % des cas.

Tableau VII : Répartition des patients selon l'ethnie

Ethnie	Effectif	Pourcentage (%)
Bambara	45	48,4
Malinké	15	16,1
Peulh	10	10,7
Sarakolé	5	5,4
Minianka	4	4,3
Sonrhäi	4	4,3
Ouolof	3	3,2
Dogon	2	2,2
Bobo	1	1,1
Autres *	4	4,3
Total	93	100

\*= Mossi=1, Samoko=1, Kasonké=1, N'Kissi=1

Les patients appartenait à l'ethnie Bambara dans 48,4 % des cas.

Tableau VIII: Répartition des patients selon la résidence

Résidence	Effectif	Pourcentage (%)
Bamako	74	79,6
Koulikoro	5	5,4
Kayes	5	5,4
Sikasso	3	3,2
Ségou	2	2,2
Gao	1	1,1
Autre *	3	3,2
Total	93	100

\* Côte d'Ivoire=2, Guinée Conakry=1

La majorité des patients résidaient à Bamako, soit 79,6 %.

Tableau IX : Répartition des patients selon le statut matrimonial.

Statut matrimonial	Effectif	Pourcentage (%)
Mariés (es)	59	63,4
Veufs (ves)	16	17,2
Célibataires	14	15,1
Divorcés (es)	4	4,3
Total	93	100

Les mariés étaient majoritaires dans notre étude avec 63,4 % des cas.



## 2- Données cliniques

Tableau X : Répartition des patients selon le type de VIH

Type de VIH	Effectif	Pourcentage (%)
VIH1	86	92,4
VIH2	5	5,4
VIH1+VIH2	2	2,2
Total	93	100

Le VIH1 dominait notre échantillon, soit 92,4 % des patients.

Les deux types de virus étaient présents chez 2,2 % des patients.

Tableau XI : Répartition des patients selon le schéma thérapeutique.

Schéma thérapeutique	Effectif	Pourcentage (%)
Triomune 30	53	57
Triomune 40	13	14
D4T+3TC+IDN	10	10,8
Combivir +NVP	6	6,5
D4T+3TC+EFV	5	5,4
Combivir+ EFV	4	4,3
Autres*	2	2,2
Total	93	100

\* -Combivir+indinavir+ritonavir

-D4t+DDI+Crixivan

La Triomune était le principal schéma thérapeutique retenu, soit 71 % des patients.

Tableau XII : Répartition des patients selon la présence d'infection opportuniste.

Infection Opportuniste	Effectif	Pourcentage (%)
Présente	71	76,3
Absente	22	23,7
Total	93	100

Les infections opportunistes étaient associées à l'infection au VIH chez 71 patients au début du traitement, soit 76,3 %.

Tableau XIII : Répartition selon la localisation des infections opportunistes.

Type d'infection Opportuniste	Effectif	Pourcentage (%)
Digestive	46	64,7
Cutanée	33	46,4
Pulmonaire	26	36,6

Les infections digestives étaient plus fréquentes 64,7 %.

Tableau XIV : Répartition des patients selon le stade CDC

Stade CDC	Effectif	Pourcentage (%)
Stade A	3	3,3
Stade B	44	47,2
Stade C	46	49,5
Total	93	100

Les patients étaient classés au stade B et C dans 96,7 % des cas.

Tableau XV : Répartition en fonction de l'existence de co-infection

Co-infection	Effectif	Pourcentage (%)
Oui	2	2,2
Non	91	97,8
Total	93	100

Nous avons retrouvé 2 cas de co-infection qui étaient la tuberculose et l'hépatite virale.

### 3- Comparaison des taux de cholestérol selon les caractéristiques socio-démographiques

Tableau XVI : Taux moyen de cholestérol selon le sexe

Taux moyen	M0	M6	M12	p
Sexe				
Masculin n=17	4,9 ± 0,7	6,7 ± 2,4	8,3 ± 6,4	p=10 <sup>-6</sup>
Féminin n=76	4,6 ± 0,6	5,8 ± 1,1	7,1 ± 3,4	p=10 <sup>-6</sup>
p=	p=0,266	P=0,001	p=0,00002	

Le taux moyen de cholestérol était significativement augmenté à M12 dans les deux sexes.

Tableau XVII : Taux moyen de cholestérol selon les tranches d'âge

Taux moyen Tranches d'âge	M0	M6	M12	P
20-30 (n=28)	4,5 ± 0,5	5,7 ± 0,8	6,6 ± 0,5	p=10 <sup>-6</sup>
31-40 (n=33)	4,7 ± 0,8	6,0 ± 1,5	7,5 ± 4,6	p=0,0007
41-50 (n=23)	4,7 ± 0,4	5,8 ± 0,8	6,8 ± 0,6	p=10 <sup>-6</sup>
>50 (n=7)	5,3 ± 1,0	7,1 ± 3,5	10,7 ± 9,8	p=10 <sup>-6</sup>

Toutes les tranches d'âge avaient un taux moyen de cholestérol augmenté à M12 avec une différence statistiquement significative à des degrés variables.

Tableau XVIII : Taux de cholestérol selon la profession

Taux moyen Profession	M0	M6	M12	p
Ménagère n=49	4,6 ± 0,7	5,6 ± 1,3	7,2 ± 3,7	p=10 <sup>-6</sup>
Commerçant n=14	4,6 ± 0,4	5,9 ± 0,6	6,8 ± 0,8	p=0,000003
Fonctionnaire n=13	5,1 ± 0,8	7,2 ± 2,6	9,0 ± 7,2	p=10 <sup>-6</sup>
Ouvrier n=12	4,6 ± 0,3	5,6 ± 0,3	6,5 ± 0,5	p=0,00019
Elève/Étudiant n=5	4,9 ± 0,7	6,3 ± 0,4	6,6 ± 0,4	p=0,036

Les ménagères et les fonctionnaires avaient un taux moyen plus élevé à M12, la différence était statistiquement significative.

#### 4- Comparaison des taux de cholestérol selon le traitement ARV

Tableau XIX : Taux moyen de cholestérol selon les molécules ARV et la durée du traitement.

Taux de cholestérol	M0	M6	M12	P
Traitement ARV				
Triomune (n=66)	4,7 ± 0,6	6,0 ± 1,5	7,5 ± 4,5	p=10 <sup>-6</sup>
D4T+3TC+IDN (n=10)	4,6 ± 0,6	5,9 ± 1,7	7,1 ± 0,9	p=0,00003
Combivir+NVP (n=6)	4,9 ± 0,6	6,0 ± 0,5	6,5 ± 0,4	p=0,035
D4T+3TC+EFV (n=5)	4,8 ± 0,8	5,3 ± 0,8	6,7 ± 0,7	p=0,022
Combivir+EFV (n=4)	4,0 ± 1,2	5,3 ± 0,9	6,6 ± 0,5	p=0,009
Autres (n=2)	4,3 ± 0,2	5,8 ± 0,1	6,4 ± 0,1	

La Triomune, le D4T+3TC+IND étaient plus significativement retrouvés.

#### 5- Comparaison des taux de cholestérol selon les données biologiques

Tableau XX : Variation moyenne des triglycérides en fonction du taux de cholestérol.

Taux de cholestérol	M0	M6	M12	P
Triglycérides				
Taux de Triglycérides	0,9 ± 0,2	1,1 ± 0,4	1,45 ± 0,4	p=0,0008

Le taux moyen des triglycérides augmente parallèlement avec le taux de cholestérol.

Tableau XXI : Variation moyenne des données biologiques en fonction du taux de cholestérol.

Taux de cholestérol	M0	M6	M12	P
<b>Biologie</b>				
Taux moyen de TCD4	147,02 ± 105,0	307,2 ± 166,5	400,1 ± 197,4	p=10 <sup>-6</sup>
Taux de glycémie	3,9 ± 0,7	4,4 ± 2,0	4,7 ± 1,7	p=0,000001

Le taux moyen de TCD4, et de la glycémie étaient significativement augmenté de M0 à M12.

Tableau XXII : comparaison du taux de cholestérol selon le régime avec les inhibiteurs de protéases et sans inhibiteurs de protéases.

Taux de cholestérol	M0	M6	M12	P
<b>Régime</b>				
Avec IP N=12	4,62 ± 0,5	5,9 ± 1,6	7,07 ± 0,9	p=0,000021
Sans IP N=81	4,75 ± 0,7	5,9 ± 1,4	7,3 ± 4,4	p=10 <sup>-6</sup>

Le taux moyen de cholestérol était aussi élevé avec le régime sans IP qu'avec le régime IP.

# DISCUSSION

## **V- DISCUSSION**

### **1) Limites et difficultés.**

Le cadre d'étude rétrospective ne nous a pas permis d'avoir tous les renseignements pendant le suivi.

Toutes les difficultés rencontrées étaient liées au fait que les renseignements portés sur les dossiers étaient incomplets :

- le non respect du délai pour effectuer les différents bilans ;
- les résultats qui ne figuraient pas sur des dossiers ;
- les patients qui étaient sous traitement antirétroviral depuis plus de six mois et qui n'avaient effectué aucun bilan.

Tous ces patients n'ont pas été inclus dans l'étude. Toutefois nous avons atteint la taille de l'échantillon sollicité.

### **2) Données sociodémographiques**

La majorité des patients provenait du CESAC.

Les femmes représentaient 81,7 % des cas. Cette prédominance du sexe féminin a été prouvée par certains auteurs dans les études antérieures, notamment celle de Koné[17], de Mallé[21], et de Maïga[13]. Cette haute fréquence peut s'expliquer par les conditions sociodémographiques précaires des femmes associées à l'analphabétisation. Par ailleurs, plusieurs études ont montré que les femmes sont les plus atteintes par le virus du SIDA.[2]

La majorité des patients appartenait à la tranche d'âge comprise entre 31 et 40 ans, (35,5 %) et celle comprise entre 20 et 30 ans (30,1 %) avec une moyenne d'âge de 36,9 ans. Ce résultat est comparable à celui de Mallé A [21].

Les ménagères prédominaient dans notre échantillon (52,7 %). Celles-ci n'ayant pas accès à l'information par manque d'alphabetisation, représentent les couches les plus vulnérables. Ensuite viennent s'ajouter le mariage précoce et la stigmatisation des sexe féminin. Cette constatation est conforme aux résultats de Mallé A. [21] et de I. Boukari [7].



Les non scolarisés, ils représentaient 45,2 % des cas, ce qui rejoint notre constat au niveau des ménagères ainsi que celui de Mallé. La non scolarisation peut être un handicap pour la sensibilisation.

La prédominance de l'ethnie Bambara (48,4 %) suivie de celles des malinkés (16,1 %) et des peuls (10,7 %), avait été aussi notée par Mallé dans son étude. Cela s'expliquerait par le fait que les Bambara constituent l'ethnie majoritaire au Mali et ils y sont autochtones.

Dans 79,6 % des cas, les patients résidaient à Bamako ; la présence actuelle des sites de prescription des ARV dans toutes les régions du Mali explique ce résultat.

Les mariés étaient majoritaires dans notre étude (63,4 %) contre 17,2 % de veufs (hommes femmes), 15,1 % de célibataires et 4,3 % de divorcés. Ce résultat rejoint celui de Oumar Mallé [25] et de Farima Samaké [5].

Le gain de poids en moyenne enregistré dans notre étude était de 6kg à 6 mois de traitement et de 9kg à 12 mois de traitement. Nos résultats se rapprochent de ceux obtenus à khayelitsha en Afrique du sud dans le programme intégré : chez 288 patients suivis, le gain de poids était de 6kg à 6 mois et de 10kg à 12 mois.

### **3) Données cliniques**

L'infection par le VIH du type 1 prédominait dans notre étude avec 92,4 % des cas. Nous avons noté une association des types 1 et 2 dans 2,2 % des cas. Cela confirme l'étude de Oumar Mallé [25] et de Laurence GASSITA à Libreville où la majorité des patients étaient infectés par le type 1. Plusieurs études ont prouvé que le virus de type 1 était le plus répandu en Afrique.[21]

Les schémas thérapeutiques les plus utilisés étaient la Triomune (Triomune 30 : 57 % ; Triomune 40 : 14 %) suivi du schéma D4T+3TC+IND (10,8 %). Nos résultats sont opposables à ceux de Laurence à Libreville qui notait une prédominance du Combivir + EFV ou IND, D4T+DDI+EFV ou IND et puis au

cours du changement AZT, DDI, D4T et NVP. Le choix Thérapeutique est en fonction du type de VIH.

Les infections opportunistes étaient présentes chez 71 patients, soit 76,3 %, avec une prédominance des infections digestives (64,7 %) suivies des infections cutanées (46,4 %) et enfin pulmonaires (36,6 %).

La classification selon les stades de l'OMS était la suivante : Stade A (3,3 %) ; stade B (47,2 %) ; stade C (49,5 %). A Libreville Laurence a trouvé 89,7 % de patients au stade B, plus que le double de notre résultat. Si le stade B prédomine à Libreville, notre capitale est confrontée au stade C. Cela s'explique du fait que les malades consultent tardivement.

Contrairement au résultat de Laurence qui n'a trouvé aucun cas de co-infection, nous avons enregistré deux cas : un cas de tuberculose en fin de traitement et un cas d'hépatite virale B diagnostiquée précocement.

#### **4) Comparaison des taux de cholestérol selon les caractéristiques sociodémographiques.**

Le taux moyen de cholestérol au début du traitement est à égalité dans les deux sexes. A 6 mois de traitement, les hommes ont un taux supérieur (6,7mmol/l) à celui des femmes (5,8mmol/l).

Le taux moyen de cholestérol était significativement augmenté dans les deux sexes à 12 mois de traitement ( $P=0,00006$ ), alors que Laurence trouve un taux normal avec  $P$  négligeable ( $P=0,8$ ) à 12 mois. Mais nos résultats sont comparables avec ceux de Farima Samaké qui avait trouvé 37,5 % de cholestérol élevé dans son étude intitulée : Effets secondaires de la trithérapie antirétrovirale au cours de l'infection par le VIH de l'adulte en 2005. La différence du taux de cholestérol entre les deux genres est imputable à la présence de facteurs de risque chez les hommes tels que le tabac et l'alcool.

Toutes les tranches d'âge ont un taux moyen de cholestérol normal au début du traitement. A 6 mois de traitement, les tranches 31-40 (6,0+/-1,5) et >50 (7,1+/-

3,5) ont un taux moyen au dessus de la normale. Une augmentation du taux moyen de cholestérol est observée à 12 mois de traitement avec une différence statistiquement significative ( $P=0,00006$  ;  $P=0,00007$ ).

Tous les groupes professionnels au début du traitement avaient un taux moyen de cholestérol normal. A 6 mois de traitement, les fonctionnaires et les élèves/étudiants avaient un taux moyen élevé ( $7,2\pm 2,6$  ;  $6,3\pm 0,4$ ). Les ménagères et les fonctionnaires avaient un taux moyen augmenté à 12 mois ( $7,2$  et  $9,0$ ). Cette augmentation peut s'expliquer par la tendance à la sédentarité des fonctionnaires et des ménagères.

Avec les régimes Triomune et Combivir, le taux moyen de cholestérol était élevé à 6 mois de traitement. A 12 mois, nous avons constaté la persistance de cette élévation du taux de cholestérol avec les molécules suivantes : la Triomune, la D4T+3TC+IND avec respectivement un taux moyen de  $7,5$  et  $7,1$ . La comparaison de la variation moyenne des données biologiques en fonction du taux de cholestérol a montré une augmentation significative des taux moyens de lymphocytes T-CD4, des triglycérides et de la glycémie de M0 à M 12.

Contrairement à la littérature, notre étude a trouvé un taux de cholestérol moyen significatif aussi bien avec les régimes sans inhibiteur de protéase (IP) qu'avec les inhibiteurs de protéase (IP). Ce résultat peut être dû à la taille de l'échantillon (avec IP  $n=12$  ; sans IP  $n=81$ ), l'écart entre les deux étant considérable.

## **5) L'évaluation des facteurs de risque**

Les résultats de notre étude ont montré :

- Deux hommes qui avaient un âge supérieur à 50 ans.
- Six cas d'hypertension artérielle (hommes et femmes confondus), soit 6,5 %
- Trois cas de tabagisme chez les hommes
- Un cas d'alcoolisme chez les hommes
- Dix cas de diabète (hommes et femmes confondus), soit 10,8 %.

**6) Les pathologies cardiovasculaires causées par l'hypercholestérolémie.**

Nous avons enregistré 1 cas d'hypertrophie ventriculaire, 10 cas d'hypertension artérielle, et 2 cas d'accident vasculaire cérébral transitoire.

# CONCLUSION

## **VI- CONCLUSION**

Au terme de notre travail nous avons abouti aux conclusions suivantes :

- -Les traitements anti-rétroviraux de l'infection par le VIH sont responsables de la survenue fréquente d'une dyslipidémie parfois sévère. L'hypercholestérolémie en est une.
- -Bien que les femmes soient les plus nombreuses à être atteintes par l'hypercholestérolémie, nous avons constaté une augmentation du taux moyen de cholestérol chez les hommes. Les patients d'âge supérieur à 50 ans avaient un taux moyen de cholestérol élevé. Plus le patient est âgé, plus le taux de cholestérol est augmenté. La tranche d'âge de 31 à 40 était la plus représentée. La population ayant une tendance sédentaire développe plus l'hypercholestérolémie.
- -Le délai d'apparition exact de l'hypercholestérolémie est difficile à déterminer, cependant, une augmentation du taux de cholestérol est constatée au delà de 6 mois de traitement.
- -Nous n'avons enregistré aucune létalité due à l'hypercholestérolémie au cours de notre étude. Mais il est important de tenir compte des facteurs favorisants existants chez les patients vivant avec le virus de SIDA sous traitement antirétroviral. La présence de ces facteurs favorisants associés à l'hypercholestérolémie triple la survenue des maladies cardiovasculaires.

Il est opportun de réaliser une étude prospective d'évaluation de l'hypercholestérolémie sur une période étendue, qui permettra en même temps d'évaluer la létalité.

La surveillance du taux de cholestérol est un moyen pour prévenir la survenue de pathologies cardiovasculaires et améliorer l'état des patients.

# RECOMMANDATIONS

## **VII- RECOMMANDATIONS**

### **⇒ Au haut conseil national de lutte contre le VIH et SIDA**

- ◆ Elaborer des programmes de formation de suivi dans le cadre de la lutte contre le VIH et SIDA.
- ◆ Maintenir toujours la gratuité du traitement antirétroviral et des examens complémentaires chez les personnes vivant avec le VIH et le SIDA.
- ◆ Rendre le dépistage systématique pour toute la population.

### **⇒ A la direction de l'hôpital du point G :**

- ◆ Renforcer les capacités du laboratoire en ressources matérielles afin que les résultats des examens apparaissent à temps.
- ◆ Redynamiser le service social.
- ◆ Mettre à la disposition des praticiens des appareils d'exploration cardiovasculaires.

### **Au CESAC :**

- ◆ Redynamiser l'activité écoute et conseil.
- ◆ Organiser des sessions de formation dans le cadre de l'épanouissement des personnes vivant avec le VIH et le SIDA.
- ◆ Réaliser une étude prospective d'évaluation de l'hypercholestérolémie sur une période étendue, qui permettra en même temps d'évaluer la létalité.

### **⇒ Aux personnels soignants :**

- ◆ Remplir les dossiers des patients avec le maximum d'informations.
- ◆ Porter les résultats des analyses réalisées sur les dossiers des patients avec les dates.
- ◆ Expliquer aux patients l'importance du suivi clinique et biologique.



- ◆ Eviter de traiter les patients sans un contrôle préalable des paramètres biologiques.

- ◆ Prévenir la survenue de pathologies cardiovasculaires et améliorer l'état des patients en surveillant le taux de cholestérol

**⇒ Aux patients :**

- ◆ Respecter le rendez-vous de contrôle biologique et rendre les résultats au médecin sans tarder.

- ◆ Faire confiance à son médecin traitant en lui donnant toutes les informations concernant les effets secondaires constatés pour lui permettre d'assurer une prise en charge adéquate.

**⇒ A la population :**

- ◆ Faire le dépistage volontaire et consulter rapidement un service de prise en charge en cas de confirmation de l'infection à VIH.

## **VIII- REFERENCES**

**1) Launay O, Joly V, Yeni P.**

Place des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse dans la stratégie thérapeutique antirétrovirale.

Lettre infectiol **1998** ; 8 : 6-8.

**2) OMS/ONU-SIDA.**

Rapport annuel sur le VIH/SIDA 2007

**3) Minta D, Maiga M Y, Traoré H A.**

Initiative Malienne d'accès aux antirétroviraux.

Mali médical 2002, 17 (3-4) : 63-4.

**4) Samaké F.**

Les effets secondaires de la trithérapie antirétrovirale au cours de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de l'adulte.

Thèse: Med Bamako 2005 ; M 220.

**5) Fondation des maladies du cœur au Canada :** Hypercholestérolémie-

Prévention des facteurs de risque – Maladies du cœur exploré en Mai 2008.P10

**6) Laurence et al :**

Efficacité des traitements antirétroviraux appliqués au centre de traitement ambulatoire (CTA) de Libreville, étude rétrospective 2003.

Sidanet 2006; 3-6: 931

**7) Boukari I.**

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

Thèse Med Bamako 2005; 65p, 221M

**8) OMS/ONU-SIDA.**

Le point sur l'épidémie de SIDA.

Rapport annuel sur le VIH/SIDA, Décembre 2006

**9) Cellule de planification et de statistique, Ministère de santé,** Direction nationale de la statistique et de l'informatique, enquête démographique et de santé, Bamako, Mali, juin 2002.

**10) Rothe M, Israël N, Barre Senoussi F.**

Mécanisme de la réplication virale des VIH,

Médecine Thérapeutique **1996**, 2 : 12-8.

**11) Coffin JM.**

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

**12)** consulté le 20 avril 2008 à l'adresse [fr.wikipedia.org/wiki/virus de l'immunodéficience humaine](http://fr.wikipedia.org/wiki/virus_de_l'immunodéficience_humaine).

**13) Maiga A.**

Intérêt de la numération des lymphocytes T CD4+ à l'hôpital Nianankoro Fomba de Ségou.

Thèse Pharm Bamako 2005 ; 85p

**14) Ministère de la santé, Cellule de coordination du comité sectoriel** de lutte contre le SIDA.

Compétences en conseling en matière de VIH et SIDA. Août 2006 ; 8p

**15) Klément E.**

Protocole de la prise en charge antirétrovirale des personnes vivant avec le VIH et SIDA à Ségou.

Thèse Med Bamako 2006.

**16) Transmission verticale du VIH :**

[www.aids.gov.br/data/pages.htm](http://www.aids.gov.br/data/pages.htm). Consulté le 10 avril 2008.

**17) Koné M C.**

Etude des facteurs influençant l'évolution des lymphocytes T CD4+ au cours du traitement antirétroviral à l'hôpital Nianankoro Fomba de Segou.

Thèse Med Bamako 2005 ;

**18) Guide pour la prise en charge clinique et thérapeutique de l'infection à VIH chez l'adulte et l'enfant :**

[www.santé.tropicale.ledamed.org](http://www.santé.tropicale.ledamed.org). Consulté le 20 avril 2008

**19) Eholié S P, Girard P M.**

Mémento thérapeutique du VIH/SIDA en Afrique, **2005**, p170.

**20) OMS/ONUSIDA**

Module d'information module numero1 : Présentation des antirétroviraux.

OMS, Genève, 1998 :12.

**21) Mallé A.**

Efficacité et tolérance de la Triomune ; bilan de trois mois de suivi dans le service des Maladies infectieuses du CHU du point G.

Thèse Med Bamako. 2007 ; 90p.

**22) Raffi F.**

Enfuvirtide, premier inhibiteur de fusion dans le traitement de l'infection par le VIH. Médecine et Maladie Infectieuse 2004 ; **34** : 3-7.

**23) RAPPORT D'EXPERTS 2006, Rapport YENI**

Chapitre 12 : Complications des traitements antirétroviraux  
publication: 4 septembre 2007

**24) Chanu B.**

Hyperlipémie (HLP) chez les patients infectés par le VIH.

Lettre de la NSFA N° 9 juin 2005: service d'endocrinologie et nutrition, Hôpital Jean vendier –Bondy ; 8P

**25) Mallé O.**

Dermatose chez les adultes séropositifs au VIH à l'hôpital de Gabriel TOURE à propos de 106 cas.

Thèse Med Bamako 2006; 62p

**26 ). Currier JS, Havlir DV.**

Complications of HIV disease and antiretroviral therapy. Highlights of the 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, February 8-11, 2004, San Francisco, California, USA. Top HIV Med 2004 ; **12** : 31-45.

**27). Coulibaly S.**

Tolérance clinique et biologique de la névirapine chez les malades du SIDA sous traitement à l'hôpital national du point G.

Thèse Pharm Bamako 2006 ; 103p

**28) Traoré D.**

Valeur pronostique des affections cutané-muqueuses au cours du VIH/SIDA dans les services de médecine interne et d'hémo-oncologie de l'hôpital national du point G.

Thèse Med Bamako 2000; 00M41

**29) Network en français.**

La contraception hormonale et le VIH.

**Family health international** 2007 ; 24 (1).

**30) Médecine/Sciences**

Métabolisme glucidolipidique nouvelles approches

**Revue.** Décembre 2005 N° Spécial volume 21 ;P 44-49.

**31) Médecine/Sciences**

Les lipodystrophies secondaires au traitement antirétroviral de l'infection par le VIH.

**Revue.** Mai 2006, pp 34-38.

**32) Prise en charge des personnes infectées par le VIH ;**

**Rapport 2004 :** www.santé.gouv.fr.16P.

**33) Barre S.**

Virologie fondamentale de l'infection VIH

In : Girard P, M Kat lama ch., Pialoux G.

VIH.

6<sup>ème</sup> Edition Doin Paris. 2004 : 3-9

**34) OMS :**

Le point sur la pandémie mondiale du VIH et SIDA Fin 2002 REH.

2002, 77 : 417-434.

**35) OMS/ONU-SIDA**

Module d'information module numero1 : Présentation des antirétroviraux.

OMS, Genève, **1998** :12 ;5-15.

**36)** Guide pour la prise en charge clinique et thérapeutique de l'infection à VIH chez l'adulte et l'enfant.

[www.santé.tropicale.ledamed.org](http://www.santé.tropicale.ledamed.org). Consulté le 4 Mai 2008 à l'adresse

**37) Zenguet N.**

Effets secondaires des ARV chez les personnes vivants avec le VIH suivies à l'hôpital national du Point G.

Thèse, Pharma, Bamako, 2004.

**38) Penzark SR, Chuck SK.**

Management of protease inhibitor associated hyperlipidemia.

Am J. Cardiovaso- drugs 2002 ; **2** : 91-106.

**39) Sawadogo AM, Sakande AJ, Kaboré E.**

Intérêt des marqueurs lipidiques dans le suivi de l'évolution de l'infection à VIH. Profil lipidique au cours de l'infection par le VIH à Ouagadougou **B.F.**

2005 Volume 63 N°5 ; pp507-512

**40) Fontas E, van Leth F, Sabin CA, et all ; DAD Study Group.**

Lipid profiles in HIV-infected patients receiving combination antiretroviral therapy : are different antiretroviral drugs associated with different lipid profiles ? *J Infect Dis* **2004 ; 189 :1056-74.**

**41) Gimenez F, Brazier M, Calop J, Dine T, Tchiakpe L.**

Pharmacie et Thérapeutique.

Edition Masson, Paris, **2000 ; 1065p.**

**42) Negro E, Ribalta J, Ferre R, et al.**

Efavirenz induces a striking and generalized increase of HDL-cholesterol in HIV-infected patients. *AIDS* 2004 ; 18 : 819-21

**43) Girard P-M, Kat lama. C, Pialoux.G.**

VIH.

6<sup>ème</sup> Edition, Doin, Paris, 2004 ; 344p.

**44) Verges B, Petit JM.** Anomalies des lipides sériques au cours du traitement par les antiprotéases. *Presse Med* 2001 ; 30 : 911-4.



## **IX, Annexes**

### **Fiche signalétique**

**Nom** : DOUGNON

**Prénom** : SUZANNE

**Titre de thèse** : Hypercholestérolémie au cours du traitement antiretroviral à Bamako : au CHU du Point G et au CESAC.

**Année universitaire** : 08-09

**Ville de soutenance** : Bamako

**Pays d'origine** : Mali

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

**Secteur d'intérêt** : Amélioration de la prise en charge des personnes vivant avec le VIH.

## **Résumé**

Notre étude a porté sur 93 cas d'hypercholestérolémie au cours du traitement antirétroviral. Elle a eu lieu à Bamako : au CHU du point G et au CESAC (Centre d'Ecoute, de Soins, d'Animation et de Conseil) pour les personnes vivant avec le virus de SIDA.

Il s'agit d'une étude rétrospective de 8 mois, de Mars à Octobre 2008 sur les dossiers de mars 2006 à mars 2007. L'objectif de notre étude était de déterminer la fréquence de l'hypercholestérolémie chez les patients sous traitement antirétroviral.

La tranche d'âge de 31-40 était la plus représentée, soit 35,5 %. Le sexe ratio était de 4,4 en faveur des femmes. Le taux moyen de cholestérol était élevé aussi bien chez les femmes que chez les hommes à 12 mois de traitement.

Un taux moyen de cholestérol élevé a été observé plus chez les fonctionnaires ou bureaucrates (9,0+/-7,2) et chez les ménagères (7,2+/-3,7) que chez les couches professionnelles.

Nous avons remarqué une augmentation en moyenne du taux des autres paramètres biologiques à 12 mois de traitement : lymphocytes TCD4, les triglycérides, la glycémie.

Le délai d'apparition exact de l'hypercholestérolémie est difficile à déterminer. Cependant, une augmentation du taux de cholestérol a été constatée au delà de 6 mois de traitement.

Les facteurs favorisants jouent un rôle important dans la survenue de l'hypercholestérolémie.

**Mots clés** : VIH, Hypercholestérolémie, antirétroviraux, Bamako, Mali

## **Summary**

Our study has been about 93 cases of hypercholesterolemia during the antiretrovirus treatment. It has been carried out in Bamako: The surgical hospital point G and the counselling center (CESAC: Centre d'Ecoute, de Soins, d'Animation et de Conseil) for people living with HIV

It is a 8 month study from march to October 2008. The goal of our study in retrospect was to show the occurrence of hypercholesterolemia among sick people under going antiretrovirus treatment. The age between 31-40 was the highest in number, about 35 %.

The sex ratio was 4.4 for women. The average rate of cholesterol was high among women as well as men during 12 months of treatment.

A high rate of cholesterol has been more noticed among civil servants and office workers (9.0+/-7.2) than house wives (7.2+/-3.7) and more than workers.

We are noticed an average rise of the rate of other biological aspects during 12 months of treatment: lymphocyte T-CD4, triglyceride, glycaemia.

It is difficult to tell when hyper cholesterol appears. However, the rise of the cholesterol rate is noticed after 6 months of antiretroviral treatment.

The causing factors play an important role in causing hypercholesterolemia.

**KEY WORDS: HIV, hypercholesterolemia, antiretrovirus treatment, Bamako, Mali.**

**Fiche d'enquête**

**Hypercholestérolémie au cours du traitement antirétroviral**

Q1 - Numéro d'identification du patient

Q2 -Age.....ans

Q3 -Profession : -Fonctionnaire (1) Etudiant (2) Commerçant

(3) Cultivateur (4) Ouvrier (5) Ménagère (6) Chauffeur (7)

Pêcheur ou éleveur (8) sans emploi (9) autres (10)

Q4 -Ethnie : 1-Bambara 2-Malinké 3 -Sonrhaï 4 -Sarakolé 5 -Peulh 6- Dogon

7-Mianka 8-Senoufo 9-Bozo 10-autres (à préciser)

Q5 -Sexe : Masculin (1)

Féminin 2)

Q6 -Lieu de résidence : 1 Kayes 2 Koulikoro 3 Sikasso 4 Ségou 5 Mopti

6 Gao 7 Tombouctou 8 Kidal 9 Bamako 10 autres

Q7 -Niveau d'instruction : 1 Primaire 2 Secondaire 3 Supérieur 4 Non  
scolarisé

Q8 -Statut matrimonial : 1 Marié(e) 2 Célibataire 3 Veuf (veuve) 4 Divorcé(e)

Q9 -Motif de consultation :

**Les signes cliniques**

Q10 -La présence des infections opportunistes : Oui (1) Non (2)

Type d'infection : Digestif (D) Cutanéomuqueux (C) Pulmonaire (P)

Q11 -Stade clinique du CDC : A (1) B(2) C(3)

Q12 -Type VIH: I (1) II (2) I+II (3)

Q13 -présence de co-infection : (1) La tuberculose (2) Hépatite virale

**Traitement antirétroviral**

Q14 -Date du début du traitement antirétroviral.....

Q15-Schéma thérapeutique

- 1) AZT+3TC+NVP ; 2) D4T+3TC+NVP ;
- 3) Triomune 40 (D4T40+3TC+NVP
- 4) Triomune 30 (D4T30+3TC+NVP
- 5) AZT+3TC+EFV ; 6) D4T+3TC+EFV ;
- 7) AZT +3TC +ABC ; 8) D4T+FTC+ABC
- 9) AZT+FTC+EFV ; 10) D4T+FTC+ EFV
- 11) AZT+EFT+NVP ; 12) D4T+FTC+NVP
- 13) D4T+3TC+IDN/Rito
- 14) AZT+3TC+SQV/Rito
- 15) Autres ARV :

Q16 -Nombre de mois sous traitement antirétroviral.....

Q17 –Autres traitements associés :

**Bilan thérapeutique**

Q18-Taux de CD4 :	à Jo	à M3	M6
	M12	M18	M24
	1) Dans les normes	2) Bas	
Q19-Charge virale :	à Jo	à M3	M6
	M12	M18	M24
	1) Normale	2) Basse	
Q20- Le poids :	à Jo	à M3	M6
	M12	M18	M24
	1) Normal	2) Gain	3) Perte
Q21-Taux de cholestérol :	à Jo	M3	M6
	M12	M18	M24

	normal (1)	élevé (2)	bas (3)	
Q22- Les triglycérides : à Jo			M3	M6
	M12		M18	M24
	normal (1)	élevé (2)	bas (3)	
Q23-Taux de glycémie à Jo		M3		M6
	M12		M18	M24
	normal (1)	élevé (2)	bas (3)	

**Les facteurs de risques cardiovasculaires existants**

- Q24-Age >50 ans (homme) OUI (1) NON (2)  
>60 ans (femme) OUI (1) NON (2)
- Q25-Antécédents familiaux d'infarctus ou de mort brutale OUI (1) NON (2)
- Q26- Hypertension artérielle OUI (1) NON (2)
- Q27-Diabète OUI (1) NON (2)
- Q28 -le tabagisme OUI (1) NON (2)
- Q29-Alcoolisme OUI (1) NON (2)
- Q30-Sédentarité OUI (1) NON (2)
- Q31-Hypertrophie ventriculaire OUI (1) NON (2)
- Les pathologies induites par l'hypercholestérolémie.
- Q32-Hypertension artérielle OUI (1) NON (2)
- Q33-Infarctus du myocarde OUI (1) NON (2)
- Q34-Coronaropathies OUI (1) NON (2)
- Q35-Accidents vasculaires cérébraux OUI (1) NON (2)

## SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

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

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

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

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

Respectueuse et reconnaissante envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

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

Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

**JE LE JURE !**