

LA TOLERANCE CLINIQUE ET BIOLOGIQUE DE LA NEVIRAPINE CHEZ LES MALADES DU SIDA SOUS TRAITEMENT A L'HOPITAL DU POINT G

¹Coulibaly SM*, ²Oumar A.A., ³Ag Aboubacrine S, ¹Coulibaly S, ¹Koumare BY, ⁴Mariko E, ³Traoré HA, ⁴Harama M.

¹Pharmacie Hospitalière, Centre Hospitalier Universitaire du point G, Bamako ² Centre National des Œuvres Universitaires Bamako, ³ Service de Médecine Interne, Centre Hospitalier Universitaire du point G, Bamako ⁴ Faculté de Médecine, pharmacie et d'odontostomatologie, Bamako

Correspondances : Dr Seydou M Coulibaly, Pharmacie Hospitalière, Centre Hospitalier Universitaire du point G, Bamako, BP : 333 tel : +223 222 50 02 Fax :+223 222 97 90 Email :seydouc_ml@yahoo.fr

Résumé

La politique nationale de prise en charge des PVVIH a décidé de mettre 80% des nouvelles inclusions sous Triomune, 1^{ère} ligne thérapeutique composée de 3TC+D4T+Névirapine. L'utilisation de la Névirapine associée à d'autres antirétroviraux joue un rôle très important dans l'amélioration de la qualité de leur vie chez les patients VIH+. Le but de cette étude était d'évaluer la tolérance clinique et biologique de la Névirapine chez les PVVIH sous traitement ARV et ayant la Névirapine dans leur schéma. Nous avons colligé 102 dossiers de patients. La moyenne d'âge était de 38 ans. L'association Lamivudine +Stavudine +Névirapine a été le schéma le plus fréquemment prescrit (82,4%). Les signes neurologiques, cutanéomuqueux, les troubles digestifs, les signes musculaires, les signes cardiopulmonaires étaient fréquemment observés au premier mois du traitement mais ces symptômes devenaient moins fréquents au troisième mois et disparaissaient presque au 6^{ème} mois. Nous avons observé des anomalies des paramètres fonctionnels hépatiques et rénaux, une lymphocytose. Nous avons obtenu une augmentation considérable du taux de CD4 entre le début du traitement et le 6^{ème} mois.

Le schéma 3TC+D4T+ Névirapine donne une excellente tolérance clinique et biologique. Mais, l'étude doit se poursuivre pour confirmer ces résultats sur une plus longue période.

Mots-clés : Névirapine – Tolérance - Antirétroviraux

Summary : THE CLINICAL AND BIOLOGICAL TOLERANCE OF NEVIRAPINE AMONG PATIENTS OF THE AIDS UNDER TREATMENT AT THE HOSPITAL OF THE POINT G.

The national policy of assumption of responsibility of the PVVIH decided to put 80% of new inclusions under Triomune, 1^{era} therapeutic line made up of 3TC+D4T+Névirapine. The use of Nevirapine among patients VIH+ plays a very important part in improvement of the quality of their life. The goal of this study was to evaluate the clinical and biological tolerance of Nevirapine at the PVVIH under treatment ARV and having Nevirapine in their diagram. We had collected 102 files of patients. The average age was 38 years. Association Lamivudine +Stavudine +Nevirapine was the diagram most frequently prescribed (82.4%).

The skin, mucous and neurological signs, digestive disorders, muscular signs, cardiopulmonary signs were frequently observed in the first month of the treatment but these symptoms became less frequent in the third month and disappeared at the 6th month. We observed disorders in hepatic and renal functional parameters, rise in the lymphocytes. We obtained a considerable increase in the rate of CD4 between the beginning of the treatment and the 6th month.

The treatment schema of 3TC+D4T+ Nevirapine gives an excellent clinical and biological tolerance. But, the study must continue to confirm these results over a longer period.

Key words: Nevirapine - Tolerance – Antiretroviral therapy

Introduction

Les infections dues aux virus de l'immunodéficience humaine (VIH1 et VIH2) constituent de nos jours un problème mondial de santé publique et leurs conséquences psycho sociale et économique sont de plus en plus préoccupantes. [1] Dans les pays développés, les traitements antirétroviraux (ARV) ont apporté de très bons résultats sur les quels peut se fonder un espoir en Afrique [2] L'introduction de cette thérapie permet de réduire l'incidence des infections opportunistes couramment rencontrées chez les malades atteints de SIDA. En effet ces nouveaux médicaments anti VIH abaissent la charge virale jusqu'à ce qu'elle devienne indécélable et

renforce l'état immunologique des patients. Les années 1996 ont été marquées par l'arrivée des anti protéases qui associés aux inhibiteurs de la transcriptase inverse ont donné naissance à une trithérapie avec au moins 3 molécules. Devant l'émergence des cas de VIH / SIDA au Mali (1, 7 % [3]) le gouvernement en commun accord avec les partenaires de développement a décidé de mettre en place un programme d'accès aux ARV dénommé IMARV : (initiative Malienne d'accès aux anti rétroviraux). Ce programme devint une réalité à partir de Novembre 2001 marqué par l'inclusion des malades sous ARV [4]. L'accès aux antirétroviraux apparaît comme une réponse à un besoin ressenti par les PVVIH, la

communauté, les personnels de santé et les partenaires. La déclaration de politique nationale de lutte contre le VIH/SIDA recommande d'assurer la gratuité des soins et des médicaments (ARV) à tous les PVVIH ayant besoin d'un traitement sans distinction aucune, faisant du Mali le 3^{ème} pays africain à avoir pris cette décision après le Malawi et le Sénégal. Cette déclaration a été effective par un décret d'application du gouvernement, posant les bases d'accès à une prise en charge globale gratuite pour tous les patients séropositifs.

Depuis janvier 2006 la politique nationale de prise en charge des PVVIH a décidé de mettre 80% des nouvelles inclusions sous Triomune, 1^{ère} ligne thérapeutique composée de 3TC+D4T+Névirapine. L'utilisation de la Névirapine chez les personnes vivants avec le VIH bien que jouant un rôle très important dans l'amélioration de la qualité de leur vie, possède certains effets secondaires parmi les quels : le rash cutanée, les troubles hépatiques sévères, fièvre, nausées, vomissements, céphalées [5]. Nous avons voulu étudier la tolérance clinique et biologique des patients sous névirapine au Centre Hospitalier Universitaire du point G

Matériel et méthodes

Notre étude s'est déroulée à la pharmacie hospitalière et au service de médecine interne du Centre Hospitalier Universitaire du point G. Le bureau du pharmacien dispensateur a servi de réception des patients. Nous disposons d'une armoire métallique à deux battants pour détenir les ARV, deux tables, et un ordinateur de travail. Il s'agissait d'une étude rétrospective, portant sur tous les patients séropositifs sous traitement ARV, ayant la Névirapine dans leur schéma thérapeutique et suivis au service de médecine interne du Centre Hospitalier Universitaire du point G. Seuls les dossiers de patients bien remplis depuis 6 mois ont été retenus dans notre étude. Tous les patients sous ARV et qui n'ont pas la névirapine dans leur traitement, et ceux suivis en dehors du service de médecine interne de l'Hôpital national du Point G ont été exclus. Les dossiers des malades ont été consultés avec le consentement du médecin prescripteur. La confidentialité et l'anonymat étaient garantis pour tous les patients inclus. Les données ont été recueillies sur les fiches d'enquêtes individuelles. La saisie a été faite sur le logiciel Epi info 6.04 et l'analyse SPSS 11.0. Le test statistique Khi2t a été utilisé pour les valeurs de $P < 0,05$.

Résultats

102 dossiers de PVVIH, nous avons obtenus les résultats : Les femmes étaient majoritairement représentées avec 64%. Le sex- ratio était de 1,8 en faveur des femmes. Les tranches d'âge majoritaires étaient de [26-35] et [36-45] avec respectivement 29,4% et 38,2%. La moyenne d'âge était de 38 ans avec des extrêmes de 17 et 70 ans. Le schéma

thérapeutique 3TC+D4T+NVP était prescrit à 82,4% en première ligne. Il ressort que le 1^{er} mois du traitement était dominé par les effets secondaires neurologiques à 97% (la céphalée à 55% suivie des vertiges à 38,2%, ce pendant peu de cauchemar avait été signalé par les patients 8,8%), des effets digestifs à 93,2% (Nausée 54,9%, la douleur abdominale 26,5% et la constipation 15,7%), suivi des effets cutanéomuqueux à 86,5% (les prurits, les lèvres sèches plus la peau sèche avec respectivement 17% et 28,4%), des effets musculaires à 72,5% (la myalgie avec 16,7% et la faiblesse musculaire avec 17,8%) et des effets cardio-pulmonaires à 69,4% (la palpitation avec 15,7% et la toux 12,7%). Ces effets étaient moins importants au 3^{ème} mois et disparaissaient presque au 6^{ème} mois du traitement (Tableau I). La moyenne des CD4 était de 202 cellules/mm³ au 1^{er} mois et 376 cellules/mm³ au 6^{ème} mois ce qui donne un gain de 174 cellules/mm³ (Tableau II). 76,5% des patients avaient une valeur normale d'ALAT au 1^{er} mois du traitement. Et au 6^{ème} mois 93,1% des patients avait une valeur normale. (Tableau III). Nous avons constaté que la majorité de nos patients avait une créatinémie normale comprise entre 40 et 120 au début du traitement. (Tableau IV)

Discussion

Le manque de renseignements biologiques au 3^{ème} mois du traitement, la non documentation pour les cas d'abandon de traitement dû aux effets secondaires de la Névirapine et le manque de charge virale chez nos patients ont été les insuffisances. Malgré ces insuffisances, cette étude nous a permis d'avoir une prévalence de la tolérance du Névirapine au Mali.

Les femmes au foyer ont été les plus représentées avec 63,7%, le sex- ratio était de 1,8 en faveur des femmes. Cette féminisation explique la vulnérabilité de la femme face au VIH. Ce résultat est proche de celui de Gorée en Côte d'Ivoire [6] qui a travaillé sur une population de malades dominée par des adultes. Il est aussi confirmé par une étude de l'Onu Sida effectuée en décembre 2001 [7]. La moyenne d'âge était de 38 ans avec des extrêmes de 17 et 70 ans. Les classes d'âge (26-35 ans) et (36-45 ans) étaient majoritaires avec respectivement 32,94% et 38,2%. Ce résultat est comparable à celui de KIBANGU au Congo [8], qui a obtenu dans son étude sur l'évolution clinique et biologique des patients sous ARV, une classe d'âge majoritaire de [29,8 - 51,4] avec des extrêmes de (15-67 ans). Notre étude était similaire à celui de Keita [9] qui avait trouvé une classe d'âge de [30 - 39 ans]. Cette fréquence pourrait s'expliquer par une activité sexuelle intense à cet âge. Parmi les combinaisons de molécules avec la Névirapine, la combinaison Lamivudine Stavudine et Névirapine a été la plus utilisée avec une fréquence de 82,4%, conforme avec les recommandations nationales de la prise en

charge antirétrovirale du SIDA [5].

Au niveau neurologique: Nous avons constaté que le 1^{er} mois de traitement était dominé par les effets secondaires neurologiques à 97% avec au premier plan la céphalée à 55% suivie des vertiges à 38,2%. Ce pendant peu de cauchemar avait été signalé par les patients (soit 8,8%).

Au niveau cutanéomuqueux : Nous avons constaté que les prurits, les lèvres sèches plus la peau sèche étaient plus observés au 1^{er} mois avec respectivement 17% et 28,4%. On a observé une disparition progressive de ses signes au 3^{ème} et 6^{ème} mois.

Au niveau digestif : Nausée 54,9%, la douleur 26,5% et la constipation 15,7% avaient été observés chez nos patients au 1^{er} mois. Et ces signes avaient diminué considérablement au 3^{ème} et au 6^{ème} mois. Ces données corroborent avec ceux obtenus par BISSAGNENE et al dans leur étude sur l'évolution des initiatives nationales d'accès aux ARV en Côte d'Ivoire. [10]

Au niveau cardio-pulmonaire: la palpitation avec 15,7% et la toux 12,7% étaient assez importantes au 1^{er} mois et avaient diminuées considérablement au 3^{ème} et 6^{ème} mois.

Au plan musculaire : la myalgie avec 16,7% et la faiblesse musculaire avec 17,8% étaient importantes seulement au 1^{er} mois. Contrairement au fourmillement qui était beaucoup plus important au 6^{ème} mois avec 30,4%. GHERAR a souligné que 8 à 7% des patients sous traitement antirétroviraux sous une période comprise entre 4 à 39 mois avaient une myopathie et une faiblesse des ceintures souvent accompagnée de myalgie. [11]

Tolérance biologique : En ce qui concerne l'alanine-amino transférase (ALAT), nos patients avaient une valeur normale au début du traitement soit 76,5%. Au sixième mois du traitement nous avons constaté que 93,1% de nos patients avaient eu une valeur normale. Ce constat est contraire aux faits que la Névirapine entraîne des anomalies des paramètres fonctionnels hépatiques dans les six premiers mois du traitement d'où l'intérêt de cet examen dans le bilan de suivi du traitement antirétroviral. Ce constat mérite d'être vérifié. Nous avons constaté que la majorité de nos patients avait une créatinémie normale comprise entre 40 et 120 μmol au début du traitement. Au 6^{ème} mois du traitement la majorité des patients gardaient ces valeurs normales mais nous avons constaté à cette même période que le nombre de patients ayant une créatinémie inférieure à 40 μmol augmentait par rapport au premier mois. Nous n'avons pas trouvé d'explication possible à ce phénomène surtout que ces valeurs très basses de la créatinine sont surtout observées chez les enfants. Nous avons eu une augmentation relativement importante du nombre de CD4. La moyenne du taux de CD4 était de 202cellules/mm³ au 1^{er} mois et

cette moyenne est passée de 376cellules/mm³ au 6^{ème} mois avec un gain de 174cellules/mm³. Nous pouvons ainsi dire que le traitement par la Névirapine associée à la Lamivudine et la Stavudine entraîne une augmentation considérable du taux de CD4 des patients et par la suite améliore leur qualité de vie et leur durée de vie. Touré et al ont obtenu une élévation du taux de CD4 chez 61% de leurs patients au cours de leur étude en août 2000 en Côte d'Ivoire. [12]

Conclusion

Cette étude nous a permis de montrer l'efficacité clinique et biologique de la névirapine, avec une excellente tolérance. La combinaison 3TC+D4T+ Névirapine donne des résultats satisfaisants. Nous recommandons la prescription de la Névirapine dans le schéma de 1^{ère} intention au Mali.

Références

1. **Dalgallarondo S.** Une recherche négociée ; la thérapeutique VIH en France. Social travail 2000 ; 42 ; 160-18
2. **OMS.** Traitements antirétroviraux contre VIH/SIDA. Aide mémoire. 1997.163
3. **Enquête démographique et de santé Mali** (EDSM III 2001)
4. **OMS. Rev info Mali.** Septembre 2001.23 ; 2. OMS.
5. **Politique et protocole de prise en charge Antirétroviraux du VIH/SIDA au Mali :** janvier 2006
6. **Gorée :** suivi de la dispensation des ARV au service des maladies infectieuses et tropicales du CHU de Treichville d'octobre 1998 à décembre 2002. Thèse, Pharm, Abidjan, 2001.
7. **ONUSIDA/OMS:** Report on the HIV/AIDS epidemic, December 2005.
8. **Kibangou N, Tran Minht Manku M, Bakala N, Perrier ch, Gentilini M.** Bilan de 6 mois de trithérapie au congo in Acces to care 13th ICASA Nairobi September 21st 26th, 2003. [Abstract 833805].
9. **Keita J:** le circuit d'approvisionnement des ARV et les problèmes liés à leur utilisation à l'hôpital Gabriel Touré. Thèse, Pharm, Bamako, 2004.
10. **Bissagnene E, Eholie S, Tanon A.** Evaluation du traitement antirétroviral chez les patients à Abidjan in Cisma Burkina December 10th 13th, 2001. Abstract [10DT3 6].
11. **Gherardi R, Authier FJ. Atteintes musculaire in Mrejen S moulligner A** eds Atteintes neurologiques et infections par le VIH Paris : Flammarion Médecine Sciences 2000 :144 8.
12. **Toure S, Anglaret X, Seyler C.** Survival and morbidity in HIV+ Adults receiving ARV therapy, Abidjan in Acces to care 13th ICASA Nairobi September 21st 26 th, 2003. [Abstract756828].

Tableau I Répartition des patients selon les différents effets secondaires

	Mois 1		Mois 3		Mois 6		Totaux	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Neuromusculaires (céphalée, vertiges, cauchemar, myalgie faiblesse musculaire)	208	72,5	45	15,7	34	11,8	287	51
Cutanéo-muqueux (prurit, lèvres sèches)	90	86,5	8	7,7	6	5,8	104	19
Cardio-Pulmonaires (palpitation, toux)	34	69,4	10	20,4	5	10,20	49	9
Digestifs (Nausée, douleur, constipation)	110	93,2	7	5,9	1	0,84	118	21

Tableau II : Répartition des patients selon la moyenne de poids et de CD4 au 1^{er} mois et 6^{ème} mois

	Mois de traitement		
	Mois 1	Mois 6	Gain
Moyenne Poids en Kg	57	64	7
Moyenne CD4 cellules/mm ³	202	376	174

Tableau III: Répartition selon le taux des ALAT au 1^{er} mois et au 6^e mois

	Au 1 ^{er} mois		Au 6 ^e mois	
	Fréquence	%	Fréquence	%
<40	78	76,5	95	93,1
=>40	24	23,5	7	6,9
Total	102	100	102	100

Khi2 Yates corrigé=9,74 P=0,0018**Tableau IV** : Répartition selon la créatinémie au 1^{er} mois et au 6^e mois

	Au 1 ^{er} mois		Au 6 ^e mois	
	Fréquence	%	Fréquence	%
<40	10	9,8	23	22,5
40-120	92	90,2	79	77,5
Total	102	100	102	100

Khi2 Yates corrigé=5,21 P=0,022