

BURKINA FASO

UNIVERSITE DE OUAGADOUGOU

UNITE DE FORMATION ET DE RECHERCHE
EN SCIENCES DE LA SANTE
(UFR/SDS)

SECTION PHARMACIE

Année universitaire 2001- 2002

Thèse n°029

**LES MEDICAMENTS ANTIRETROVIRAUX ET LES
MOLECULES ORGANIQUES ANTIRETROVIRALES
D'ORIGINE NATURELLE**

THESE

**Présentée et soutenue publiquement le 27/07/02 pour l'obtention du
grade de Docteur en Pharmacie
(Diplôme d'Etat)**

par

DOULOUGOU Boukaré

Né le 25 Octobre 1970 à Diébougou

Jury

Directeur de thèse

Pr. Emmanuel BASSENE

Co-directeur

Dr Jean-Baptiste NIKIEMA

Président

Pr. Odile NACOULMA/OUEDRAOGO

Membres

Pr. Ag. Mamadou SAWADOGO

Dr Jean-Baptiste NIKIEMA

Dr Wamarou TRAORE

UNIVERSITE DE OUAGADOUGOU

Unité de formation et de Recherche
en Sciences de la Santé
(UFR/SDS)

LISTE DES RESPONSABLES ADMINISTRATIFS

Directeur	Pr. Amadou SANOU
Directeur Adjoint	Pr. Ag. Y. Joseph DRABO
Coordonnateur de la Section Pharmacie	Pr. Ag. Mamadou SAWADOGO
Coordonnateur de la Section Médecine	Pr Amadou SANOU
Coordonnateur de la Section Techniciens Supérieurs	Pr Blaise KOUDOGBO
Directeur des Stages de la Section Médecine	Pr. Ag. Y. Joseph DRABO
Directeur des Stages de la Section de Pharmacie	Dr Jean Baptiste NIKIEMA
Secrétaire Principal	M. TRAORE Fakouo
Chef de Service Administratif et Financier (CSAF)	M. TATIETA Harouna
Responsable de la Bibliothèque	Mme TRAORE Mariam
Chef de la Scolarité	Mme ZERBO Kadi
Secrétaire du Directeur	Mme BONKIAN Edwige
Secrétaire du Directeur Adjoint	Mme KABRE Hakiéta

LISTE DES ENSEIGNANTS DE L'UFR/SDS
AU TITRE DE L'ANNEE 2001 / 2002

ENSEIGNANTS PERMANENTS

Professeurs titulaires

Rambré Moumouni OUIMINGA	Anatomie organogénèse et chirurgie
Hilaire TIENDREBEOGO (in memoriam)	Sémiologie et Pathologies médicales
Tinga Robert GUIGUEMDE	Parasitologie
Bobilwindé Robert SOUDRE	Anatomie-Pathologique
Amadou SANOU	Chirurgie Générale et Digestive
Innocent Pierre GUISSOU	Pharmacologie & Toxicologie
Bibiane KONE	Gynécologie - Obstétrique
Alphonse SAWADOGO	Pédiatrie

Professeur associé

Blaise KOUDOGBO	Toxicologie
-----------------	-------------

Maîtres de Conférences

Julien YILBOUDO	Orthopédie -Traumatologie
Kongoré Raphaël OUEDRAOGO	Chirurgie -Traumatologie
François René TALL	Pédiatrie
Jean KABORE	Neurologie
Joseph Y. DRABO	Médecine Interne/Endocrinologie
Blaise SONDO	Santé Publique
Jean LANKOANDE	Gynécologie-Obstétrique
Issa SANOU	Pédiatrie
Ludovic KAM	Pédiatrie
Adama LENGANI	Néphrologie

Oumar TRAORE N°1	Orthopédie-Traumatologie
Kampadilemba OUOBA	Oto Rhino Laryngologie
Piga Daniel ILBOUDO	Gastro-entérologie
Albert WANDAOGO	Chirurgie Pédiatrique
Adama TRAORE	Dermatologie Vénérologie
Mamadou SAWADOGO	Biochimie
Arouna OUEDRAOGO	Psychiatrie
Joachim SANOU	Anesthésie-Réanimation
Théophile L. TAPSOBA	Biophysique - Médecine Nucléaire

Maitres-Assistants

Lady Kadidiatou TRAORE	Parasitologie
Si Simon TRAORE	Chirurgie
Abdoulaye TRAORE	Santé Publique
Daman SANO	Chirurgie Générale
Patrice ZABSONRE	Cardiologie
Jean Gabriel OUANGO	Psychiatrie
Georges KI-ZERBO	Maladies Infectieuses
Rabiou CISSE	Radiologie
Blami DAO	Gynécologie Obstétrique
Alain BOUGOUMA	Gastro-Entérologie
Boubakar TOURE	Gynéco-Obstétrique
Michel AKOTIONGA	Gynécologie-Obstétrique
Rasmata OUEDRAOGO/TRAORE	Bactério-Virologie
Alain ZOUBGA	Pneumologie

Boubacar NACRO	Pédiatrie
Abel KABRE	Neuro-Chirurgie
Maïmouna DAO / OUATTARA	ORL
Nicole Marie KYELEM / ZABRE	Maladies Infectieuses
Antoinette TRAORE / BELEM	Pédiatrie
Kapouné KARFO	Psychiatrie
Timothée KAMBOU	Chirurgie
Jean Baptiste NIKIEMA	Pharmacognosie
Ali NIAKARA	Cardiologie
André K. SAMANDOULOGOU	Cardiologie
Pingwendé BONKOUNGOU	Pédiatrie
Nonfounikoun Dieudonné MEDA	Ophthalmologie
Athanase MILLOGO	Neurologie
Nazinigouba OUEDRAOGO	Réanimation
Diarra YE / OUATTARA	Pédiatrie
Laurent OUEDRAOGO	Santé Publique
Lassina SANGARE	Bactério-Virologie
<u>Assistants</u>	
T.Christian SANOU (in memoriam)	Oto Rhino Laryngologie
Doro SERME (in memoriam)	Cardiologie
Hamadé OUEDRAOGO	Anesthésie-Réanimation physiologie
Alexis ROUAMBA	Anesthésie-Réanimation physiologie
M. Théophile COMPAORE	Chirurgie
Y. Abel BAMOUNI	Radiologie

Rigobert THIOMBIANO	Maladies Infectieuses
Raphaël DAKOURE	Anatomie-Chirurgie
Raphaël SANOU (in memoriam)	Pneumo-phtisiologie
Oumar TRAORE N°2 (in memoriam)	Radiologie
Arsène M. D. DABOUE	Ophthalmologie
Vincent OUEDRAOGO	Médecine du Travail
S. Christophe DA	Chirurgie
Aurélien Jean SANON	Chirurgie
Claudine LOUGUE / SORGHO	Radiologie
Parabel ZANGO	Chirurgie
L. Valerie Adélaïde NEBIE	Cardiologie
Blandine THIEBA	Gynécologie-Obstétrique
Abdel Karim SERME	Gastro-Entérologie
Moussa BAMBARA	Gynécologie-Obstétrique
Fatou BARRO	Dermatologie
GOUMBRI / Olga LOMPO	Anatomie Pathologique
Appolinaire SAWADOGO	Gastro-Entérologie
Martial OUEDRAOGO	Pneumo-Phtisiologie
Moussa KERE	Santé Publique
Innocent NACOULMA	Orthopédie-Traumatologie
P. Antoine NIAMPA	Dermatologie
Françoise Danielle MILLOGO/TRAORE	Gynécologie-Obstétrique
Z. Théodore OUEDRAOGO	Santé Publique
P. André KOALAGA	Gynécologie-Obstétrique
Emile BANDRE	Chirurgie générale et digestive

Syranyan SEKOULE	Psychiatrie
Dieudonné OUEDRAOGO	Chirurgie maxilo-faciale
Moussa OUEDRAOGO	Pharmacologie

Assistants Biologistes des Hôpitaux

Idrissa SANOU	Bactério-Virologie
Issa T. SOME	Chimie Analytique
Rasmané SEMDE	Galénique
Jean SAKANDE	Biochimie

ENSEIGNANTS NON PERMANENTS

UFR des Sciences de la vie et de la terre
(UFR/SVT)

et

UFR des Sciences exactes et Appliquées
(UFR/ SEA)

Professeurs Titulaires

Akry COULIBALY	Mathématiques
Sita GUINKO	Botanique-Biologie Végétale
Guy V. OUEDRAOGO	Chimie Minérale
Laya SAWADOGO	Physiologie-Biologie Cellulaire
Laou Bernard KAM (in memorian)	Chimie
Patoin Albert OUEDRAOGO	Zoologie

Maîtres de Conférences

Boukary LEGMA	Chimie-Physique Générale
François ZOUGMORE	Physique
Adama SABA	Chimie Organique
Philippe SANKARA	Cryptogamie-Phytopharmacie

Odile G. NACOULMA / OUEDRAOGO	Biochimie
Gustave KABRE	Biologie Générale
Abdoulaye SAMATE	Chimie Organique
<u>Maîtres-Assistants</u>	
Makido B. OUEDRAOGO	Génétique
Raymond BELEMTOUNGOURI	T.P. Biologie Cellulaire
Drissa SANOU	Biologie Cellulaire

Assistants

Apolinaire BAYALA (in memoriam)	Physiologie
---------------------------------	-------------

Institut du Développement Rural (IDR)

Maîtres de Conférences

Didier ZONGO	Génétique
Georges Annicet OUEDRAOGO	Biochimie

UFR des Sciences Economiques et de Gestion (UFR/SEG)

Maître-Assistant

Tibo Hervé KABORE	Economie-Gestion
-------------------	------------------

UFR des Sciences Juridiques Politiques (UFR/SJP)

Assistants

Jean Claude TAITA	Droit
-------------------	-------

ENSEIGNANTS VACATAIRES

M. DAHOU (in mémoires)	Hydrologie
Dr Annette OUEDRAOGO	Stomatologie
Dr Adama THIOMBIANO	Législation Pharmaceutique
Dr Sidiki TRAORE	Galénique
Mr Mamadou DIALLO	Anglais

Dr Badioré OUATTARA	Galénique
Dr Alassane SICKO	Anatomie
Dr Sylvestre TAPSOBA	Nutrition
Dr Maminata TRAORE / COULIBALY	Biochimie
Dr Seydou SOURABIE	Pharmacognosie
Dr Félix KINI	Chimie
Dr Lamine OUEDRAOGO	Biologie Cellulaire
Dr Marie Françoise OUEDRAOGO	Mathématiques
Mme Cécile OUEDRAOGO	Anglais
<u>ENSEIGNANTS MISSIONNAIRES</u>	
<u>A.U.P.E.L.F.</u>	
Pr. Lamine DIAKHATE	Hématologie (Dakar)
Pr. HAbib SAMB	Bactério-Virologie (Dakar)
Pr. Mbayang NDIAYE-NIANG	Physiologie (Dakar)
Pr. Emmanuel BASSENE	Pharmacognosie (Dakar)
Pr Mamadou BADIANE	Chimie Thérapeutique (Dakar)
Pr Babacar FAYE	Pharmacologie (Dakar)
<u>Mission Française de Coopération</u>	
Pr. Etienne FROGE	Médecine Légale
Pr Raphaël DARBOUX	Histologie-Embryologie
<u>Mission de l'Université Libre de Bruxelles (ULB)</u>	
Pr. Jean NEVE	Chimie Thérapeutique
Pr. Viviane MOES	Galénique
<u>Mission avec les autres universités</u>	
Pr André BIGOT	Immunologie

DEDICACES

Je dédie ce travail.....

A mon Père,

Tu m'as toujours enseigné les choses de la vie avec une telle philosophie dont toi seul maîtrise l'art. La confiance que tu as placée en moi, les innombrables sacrifices que tu as consentis pour moi ne resteront pas vains. Ta modestie et ton sens de la dignité resteront des repères pour moi.

Que ce travail soit le tien et que Bon Dieu me permette de rester digne de toi.

A ma Mère,

Je n'oublierai jamais les multiples privations dont tu as souffert, afin que je puisse me frayer un chemin au soleil. Tu resteras pour moi l'exemple de la mère battante pour le seul devenir de ses enfants. Qu'il plaise à Dieu que ce travail puisse t'apporter une consolation et tout l'Amour que je te dois.

A Safiatou mon épouse,

En aucun moment tu n'as douté de moi. Tu as su endurer tant d'épreuves pour toujours rester à mes côtés ; que ce travail qui est le fruit de ta complicité t'apporte encore plus d'Amour.

A mes frères et sœurs,

Arouna (in memoriam), Kadi, Abdoulaye, Hadissa, Boureima, Alima.

Vous n'avez cessé de me faire confiance.

Qu'il plaise à Bon Dieu que je puisse continuer de mériter votre confiance. Que ce travail puisse vous inspirer.

Profonde gratitude.

A mes oncles, tantes, cousins, cousines, neveux et nièces,

Vos soutiens multiformes et la confiance que vous avez placée en moi m'ont permis d'atteindre le résultat que vous connaissez. Qu'il puisse vous apporter une certaine satisfaction et un certain réconfort.

A ma Belle-famille,

Vous m'avez très tôt adopté comme votre enfant et cela n'a fait que me pousser vers ce résultat qui vous réjouit tous.

Profonde gratitude.

A la famille NIKIEMA,

Je me suis toujours senti parmi vous comme un membre de la famille à part entière. Les différents privilèges que vous m'avez accordés resteront à jamais dans ma mémoire. Trouvez en ce travail l'expression de l'Amour de votre fils.

Au Docteur Sény KOUANDA,

Plus qu'un aîné, tu l'as été,

Plus qu'un ami, tu l'as été,

A tes côtés, j'ai beaucoup appris.

Merci pour cette complicité,

Profonde gratitude à mon « Amie personnelle ».

Aux camarades de l'ANEB et de l'UGEB,

A mes Amis,

OUEDRAOGO Issa Aristide,
ZONGO K. Paul,
THIOMBIANO Guimbí Paul,
RAMDE Mamadou,
GUIQUEMIDE Aristide,
KORGO Edgar Sylvestre,
NIKIEMA Amidou,
GNOULA Charlemagne,
Bila Lucien,
TARNAGDA Amidou,
MONE Amidou (in mémoriam),
A tous les autres

A mes compagnons de faculté,

DRABO Ali,
PALOGO Alphonse (in memoriam),
Docteur NAO Nédié,
Docteur NIKIEMA Abdoulaye,
Docteur SOME Dar,
SOME Eric,
TIEMTORE Ousséni.

A NOS MAITRES ET JUGES

A notre maître et Présidente du jury

Le Professeur Odile Germaine NACOULMA/OUEDRAOGO

Maître de Conférence de Biochimie

Chef de département de Biochimie et de Microbiologie à l'UFR/SVT

Directrice du laboratoire de Biochimie et de Chimie appliquée

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de présider le jury chargé de sanctionner ce travail. Nous avons eu le privilège de bénéficier de votre enseignement de biochimie et gardons de vous le souvenir de vos grandes qualités intellectuelles et humaines. Malgré vos multiples occupations, vous nous donnez une fois de plus l'occasion de profiter de vos connaissances et de votre immense expérience. Souffrez d'accepter nos hommages et nos sincères remerciements.

A notre maître et Directeur de thèse

Le Professeur Emmanuel BASSENE

Professeur titulaire de pharmacognosie de l'UCAD

Cher maître, tout au long de notre formation, nous avons bénéficié de votre enseignement de pharmacognosie. Vos qualités d'homme de science, votre modestie et votre constante disponibilité forcent l'admiration de tous. C'est un immense honneur pour nous de vous avoir comme directeur de thèse. Nous demandons votre indulgence et votre compréhension pour n'avoir pas su traduire toute la dimension de votre personnalité. Veuillez trouver ici l'expression de notre grande reconnaissance et profonde gratitude.

A notre maître et co-Directeur

Le Docteur Jean-Baptiste NIKIEMA

Maître-assistant de pharmacognosie à l'UFR/SDS de l'UO

Directeur des stages de la section pharmacie

Cher maître, vous nous avez inspiré ce travail et vous nous avez guidé dans sa réalisation. Ce fut une occasion pour nous de profiter de vos connaissances. Votre disponibilité, votre humilité, votre amour du travail bien fait et votre rigueur scientifique font l'unanimité des étudiants. Souffrez d'accepter les imperfections comme des erreurs de l'étudiant que nous sommes. Puisse ce travail être à la hauteur de vos attentes.

Profonde gratitude et reconnaissance.

A notre maître et juge

Le Professeur Agrégé Mamadou SAWADOGO

Agrégé de Biochimie

Coordonnateur de la section Pharmacie

Tout au long de notre formation, nous avons bénéficié de votre enseignement de Biochimie. Nous avons été émerveillés par vos qualités humaines, votre rigueur intellectuelle et votre constante disponibilité malgré vos nombreuses occupations. C'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail.

Profonde gratitude et reconnaissance

A notre maître et juge

Le Docteur Wamarou TRAORE

Chef de département du secteur santé du CNLS-IST

Cher maître nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail. Dès le premier contact, nous avons pu apprécier vos qualités humaines, votre sens du devoir et votre disponibilité. Soyez assurés de notre admiration et de notre estime. Profonde gratitude.

REMERCIEMENTS

Au Docteur Pascal A. NIAMBA,
Président du CIC DOC,
Pour votre disponibilité votre collaboration et vos conseils.

Au Docteur Wamarou TRAORE,
Chef de département du secteur santé au CNLS-IST
Pour l'intérêt que vous avez accordé à ce travail, votre franche collaboration et votre disponibilité.
Profondes gratitude et reconnaissances.

Au directeur de COMPUTER VILLAGE et son personnel,
Pour tout ce que vous avez fait pour la mise en forme de ce document
Profondes gratitude et reconnaissances.

A M. MINOUNGOU Siméon
Pour ton soutien et ta collaboration

<< Par délibération, l'Unité de Formation et de Recherche en Sciences de la Santé a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation >>

Liste des sigles et des abréviations

ADN :	Acide désoxyribonucléique
ARN :	Acide ribonucléique
ARV :	Antirétroviral
CAMEG :	Centrale d'Achat des Médicaments Essentiels Génériques
CI ₅₀ :	Concentration inhibitrice 50 pour cent
CI ₉₀ :	Concentration inhibitrice 90 pour cent
CE ₅₀ :	Concentration efficace 50 pour cent
CFA :	Communauté Financière Africaine
CMV :	Cytomégalo virus
CNLS-IST :	Conseil National de lutte contre le SIDA et les infections sexuellements transmissibles
Coll. :	Collaborateurs
dATP :	désoxy Adénosine triphosphate
ddATP :	didésoxy Adénosine triphosphate
ddCTP :	didésoxy Cytosine triphosphate
F :	Francs
g/ml :	gramme par millilitre
h :	heure
HSV :	Virus de l'herpès simplex
INNTR :	Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase reverse
INTR :	Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase reverse
LCR :	Liquide céphalo-rachidien
M :	mole
MST :	Maladies sexuellement transmissibles
mn :	minute
ml/mn :	millilitre par minute
mm ³ :	millimètre cube
mmol/L :	millimole par litre
μmol :	micromole
OMS :	Organisation mondiale de la santé
PNUD :	Programme des Nations Unies pour le Développement
RSV :	Virus de la respiration syncytiale
TGI :	tractus gastro-intestinal
T _{1/2} :	Temps de demi-vie

SOMMAIRE

INTRODUCTION GENERALE	1
PREMIERE PARTIE : GENERALITES SUR LE VIH/SIDA	4
I. HISTORIQUE	5
II. AGENT PATHOGENE [30]	8
II.1 Morphologie (cf. Figure 1) [30]	8
II.2 Structure génétique du VIH [1, 2].....	11
<i>II.2.1 Les gènes codant pour les protéines de structure</i>	<i>11</i>
<i>II.2.2 Les gènes régulateurs</i>	<i>11</i>
<i>II.2.3 Variabilité génétique des VIH.....</i>	<i>12</i>
II.3 Cycle de réplication du VIH [12]	13
III. EPIDEMIOLOGIE	16
III.1 Modes de transmission [11].....	16
<i>III.1.1 Transmission sexuelle.....</i>	<i>16</i>
<i>III.1.2 Transmission par voie sanguine</i>	<i>16</i>
<i>III.1.3 Transmission materno-foetale</i>	<i>16</i>
III.2 Données statistiques nationales [24].....	17
IV. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE L'INFECTION A VIH [1]	18
IV.1 Méthodes de diagnostic indirect.....	18
<i>IV.1.1 Tests de dépistage.....</i>	<i>18</i>
<i>IV.1.2 Test de confirmation.....</i>	<i>18</i>
IV.2 Méthodes de diagnostic direct.....	19
<i>IV.2.1 La recherche de l'antigène p24</i>	<i>19</i>
<i>IV.2.2 Isolement du VIH en culture de cellules.....</i>	<i>19</i>
<i>IV.2.3 Détection des acides nucléiques viraux.....</i>	<i>20</i>
<i>IV.2.4 Quantification virale</i>	<i>20</i>
IV.3 Techniques de dépistage et de diagnostic du VIH au BURKINA.....	21
V. HISTOIRE NATURELLE DE L'INFECTION PAR LE VIH [3, 37]	22
V.1 La phase aiguë de primo-infection	22
V.2 La phase d'infection chronique asymptomatique	23
V.3 L'Immunodépression mineure.....	23
V.4 L'Immunodépression majeure.....	23
V.5 Phase SIDA	23
<i>V.5.1 Définitions du SIDA [14, 15]</i>	<i>23</i>
<i>V.5.2 Manifestations cliniques du SIDA [37, 49, 88].....</i>	<i>25</i>
a) Signes constitutionnels	25
b) Manifestations cutanéomuqueuses.....	25
c) Manifestations tumorales	26
d) Manifestations digestives.....	26
e) Manifestations pulmonaires	26
f) Manifestations neurologiques	27

g)	Manifestations systémiques	27
h)	Manifestations cardio-vasculaires	27
VI.	CLASSIFICATION DE L'INFECTION PAR LE VIH.....	27
VI.1	Classification de l'OMS (Tableau 4) [37].....	27
VI.2	Classification du CDC 1993 (Tableau 5) [66]	29
	DEUXIEME PARTIE : LES MEDICAMENTS ANTIRETROVIRAUX.....	31
I.	INTRODUCTION	32
II.	CLASSIFICATION DES MEDICAMENTS ANTIRETROVIRAUX [51,81].....	33
III.	MONOGRAPHIES DES ARV.....	35
III.1	Les inhibiteurs de la transcriptase reverse	35
<i>III.1.1</i>	<i>Les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase reverse.....</i>	<i>35</i>
a)	Zidovudine (ZDV ou AZT) : RETROVIR®	35
b)	Didanosine (DDI) : VIDEX®.....	36
c)	Zalcitabine (ddc) : HIVID®.....	37
d)	Stavudine (d4t) : ZERIT®.....	38
e)	Lamivudine (3TC) : EPIVIR®.....	39
f)	Abacavir : ZIAGEN®.....	40
g)	Adéfovir : PREVERON®	41
h)	Zidovudine + lamivudine : COMBIVIR®	41
i)	Abacavir, Lamivudine, Zidovudine TRIZIVIR®.....	41
<i>III.1.2</i>	<i>Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase reverse (INNT).....</i>	<i>44</i>
a)	Névirapine : VIRAMUNE®.....	44
b)	Efavirenz : SUSTIVA® ou STOCRIN®	45
c)	Delavirdine : RESCRIPTOR®	46
III.2	Inhibiteurs de la protéase.....	48
<i>III.2.1</i>	<i>Ritonavir : NORVIR®.....</i>	<i>48</i>
<i>III.2.2</i>	<i>Indinavir : CRIVAN®</i>	<i>49</i>
<i>III.2.3</i>	<i>Saquinavir : INVIRASE® ou FORTOVASE®</i>	<i>50</i>
<i>III.2.4</i>	<i>Nelfinavir : VIRACEPT®</i>	<i>51</i>
<i>III.2.5</i>	<i>Amprénavir : AGENERASE®.....</i>	<i>52</i>
<i>III.2.6</i>	<i>lopinavir + ritonavir (ABT 378) : ALUVIRAN® ou KALETRA®.....</i>	<i>53</i>
IV.	QUAND METTRE EN ROUTE UNE THERAPIE ANTIRETROVIRALE.....	55
IV.1	Phase de la primo-infection.....	57
IV.2	Phase asymptomatique.....	57
IV.3	Phase symptomatique.....	58
V.	PRINCIPES DU TRAITEMENT ARV	58
VI.	SCHEMA THERAPEUTIQUE ANTIRETROVIRAL.....	60
VI.1	Bithérapies	60
VI.2	Trithérapie.....	60
VI.3	Quadrithérapie [100].....	61
VII.	SURVEILLANCE DES THERAPIES ARV [81].....	62
VIII.	LES ARV AU BURKINA FASO	63
IX.	INFECTION PAR LE VIH-2.....	64

TROISIEME PARTIE : LES MOLECULES ORGANIQUES	
ANTIRÉTROVIRALES D'ORIGINE NATURELLE	65
I. INTRODUCTION	66
II. LES MOLECULES ORGANIQUES ANTIRETROVIRALES D'ORIGINE NATURELLE	68
II.1 Les peptides	68
<i>II.1.1 Définition</i>	<i>68</i>
<i>II.1.2 Peptides antirétroviraux</i>	<i>68</i>
a) N-Cyanovirine.....	68
b) Les Polyphemusines	69
c) Mélittine [35, 36].....	70
d) EM 2487	70
e) Trichosantine, MAP 30, GAP 31, DAP 30, DAP 32	71
f) La bellenammine	72
g) SDZ NIM 811	73
h) les siamycines (siamycines I, siamycine II, NP-06).....	74
i) MRK 29	74
II.2 Les polysaccharides	75
<i>II.2.1 Définition</i>	<i>75</i>
<i>II.2.2 Polysaccharides antirétroviraux</i>	<i>75</i>
a) les polysaccharides sulfatés :	75
b) Mannoses spécifiques des lectines de plantes.....	77
II.3 Les flavonoïdes	77
<i>II.3.1 Définition</i>	<i>77</i>
<i>II.3.2 Flavonoïdes antirétroviraux</i>	<i>78</i>
a) (-)-épicatchine ; (-)-épicatchine-3-0-gallate	78
b) (-)Epicatechine gallate et (-) epigallocatechine gallate	79
c) Baïcaline monohydraté (TJN-151)	79
d) Chrysine et les benzothiophènes	79
e) Swertifrancheside	80
II.4 Les Alcaloïdes	81
<i>II.4.1 Définition</i>	<i>81</i>
<i>II.4.2 Alcaloïdes antirétroviraux</i>	<i>81</i>
a) Psychotrine et O-méthylpsychotrine	81
b) Equisetine.....	81
c) Buchapine.....	82
d) O-déméthyl-buchenavianine	82
e) Schumannificine.....	83
f) Papavérine.....	83
g) Michellamines A, B, C	84
II.5 Les saponosides	85
<i>II.5.1 Définition</i>	<i>85</i>
<i>II.5.2 Saponosides antirétroviraux</i>	<i>85</i>
a) La Glycyrrhizine.....	85
b) Acide bétulinique et Acide platanique.....	86
c) Acide nigranolique	87

d)	Acide 3-p-hydroxybenzoate 1 β -Hydroxyaleuritolique.....	88
e)	Acide salaspermique.....	88
f)	Acide ursolique et acide maslinique.....	89
II.6	Les dérivés coumariniques	90
<i>II.6.1</i>	<i>Définition</i>	<i>90</i>
<i>II.6.2</i>	<i>Dérivés coumariniques antirétroviraux.....</i>	<i>90</i>
a)	Les Calanolides(A, B, Dihydro-calanolide).....	90
b)	les Inophyllumes.....	91
c)	Glycocoumarine et licopyranocoumarine	91
II.7	Les tanins	92
<i>II.7.1</i>	<i>Définition</i>	<i>92</i>
<i>II.7.2</i>	<i>Tanins antirétroviraux</i>	<i>92</i>
a)	Tellimagrandine.....	92
b)	Acide repandusinique	93
c)	Acide digallique	94
d)	Shephagénines A et B.....	94
II.8	les polyphénols antirétroviraux.....	96
a)	Mallotojaponine (Dérivé de la phloroglucinol).....	96
b)	Gossypol	96
c)	Curcumine et analogues.....	97
d)	Hypericine et Pseudohypericine.....	98
II.9	Composés divers	99
a)	Avarol et Avarone	99
b)	Toxiusol	100
c)	Illimaquinone	100
d)	Dérivés de l'ingénol.....	101
e)	(-)gomisine	101
f)	(-)-Arctigénine et (-)-Trachelogénine.....	102
	QUATRIÈME PARTIE : LES PERSPECTIVES	105
	CONCLUSION	110
	BIBLIOGRAPHIE	111
	ANNEXES.....	124
I.	Liste des graphiques et tableaux.....	125
II.	Liste des figures	126

INTRODUCTION GENERALE

Le syndrome d'Immunodéficience acquise (SIDA) peut être défini comme un ensemble de symptômes que présente un patient, consécutif à l'infection grave et tardive par le virus de l'Immunodéficience humaine (VIH). Ce virus appartient à la famille des rétrovirus et plus précisément du sous groupe des lentivirus qui sont caractérisés par leur cytopathogénicité et leur faculté de provoquer des infections lentes. Deux sérotypes de VIH sont connus actuellement ; il s'agit du VIH-1 qui se retrouve pratiquement dans toutes les régions du monde et le VIH-2 présent surtout en Afrique de l'Ouest. Les cellules cibles du VIH sont principalement les lymphocytes T exprimant à leur surface des récepteurs CD4. La destruction massive de ces cellules qui sont des cellules de défense de l'organisme, fait que l'organisme devient vulnérable à toute infection même bénigne. Et ces infections sont désignées sous le nom de maladies opportunistes.

Des premiers cas révélés en 1981 aux Etats-Unis, le SIDA est rapidement devenu une pandémie que le monde entier tente de combattre. Selon l'ONUSIDA, quatre années après la découverte des premiers cas, toutes les régions du monde signalaient au moins un cas de VIH/SIDA. De nos jours, les estimations de l'ONUSIDA à la fin de l'année 2001 font état de 40 millions de personnes vivant avec le VIH/SIDA à travers le monde. L'Afrique sub-saharienne compte à elle seule, 28 100 000 de ces personnes. Le nombre de personnes infectées durant l'année 2001 est estimé à 5 millions et celui des décès pour la même année est estimée à 3 millions d'âmes [80].

Ces estimations sont certes effrayantes, mais de nombreuses stratégies de lutte contre le VIH/SIDA ont été entreprises à travers le monde depuis les premiers cas.

La prévention fut l'une des premières stratégies de lutte contre le VIH/SIDA. L'accent était mis sur la sensibilisation de la population sur l'infection. L'utilisation du préservatif et l'adoption d'un comportement sexuel responsable (abstinence, fidélité, limitation du nombre de partenaires...) sont entre autres les moyens proposés pour se protéger. De nombreuses associations constituées de jeunes personnes ont vu le jour et mènent des activités de sensibilisation sur la prévention du VIH/SIDA. Certaines associations intègrent de plus en plus la prise en charge psycho-sociale des personnes vivant avec le VIH/SIDA.

**PREMIERE PARTIE :
GENERALITES SUR LE VIH/SIDA**

I. HISTORIQUE

Des recherches récentes sur d'anciens sérums prélevés plusieurs décennies, avant l'avènement du SIDA ont montré des traces du virus dans ces sérums.

NAHMIAS et coll. ont retrouvé des anticorps dirigés contre le VIH dans un sérum conservé depuis 1959 et prélevé en République Démocratique du Congo (anciennement Zaïre). GETCHELL et coll. ont obtenu le plus ancien isolat connu en isolant rétrospectivement un VIH-1 à partir d'un prélèvement sanguin fait au Congo en 1976 [38].

Mais l'histoire du SIDA commence en 1981. C'est à cette date que le CDC (Center of Diseases Control) d'Atlanta diagnostique les premiers cas aux Etats-Unis. Deux années plus tard, en 1983, Barré-sinoussi et coll. de l'équipe de Luc Montagnier isolèrent le premier virus responsable du SIDA ; le VIH-1 [30].

En 1985, BARIN et coll. ont montré qu'un autre rétrovirus humain, apparenté au VIH-1, mais plus proche d'un rétrovirus simien (virus de l'immunodéficience simienne) circulait en Afrique de l'Ouest. Ce second virus est appelé actuellement VIH-2 [30].

En 1986, les premiers cas de SIDA au Burkina Faso sont déclarés. Le Comité National de Lutte contre le SIDA et les Maladies Sexuellement Transmissibles est créé par Raabo n°An IV 062/CNR/MS/SG/L.

En 1987, l'OMS lance son programme spécial de lutte contre le SIDA. La zidovudine (AZT) est commercialisée comme premier antirétroviral actif sur le VIH. Le dépistage sérologique du VIH sur les poches de sang destinées à la transfusion est rendu obligatoire au Burkina Faso.

En 1994, les scientifiques mettent au point le premier schéma de traitement en vue de réduire le risque de transmission mère-enfant. La zidovudine administrée pendant la grossesse, l'accouchement et les premières semaines de la vie de l'enfant est la molécule retenue.

En 1995, les bithérapies zidovudine-didanosine ou zidovudine-zalcitabine montrent une activité supérieure à la monothérapie.

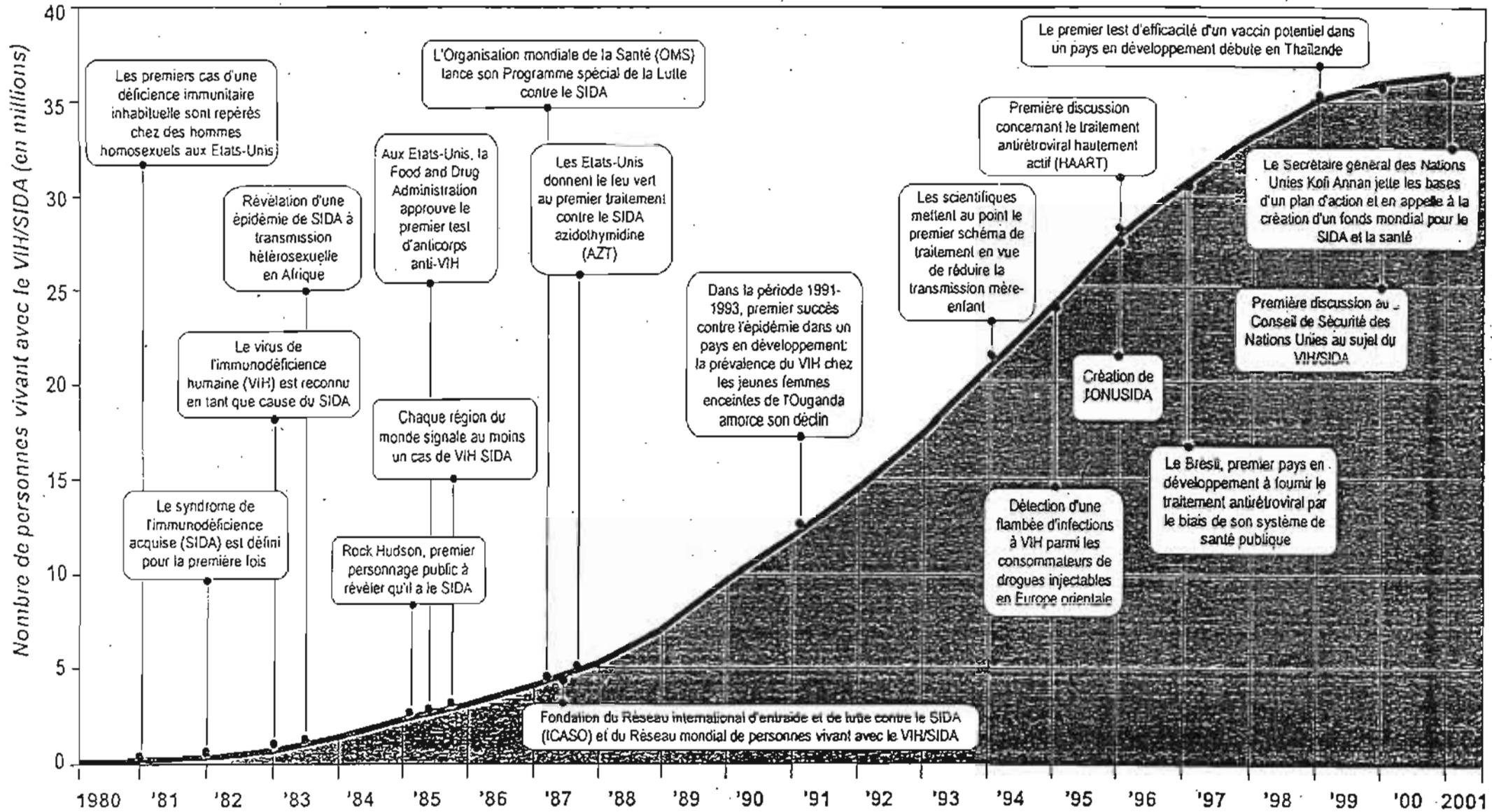
En 1996, le Programme commun des Nations Unies sur le SIDA (ONUSIDA) est créé.

Les trithérapies associant deux inhibiteurs de la transcriptase reverse et une antiprotéase voient le jour.

En Avril 1999, les premières doses d'antirétroviraux sont officiellement disponibles à la CAMEG au Burkina Faso.

En 2001, le Conseil National de Lutte contre le SIDA et les Infections Sexuellement Transmissibles au Burkina Faso est créé en remplacement du Comité National de Lutte contre le SIDA et les MST. Le ministère de la santé conclut un accord avec trois laboratoires commercialisant des ARV qui concèdent d'importantes baisses de prix.

Graphique 1 : Evolution du VIH/SIDA durant ces 20 dernières années



II. AGENT PATHOGENE [30]

Le SIDA est causé par les Virus de l'Immunodéficience Humaine I et II appartenant à la famille des rétrovirus. Ils possèdent un ARN de haut poids moléculaire et sont caractérisés par une enzyme, la transcriptase reverse, qui transcrit l'ARN viral en ADN « proviral » permettant l'intégration du génôme viral dans la cellule infectée.

Il existe trois (3) sous-groupes de rétrovirus :

- ⊗ Oncovirus : associés à des tumeurs ou leucémies ; chez l'homme sont identifiés HTLV I et HTLV II (human T-cell leukemia virus I et II) ;
- ⊗ Spumavirus: identifiés chez de nombreux animaux mais dont on ne connaît aucune pathologie chez l'homme ;
- ⊗ Lentivirus: virus cytopathogène provoquant des infections lentes et ayant un pouvoir lytique. Les VIH appartiennent à ce sous-groupe. Deux sérotypes de VIH sont actuellement connus : VIH1, le plus actuellement répandu (Europe, Amérique, Asie, Afrique), et VIH2 présent surtout en Afrique de l'Ouest.

II.1 Morphologie (cf. Figure 1) [30]

Les VIH 1 et 2 sont de forme sphérique comportant :

- ⊗ une enveloppe périphérique faite d'une couche lipidique à la surface de laquelle sont présents des boutons. Cette enveloppe est limitée intérieurement par une membrane appelée matrice protéique.
- ⊗ Une particule interne, le noyau ou « core » sous forme de barreau conique recouvert d'une couche protéique et contenant deux copies de l'ARN viral et la transcriptase reverse.
- ⊗ Des « corps latéraux » qui comblent partiellement l'espace libre entre la matrice protéique et le « core ».

Plusieurs protéines peuvent être individualisées chez le VIH :

- ⊗ une glycoprotéine de surface (bouton externe) SU : gp120 pour le VIH 1 et gp 110 pour le VIH 2

- ⊗ une glycoprotéine transmembranaire TM : gp41 pour le VIH1 et gp36 pour le VIH 2.
- ⊗ Trois protéines internes entourant l'acide ribonucléique. Ce sont :
 - ◆ MA (protéine de matrice) ou p17/18 ;
 - ◆ CA (capside) ou p24/25 protéine majeure du « core » ;
 - ◆ NC (protéine intimement liée à l'ARN) ou p13/15.
- ⊗ trois (3) enzymes : PR ou protéase, RT ou transcriptase inverse et IN ou intégrase.

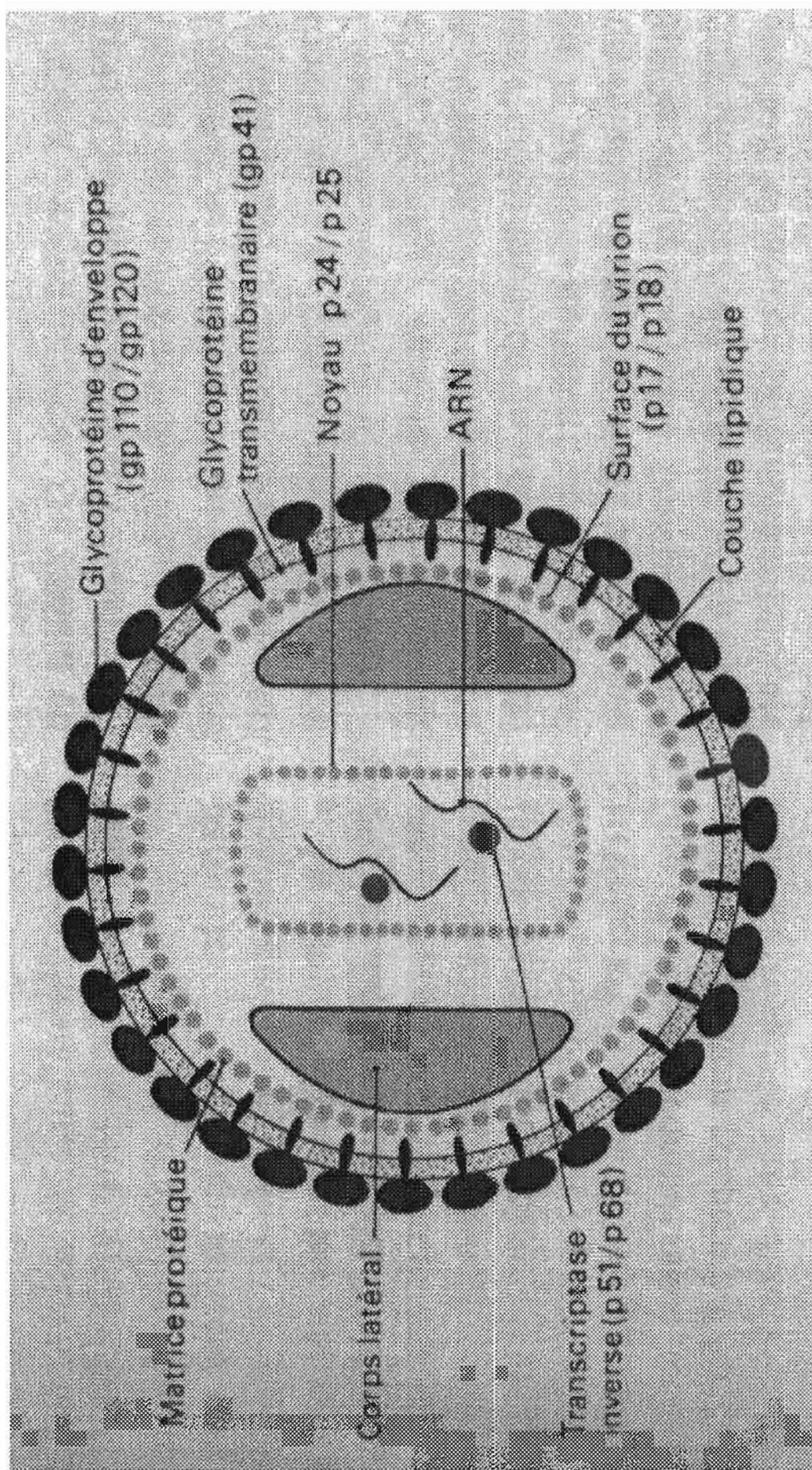


Figure 1 : Morphologie et structure antigénétique du VIH [37]

Outre la prévention, la prise en charge des personnes déjà atteintes s'est imposée. Cette prise en charge médicamenteuse consistait au traitement des maladies opportunistes. Des progrès sont actuellement réalisés dans ce domaine avec des protocoles de traitement précis.

L'avènement du premier médicament antirétroviral en 1987 a suscité des espoirs dans la prise en charge des patients atteints de l'infection à VIH. Cette prise en charge comporte deux volets :

- ⊗ le traitement des maladies opportunistes
- ⊗ le traitement antirétroviral

De nombreuses recherches sont menées dans le but de trouver des médicaments antirétroviraux et un vaccin.

Les recherches sur un éventuel vaccin rencontrent d'énormes difficultés dues à la variabilité génétique du virus.

En ce qui concerne les médicaments antirétroviraux, de nombreuses molécules sont mises au point et se regroupent actuellement en deux classes selon leurs sites d'action. nous avons :

- ⊗ les inhibiteurs de la transcriptase reverse
- ⊗ les inhibiteurs de la protéase

De la monothérapie qui voyait l'utilisation d'un seul antirétroviral, l'on est passé très vite à la bithérapie. Des avantages thérapeutiques ont conduit la communauté scientifique à retenir pour l'heure la trithérapie comme approche de traitement la mieux indiquée. Dans certains cas, cette approche a permis de ramener les charges virales plasmatiques à des niveaux indécélables [81]. Seulement aucun cas de patient déclaré guéri n'est connu de nos jours. Des résistances du virus aux antirétroviraux sont observées. Les effets secondaires des antirétroviraux rendent le traitement difficilement supportable. Il y a donc une nécessité de poursuivre les recherches.

Une nouvelle approche de traitement, la quadrithérapie, fait son expérience dans certains pays européens comme la France [100]. De nombreux travaux sont menés dans le domaine de la phytothérapie afin de trouver des molécules capables de venir à bout du virus. Des molécules bien qu'étant au stade d'expérimentation in-vitro suscitent déjà de grands espoirs. De nouveaux sites d'action font l'objet de

nombreuses études dans la perspective de la mise au point de nouveaux médicaments antirétroviraux.

De nombreux travaux ont été menés et d'autres sont en cours pour la recherche de meilleurs médicaments. Les différents résultats atteints sont dispersés à travers le monde. Des évaluations sur différents aspects de la lutte contre le VIH sont faits pendant des rencontres internationales.

Et pour apporter notre contribution à ces synthèses, nous nous proposons de faire le point des médicaments antirétroviraux et des molécules organiques antirétrovirales d'origine naturelle. Une synthèse des connaissances sur le VIH/SIDA sera faite dans la première partie. La seconde partie et la troisième partie présenteront respectivement les médicaments antirétroviraux et les molécules organiques antirétrovirales d'origine naturelle. Les perspectives dans la mise au point des médicaments antirétroviraux seront envisagés dans la quatrième partie.

II.2 Structure génétique du VIH [1, 2]

Le génome comporte plus de 9700 nucléotides.

II.2.1 Les gènes codant pour les protéines de structure

- ⊗ le gène GAG (Group Antigen) synthétise une polyprotéine précurseur, la gag polyprotéine 55 qui, clivée par une protéase virale donne les protéines de la nucléocapside p17/18, p24/25, p13/15.
- ⊗ le gène POL (polymérase) code pour les différents enzymes viraux :
 - ◆ la protéase (p10),
 - ◆ la transcriptase reverse sous deux formes : p64/67 et p51/53
 - ◆ l'endonucléase/intégrase (p34)
- ⊗ le gène ENV (enveloppe) code pour un précurseur glycosylé de 160 kd clivé dans le cytoplasme cellulaire en deux groupes :
 - ◆ les glycoprotéines de surface (gp120/110)
 - ◆ les glycoprotéines transmembranaires (gp41/36)

II.2.2 Les gènes régulateurs

Ce sont les gènes régulateurs de l'activité et de la virulence du virus vis-à-vis de l'hôte. Il s'agit des gènes *TAT*, *REV*, *NEF*, *VIF*, *VPR*, communs aux VIH 1 et 2, du gène *VPU* (spécifique au VIH 1), du gène *VPX* (pour VIH 2 et VIS)

- ⊗ Le gène *tat* (trans-activateur) augmente l'expression des gènes viraux en agissant < à distance > sur le promoteur *tar* contenu dans le LTR. C'est un amplificateur extraordinaire de réplication puisque les cellules qui la possèdent produisent 100 fois plus de gènes viraux que les cellules infectées mais dépourvues de gène *tat* fonctionnel. La synthèse de toutes les protéines virales, y compris la protéine *tat* elle-même est amplifiée.

Des expériences ont montré que le produit du gène *tat* du VIH-1 agit efficacement sur les LTR des VIH-1 et VIH-2 ; mais le produit du gène *tat* du VIH-2 n'est pas (ou peu) actif sur le LTR du VIH-1, d'où on parle d'une trans-activation croisée incomplète.

La LTR (long Terminal Repeat) est une même séquence répétitive de taille variable présente à chaque extrémité de l'ADN néoformé.

- ⊗ Le gène *rev* : exerce une fonction de régulation différentielle. Il code pour la protéine *rev* grâce à deux séquences nucléotidiques éloignées, chacune ayant un rôle distinct, l'une étant inhibitrice (CRS), l'autre levant cette inhibition (CAR).
- ⊗ Le gène *nef* : (negative regulatory factor) : responsable de la latence. Il agit sur le promoteur NRE, contenu dans le LTR, qui inhibe toute la transcription, y compris sa propre transcription.

On peut imaginer que la période silencieuse de l'infection est caractérisée, après une phase de latence total du provirus VIH (absence de toute synthèse d'ARN) par une phase de latence relative (synthèse d'ARN et de protéines régulatrices, incluant *nef*, mais absence de synthèse de protéines de structure).

- ⊗ Le gène *vif* (virion infectivity factor) : Facteur intervenant dans la réplication virale. La protéine *vif* augmente l'infectivité des virus. Les virus sans *vif* sont perturbés au niveau des dernières étapes de l'infection et infectent moins les cellules.

Le rôle des protéines codées par les gènes *vpr*, *vpu* et *vpx* n'est pas encore défini exactement.

II.2.3 Variabilité génétique des VIH

Il existe d'importantes différences entre le VIH-1 et le VIH-2. Ces différences apparaissent au niveau des protéines virales et au niveau génomique. Au niveau de chaque VIH, des différences entre les individus sont observées.

Ainsi entre les VIH-1 retrouvés chez les patients, une classification en trois groupes distincts, appelés M, N et O a été établie [11, 93]. Le groupe M (majoritaire) regroupe, jusqu'à présent, au moins 10 sous-types désignés de A à J.

Des phénomènes de recombinaison génétique chez des sujets co-infectés par des sous-types de VIH-1 distincts sont également à l'origine de nouveaux virus recombinants [86]. La fréquence des infections par ces virus recombinants ne fait qu'augmenter au fil des années avec l'extension de l'épidémie dans le monde. Cependant, en terme de biologie ou de clinique, il n'existe à présent aucune donnée convainquante sur des modifications liées aux sous-types ou aux recombinants entre sous-types des VIH-1 du groupe M.

Les VIH-1 du groupe O qui ont été identifiés au Cameroun et au Gabon sont beaucoup plus rares [12]. Il en est de même des infections par les VIH-1 du groupe N, également identifié au Cameroun.

Les VIH-2 sont également classés en sous-types génétiquement distincts [11]. C'est donc toute cette variabilité génétique qui expliquerait les difficultés de la mise au point d'un vaccin polyvalent et efficace et les résistances aux antirétroviraux.

II.3 Cycle de réplication du VIH [12]

Les principales étapes du cycle de réplication du VIH sont communes à tous les rétrovirus. Leur connaissance est essentielle pour la compréhension de la physiopathologie de l'infection à VIH, et, surtout, chacune de ces étapes constitue une cible potentielle pour une thérapeutique antirétrovirale. Il existe cinq étapes :

1^{ère} étape :

C'est l'adsorption et la pénétration du virus dans la cellule. Cette étape nécessite la reconnaissance par l'enveloppe virale (gp110/120) de molécules de surface cellulaire appelées récepteurs et co-récepteurs du VIH. Les récepteurs de haute affinité pour le VIH sont les molécules CD4. Les co-récepteurs (CXCR4 et CCR5) sont des molécules dont la fonction habituelle est de reconnaître des facteurs solubles connus sous le nom de chimiokines.

2^{ème} étape :

Elle comporte deux phases :

- ⊗ La synthèse d'ADN proviral résultant de la copie de l'ARN viral grâce à la transcriptase reverse (TR) au sein d'un complexe de préintégration ; lors de cette synthèse, des erreurs de copie à l'origine de la variabilité génétique du VIH sont effectuées par cette enzyme peu fiable.
- ⊗ L'intégration de l'ADN proviral au génome de la cellule hôte grâce à l'intégrase virale.

3^{ème} étape :

Cette étape voit la transcription du provirus en ARN génomique par l'ARN polymérase de la cellule hôte ; le taux de cette synthèse est contrôlé par les protéines de régulation codées par les gènes *tat* et *rev* ;

Cet ARN messager viral migre alors du noyau vers le cytoplasme et est transformé en différents ARN messagers codant pour les protéines *env* et pour les protéines de régulation *tat*, *rev* et *nef*.

4^{ème} étape :

C'est la synthèse des protéines virales à partir des ARN messagers.

5^{ème} étape :

C'est l'étape d'assemblage des polyprotéines et de l'encapsidation de l'ARN viral; cette dernière étape conduit à la maturation des protéines virales après clivage notamment par la protéase virale. Des virions bourgeonnent à la surface de la cellule avant d'être libérés dans le milieu extra-cellulaire, prêts à infecter une nouvelle cellule.

Les cellules cibles du VIH sont les lymphocytes T CD4 + auxiliaires (essentiellement), les monocytes-macrophages, les cellules dendritiques, les cellules de langherans et les cellules microgliales du cerveau. Ces cellules présentatrices d'antigène jouent probablement un rôle important de réservoir, de dissémination et d'entrée du virus dans l'organisme.

Dans d'autres cellules comme les cellules folliculaires dendritiques présentes dans les centres germinatifs des ganglions , les virus sont simplement emprisonnés sans un pouvoir de réplication possible [60, 82].

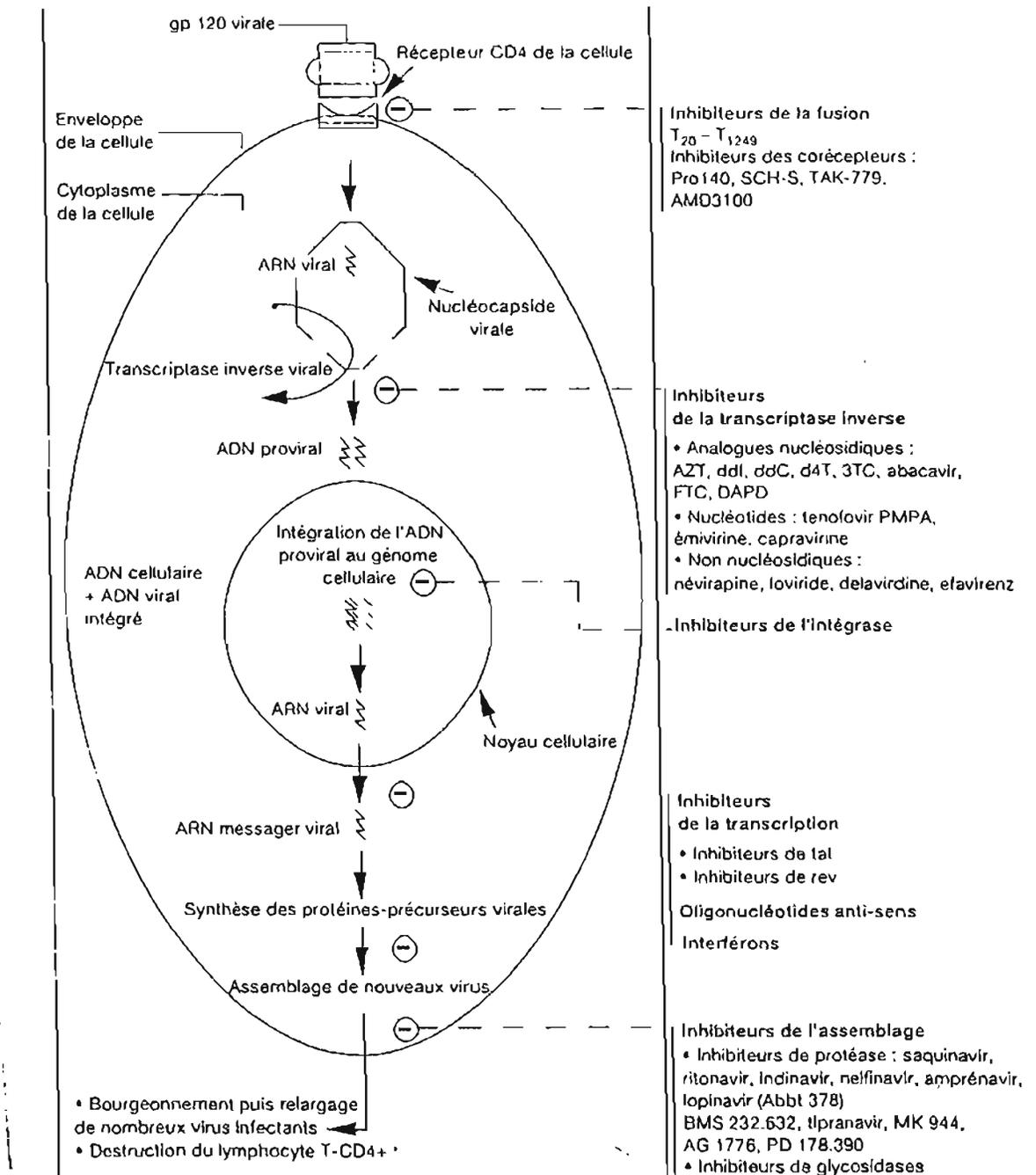


FIGURE 2: Cycle de réplication du VIH et sites d'action des antirétroviraux [51]

III. EPIDEMIOLOGIE

L'infection à VIH a atteint de nos jours, l'ensemble des pays du monde à des degrés variables. La transmission sexuelle est le mode le plus fréquent de dissémination du virus. La prévention s'appuie sur des campagnes de prévention qui prônent la modification de comportement individuel; le nombre de personnes contaminées est de 40 millions de personnes en fin 2001.

III.1 Modes de transmission [11]

III.1.1 Transmission sexuelle

C'est le mode le plus fréquent de dissémination du virus. Cette transmission peut s'effectuer lors des rapports hétérosexuels ou homosexuels avec une personne contaminée. Le contact orogénital pourrait être contaminant à un degré sans doute moindre. La transmission hétérosexuelle est prédominante en Afrique et le nombre de partenaires sexuels y joue un rôle important.

III.1.2 Transmission par voie sanguine

La contamination se fait au cours :

- ☒ des transfusions sanguines et des dérivés sanguins,
- ☒ des transplantations d'organes,
- ☒ des piqûres par du matériel souillé par le virus lors des prélèvements, des injections, de la toxicomanie par voie intraveineuse.

Les groupes à risque sont les polytransfusés, les toxicomanes, les transplantés d'organes et le personnel de santé.

III.1.3 Transmission materno-foetale

Le taux d'infection materno-foetale est estimé entre 20 et 30% en France et entre 30 et 40% en Afrique.

L'infection peut se faire :

- ☒ in utero : c'est la forme prédominante. Le VIH est présent dans les tissus foetaux dès la quinzième semaine de grossesse ;
- ☒ au moment de l'accouchement par le sang maternel ou les liquides vaginaux ;

☒ au cours de l'allaitement maternel ; le VIH passe dans le lait.

III.2 Données statistiques nationales [24]

Les premiers cas de SIDA ont été déclarés au Burkina Faso en 1986. De 10 cas en 1986, les chiffres sont passés à 18 144 à la date du 30 juin 2001. Ces chiffres ne représentent que le sommet de l'iceberg. La réalité est encore plus triste; L'ONUSIDA et l'OMS estimaient qu'à la fin de l'année 1997, 370 000 personnes vivaient avec le VIH au Burkina Faso. Le nombre de cas cumulés d'infection par le VIH était de 663 613. La séroprévalence globale était estimée à 7,17% et celle des tuberculeux à 35%.

Tableau 2 : Evolution du nombre de cas de SIDA notifiés au Burkina Faso de 1986 au 30 juin 2001 [24]

Année	Nombre de cas	Nombre de cas cumulés
1986	10	10
1987	21	31
1988	394	425
1989	351	776
1990	202	978
1991	835	1 813
1992	1 037	2 886
1993	836	3 722
1994	1 892	5 614
1995	1 684	7 298
1996	1 838	9 136
1997	2 216	11 352
1998	2 166	13 518
1999	2 031	15 549
2000	1 532	17 081
2001(1 ^{er} semestre)	1 063	18 144

Source : DMP/SPCNLS-IS

IV. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE L'INFECTION A VIH [1]

IV.1 Méthodes de diagnostic indirect

Ce sont les méthodes utilisées en routine. Elles recherchent des anticorps anti-VIH.

IV.1.1 Tests de dépistage

C'est la méthode immuno-enzymatique de type ELISA qui est la plus utilisée. Le principe repose sur la réalisation et la visualisation d'une réaction antigène-anticorps entre les anticorps sériques du sujet infecté et des antigènes viraux produits en laboratoire. Initialement les antigènes étaient des lysats de cellules infectées par le VIH ; actuellement on utilise des protéines virales recombinantes produites par les techniques de génie génétique sous une forme très purifiée, ou des peptides correspondant à des fragments de ces protéines et produits par synthèse chimique. Ce fait augmente beaucoup la spécificité des tests. Selon les antigènes utilisés et les particularités techniques de la réaction, on distingue des ELISA de 1^{re}, 2^e, 3^e génération.

Des tests dits rapides sont aussi disponibles et facilement réalisables. Si ces tests sont performants pour dépister les anticorps au cours de phase chronique de l'infection, de l'avis général, ils n'offrent cependant pas, le même niveau de sensibilité que les tests de 3^e et 4^e génération au cours de la primo-infection. Ils constituent un recours pour les situations de grande urgence.

Tous les tests de dépistage comportent le risque de résultats faussement positifs. Cette limite impose, en cas de positivité ou de discordance, le recours à des tests de confirmation.

IV.1.2 Test de confirmation

La technique de référence est le Western blot où les protéines virales sont séparées par électrophorèse avant d'être transférées sur une membrane de nitrocellulose. La présence d'anticorps contre une protéine donnée est révélée par une réaction immuno-enzymatique qui matérialise la position de la protéine sous la forme d'une bande colorée.

Un résultat est négatif quand aucune bande ne correspond à aucune protéine virale. Un sérum riche en anticorps anti-VIH-1, tel que ceux utilisés comme témoins

positifs, donne en revanche de nombreuses bandes : les principales correspondent aux glycoprotéines d'enveloppe (gp160, gp120, gp41), aux protéines de core codées par le gène *gag* (p55, p24, p17) et aux enzymes codées par le gène *pol* (p66, p51, p31).

Il faut se référer aux résultats donnés par le témoin positif avec la trousse diagnostique utilisée.

Les critères de positivité habituellement utilisés sont ceux définis par l'OMS et consistent en la réactivité vis-à-vis d'au moins deux glycoprotéines d'enveloppe, gp41, gp120, gp160.

L'interprétation spécifique du Western blot du VIH-2 suit des règles comparables, avec une positivité définie par la réactivité contre au moins une glycoprotéine d'enveloppe, une protéine codée par le gène *gag* et une autre codée par le gène *pol*.

IV.2 Méthodes de diagnostic direct

IV.2.1 La recherche de l'antigène p24

Les méthodes ELISA détectent essentiellement la protéine p24 du VIH-1. La positivité peut être confirmée par un test de neutralisation qui indique spécifiquement la détection de l'antigène et permet ainsi d'exclure un possible faux positif.

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

IV.2.2 Isolement du VIH en culture de cellules

La culture du VIH-1 en culture cellulaire est une méthode longue, coûteuse et nécessitant des laboratoires de haute sécurité. L'isolement viral se fait à partir de cellules mononucléées sanguines ou du plasma du sujet infecté grâce à l'adjonction de cellules mononucléées de donneurs sains qui servent de support pour la multiplication virale.

Une variante particulière est fondée sur la purification des cellules CD4+ du sujet infecté et leur activation avant coculture : cette approche permet de détecter le virus dans les lymphocytes CD4+ circulants au repos, présentés par certains auteurs comme les cellules réservoirs de l'infection VIH. Dans tous les cas, la multiplication

virale est détectée par l'apparition de l'antigène p24 et/ou d'une activité enzymatique de transcription reverse dans le milieu de culture.

Le VIH-2 est isolé par une procédure identique et détecté par son activité transcriptase reverse ; du fait des réactions croisées, il est souvent détecté par les techniques ELISA de mise en évidence de l'antigène p24 du VIH-1 ou par celles recherchant les antigènes du SIV.

IV.2.3 Détection des acides nucléiques viraux

L'amplification génique (PCR) permet de détecter l'ADN proviral intégré dans l'ADN cellulaire et , après une étape supplémentaire de transcription inverse, l'ARN génomique contenu dans les particules virales. Cette technique est intrinsèquement plus sensible que l'isolement viral mais aussi comporte des limitations techniques . Le risque de faux positifs est lié aux contaminations de l'ADN amplifié en cours de manipulation. Le risque de faux négatifs est lié aux variations génétiques du virus dans la région du génome qui a été choisie pour l'amplification. Il peut être dû aussi au faible nombre de copies d'acide nucléique viral dans l'échantillon testé ou à des inhibiteurs non spécifiques de la réaction qui n'ont pu être éliminés lors de la préparation de acide nucléique.

Une technique d'hybridation amplifiée sans amplification génique fondée sur l'utilisation de sondes ramifiées a une sensibilité qui serait proche, dans ses derniers développements, de celle de l'amplification génique. Elle a l'avantage d'être plus reproductible, moins sensible aux problèmes de contamination et de variabilité génétique mais a l'inconvénient d'utiliser un plus grand volume d'échantillon biologique.

IV.2.4 Quantification virale

C'est l'estimation du niveau de réplication du VIH dans l'organisme infecté. Les techniques de diagnostic direct peuvent être utilisés à ces fins et sont classées par ordre croissant de sensibilité de la façon suivante :

- ☒ détection de l'antigène p24
- ☒ quantification par culture de cellules
- ☒ quantification moléculaire

Hors mis la quantification moléculaire, les autres techniques de quantification portent sur le virus libre plasmatique (antigénémie p24, virémie plasmatique par culture, mesure de l'ARN viral) et/ou sur le virus intégré dans les cellules sanguines mononucléées (virémie cellulaire par culture, mesure de l'ADN proviral) [43, 102].

Ces paramètres n'ont pas la même signification biologique :

- ⊗ le virus plasmatique reflète essentiellement la multiplication du virus dans le tissu lymphoïde : il serait donc très révélateur de la multiplication active du virus dans l'organisme comme le seraient également les ARN messagers viraux intracellulaires
- ⊗ la quantification de l'ADN proviral dans les cellules mononucléées sanguines aurait une signification plus ambiguë du fait de sa présence à la fois dans les cellules infectées quiescentes et dans les cellules produisant de grandes quantités de virus.

Les virémies plasmatique et cellulaire détectent les virus ayant un pouvoir infectieux alors que l'amplification génique et l'hybridation amplifiée détectent le génome viral sous toutes les formes, y compris défectives ou impliquées dans une infection abortive.

L'apparition de trousse agrées de quantification moléculaire a permis utilisation à grande échelle pour le suivi des personnes infectées traitées [18, 29]. La cible essentielle est l'ARN viral plasmatique dont la mesure est connue sous le terme de charge virale. D'autres approches se mettent à la quantification des ARN messagers intracellulaires, de l'ARN viral dans particulier le tissu lymphoïde [44, 96], dans le but d'augmenter encore la pertinence des investigations menées sous traitement.

IV.3 Techniques de dépistage et de diagnostic BURKINA

Il est retenu au BURKINA que le diagnostic et le dépistage doivent répondre aux algorithmes retenus par le CNL-IST:

❖ Pour la sécurité transfusionnelle

Le seul test ELISA est recommandé pour sa rapidité

Hors mis la quantification moléculaire, les autres techniques de quantification portent sur le virus libre plasmatique (antigénémie p24, virémie plasmatique par culture, mesure de l'ARN viral) et/ou sur le virus intégré dans les cellules sanguines mononucléées (virémie cellulaire par culture, mesure de l'ADN proviral) [43, 102].

Ces paramètres n'ont pas la même signification biologique :

- ⊗ le virus plasmatique reflète essentiellement la multiplication du virus dans le tissu lymphoïde : il serait donc très révélateur de la multiplication active du virus dans l'organisme comme le seraient également les ARN messagers viraux intracellulaires
- ⊗ la quantification de l'ADN proviral dans les cellules mononucléées sanguines aurait une signification plus ambiguë du fait de sa présence à la fois dans les cellules infectées quiescentes et dans les cellules produisant de grandes quantités de virus.

Les virémies plasmatique et cellulaire détectent les virus ayant un pouvoir infectieux alors que l'amplification génique et l'hybridation amplifiée détectent le génome viral sous toutes les formes, y compris défectives ou impliquées dans une infection abortive.

L'apparition de trousse agréées de quantification moléculaire a permis leur utilisation à grande échelle pour le suivi des personnes infectées traitées et non traitées [18, 29]. La cible essentielle est l'ARN viral plasmatique dont la mesure est connue sous le terme de charge virale. D'autres approches se mettent en place pour la quantification des ARN messagers intracellulaires, de l'ARN viral dans les tissus, en particulier le tissu lymphoïde [44, 96], dans le but d'augmenter encore la sensibilité et la pertinence des investigations menées sous traitement.

IV.3 Techniques de dépistage et de diagnostic du VIH au BURKINA

Il est retenu au BURKINA que le diagnostic et le dépistage du VIH doivent répondre aux algorithmes retenus par le CNL-IST:

❖ Pour la sécurité transfusionnelle

Le seul test ELISA est recommandé pour sa très grande sensibilité ($\geq 99,9\%$) et sa rapidité

❖ Pour le diagnostic de l'infection et la sérosurveillance de l'épidémie

Deux qualités de test sont retenues

- Le premier test doit être très sensible ($\geq 99,9\%$)

Comme exemples nous avons l'ELISA (Murex HIV 1.2.0; Vironostika HIV 1 et 2; Genscreen HIV 1 et 2) et les tests rapides (Détermine HIV 1/HIV 2; Capillus HIV 1/HIV 2; Swift HIV 1 et 2)

- Le deuxième test doit être très spécifique ($\geq 98,5\%$) et discriminant (VIH 1, groupe 0, VIH 2); il se fait lorsque le premier test se révèle positif.

Comme exemples nous avons l'ELISA (Ice HIV 1, Ice HIV 2, Murex HIV 1, Murex HIV 2) et les tests rapides (ImmunoComb II Bi-Spot HIV 1/HIV 2 et le génie II HIV 1/HIV 2)

V. HISTOIRE NATURELLE DE L'INFECTION PAR LE VIH [3, 37]

V.1 La phase aiguë de primo-infection

La séroconversion intervient dans 90% des cas dans les quinze jours à trois (3) mois suivant la contamination, quel qu'en soit le mode. La primo-infection, habituellement silencieuse, réalise dans 20 à 40% un syndrome mononucléosique associant adénopathies disséminées, fièvre, courbatures, douleurs musculaires, arthralgies, éruption cutanée de type morbilliforme ou plus rarement urticaire, dysphagie douloureuse. Des candidoses muqueuses aiguës et des ulcérations buccales ont également été décrites dans cette phase. De façon plus exceptionnelle des manifestations neurologiques, telles que méningite aiguë lymphocytaire, paralysie faciale, myélopathie, neuropathie périphérique voire encéphalite ont été décrites. Quelle que soit leur gravité, ces manifestations vont disparaître spontanément en quelques semaines à un mois.

Biologiquement, on observe une inversion de la formule leucocytaire, un syndrome mononucléosique, une augmentation des transaminases dans 50% des cas.

L'antigène p24 peut-être détecté dans le plasma et le LCR.

La primo-infection est suivie de l'apparition progressive des anticorps spécifiques.

V.2 La phase d'infection chronique asymptomatique

Suivant la phase de primo-invasion, s'installe une phase cliniquement latente d'infection chronique mais biologiquement active.

La réplication virale est constante, en particulier dans les organes lymphoïdes, même à un stade très précoce de l'infection ; la perte moyenne de lymphocytes CD4/mm³ est de 50 cellules par an (valeur normale >500/mm³). Certains sujets séropositifs ont une évolution plus lente.

Selon les individus, chez l'adulte, la phase symptomatique peut survenir dans un délai supérieur à deux ans avec une médiane estimée à 10 ans.

Toutefois on peut noter une lymphadénopathie chronique généralisée chez 20 à 50% des individus. Ce sont des adénopathies d'au moins un centimètre de diamètre dans deux aires ganglionnaires extra inguinales non contiguës et symétriques (région cervicale, axillaire, sous maxillaire ou occipitale) évoluant depuis plus de trois (3) mois.

V.3 L'Immunodépression mineure.

Elle apparaît en général après trois ans d'évolution de l'infection.

Cette phase est marquée par des infections à germes pathogènes « agressifs », l'apparition des lymphomes malins, et le sarcome de KAPOSI. L'immunodéficience est mineure et les infections surviennent au moindre fléchissement des défenses immunitaires.

V.4 L'Immunodépression majeure

La durée médiane d'incubation est de dix (10) ans et elle est généralement plus courte en Afrique. Elle peut apparaître d'emblée sans passage clinique à l'immunodépression mineure.

Ce stade est marqué par les infections opportunistes dues à des agents de moins en moins pathogènes en rapport avec un déficit immunitaire important.

V.5 Phase SIDA

V.5.1 Définitions du SIDA [14, 15]

La définition du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) a fait l'objet de nombreuses confusions. Ainsi, la première définition proposée en 1982 a été révisée successivement en 1985, 1987 et 1993. En Afrique c'est la définition proposée en

1986 à la conférence de Bangui (République Centrafricaine), basée sur des critères cliniques, qui est retenue (cf tableau 3). Si cette définition est parfaitement adaptée à la surveillance épidémiologique, son intérêt pour les cliniciens est moindre. Une classification en stades cliniques a alors été élaborée. Elle permet d'établir un pronostic de l'infection et un meilleur suivi clinique et thérapeutique des patients.

Tableau 3 : Définition du SIDA de l'adulte africain 1986 [88]

Critères majeurs
<ul style="list-style-type: none">• amaigrissement >10%• diarrhée > 1 mois• fièvre > 1 mois (continue ou intermittente)
Critères mineurs
<ul style="list-style-type: none">• toux > 1 mois• dermatite prurigineuse généralisée• zona récidivant• candidose oropharyngée• herpès virose chronique• lymphadénopathie généralisée
Critères d'exclusion
<ul style="list-style-type: none">• cancer• malnutrition sévère• autres étiologies
Le diagnostic du SIDA est retenu par la présence :
<ul style="list-style-type: none">• d'au moins 2 critères majeurs et d'au moins un critère mineur ;• de même que la présence d'un sarcome de KAPOSÍ agressif• ou d'une méningite à cryptocoque prouvée.

V.5.2 Manifestations cliniques du SIDA [37, 49, 88]

Les manifestations cliniques du SIDA sont ubiquitaires.

a) Signes constitutionnels

- ☒ une diarrhée chronique d'une durée supérieure à un mois. Volontier intermittante et récidivante, elle est présente chez 40 à 91% des malades.
- ☒ Une fièvre au long cours d'une durée d'évolution supérieure à un mois sans caractère particulier dans 66 à 100% des cas.
- ☒ Un amaigrissement supérieur à 10% du poids corporel dans 70 à 100% des cas.

Ces trois (3) signes sont souvent accompagnés d'anorexie et d'asthénie en Afrique.

b) Manifestations cutanéomuqueuses

Elles sont représentées par :

- ⊗ le prurigo dans 20% des cas. C'est la dermatose la plus fréquente au cours du SIDA ;
- ⊗ les modifications des cheveux : alopecie diffuse, cheveux laineux, défrisés ;
- ⊗ les allergies surtout médicamenteuses ;
- ⊗ les mycoses cutané-muqueuses : candidose orale, cryptococcose cutanée, histoplasmosse cutanée ;
- ⊗ les viroses cutanées et muqueuses : herpès chronique, zona, leucoplasie velue, Molluscum contagiosum ;
- ⊗ les infections staphylococciques et streptococciques (folliculite, impétigo,...) ;
- ⊗ les MST : syphilis, ulcérations génitales ;
- ⊗ le sarcome de KAPOSÍ cutané.

c) Manifestations tumorales

Les lymphomes malins et sarcome de KAPOSÍ cutané ou viscéral.

d) Manifestations digestives

- ⊗ la candidose oesophagienne et orale ;
- ⊗ la diarrhée chronique liée au VIH ou aux infections opportunistes ;
- ⊗ le sarcome de KAPOSÍ digestif.

e) Manifestations pulmonaires

Inaugurales dans 50% des cas de SIDA, elles sont en rapport avec les atteintes opportunistes et non opportunistes et les atteintes tumorales. Ce sont :

- ⊗ les pneumopathies à *Pneumocystis carinii* dans 70 à 80 des cas ;
- ⊗ les mycobactérioses dont la tuberculose ;
- ⊗ les pneumopathies bactériennes dues au pneumocoque et à *Haemophilus influenzae* ;
- ⊗ les atteintes virales surtout par le CMV responsable de pneumopathie interstitielle ;

- ⊗ les atteintes parasitaires ou fongiques : toxoplasmose, candidose, cryptosporidiose, leishmaniose ;
- ⊗ les atteintes tumorales : sarcome de KAPOSÍ.

f) Manifestations neurologiques

Elles sont dominées par :

- ⊗ la toxoplasmose cérébrale ;
- ⊗ les méningites à cryptocoque, à mycobactéries et à listeria ;
- ⊗ les encéphalites à CMV ou à VIH ;
- ⊗ les myélopathies ;
- ⊗ et les neuropathies périphériques.

g) Manifestations systémiques

- ⊗ les septicémies à salmonelles mineures ;
- ⊗ la tuberculose disséminée et autres mycobactérioses ;
- ⊗ la leishmaniose viscérale ;
- ⊗ l'histoplasmosse, et la coccidioïdomycose ;
- ⊗ plus rarement les fongémies à candida.

h) Manifestations cardio-vasculaires

Ce sont les myocardites, les myopéricardites, les myocardiopathies dilatées, les péricardites liquidiennes et les atteintes vasculaires.

Les autres organes peuvent être atteints : l'os, le rein, l'œil, les ganglions, les organes hématopoïtiques, les manifestations auto-vasculaires etc.

VI. CLASSIFICATION DE L'INFECTION PAR LE VIH

VI.1 Classification de l'OMS (Tableau 4) [37]

Cette classification répartit les patients en quatre stades cliniques de gravité croissante du stade I au stade IV. Elle permet d'établir un pronostic du patient.

Toutefois, il existe des difficultés à classer tous les patients dans ces stades, d'où une classification clinique et biologique proposée par l'OMS en 1990.

Tableau 4: Classification des manifestations de l'infection par le VIH en stades cliniques OMS (1990) [37]

<p><u>Stade clinique 1</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Patient asymptomatique • Adénopathies persistantes généralisées • Degré d'activité 1 : activité normale
<p><u>Stade clinique 2</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Perte de poids <10% du poids corporel • Zona (au cours des 5 années précédentes) • Manifestations cutanéomuqueuses mineures (dermite séborrhéique, prurigo, onyxis mycosique, ulcérations buccales récidivantes, chéilite angulaire) • Infections récidivantes des voies aériennes supérieures • Et/ou degré d'activité 2 : patient symptomatique, activité normale
<p><u>Stade clinique 3</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Perte de poids >10% du poids corporel • Diarrhée inexplicite >1 mois • Fièvre prolongée >1 mois • Candidose orale • Leucoplasie chevelue buccale • Tuberculose pulmonaire dans l'année précédente • Infection bactérienne sévère • Et/ou degré d'activité 3: patient alité au moins 50% du temps au cours du mois précédent
<p><u>Stade clinique 4</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Syndrome cachectisant dû au VIH • Pneumocystose pulmonaire • Toxoplasmose cérébrale • Cryptosporidiose avec diarrhée >1 mois • Cryptococcose extra-pulmonaire • Cytomégalovirose autre que hépatique, splénique ou ganglionnaire • Herpès vireux cutanéomuqueux >1 mois ou viscéral • Leuco-encéphalite multifocale progressive • Mycose endémique généralisée (histoplasmosse, coccidioïdomycose) • Candidose oesophagienne, trachéale, bronchique ou pulmonaire • Mycobactériose atypique disséminée • Septicémie à salmonelles mineures • Tuberculose extra-pulmonaire • Lymphome malin • Sarcome de KAPOSI • Encéphalopathie à VIH • Et/ou degré d'activité 4 : patient alité plus de 50% du temps au cours du mois précédent (diagnostics certains ou présomptifs)

VI.2 Classification du CDC 1993 (Tableau 5) [66]

Cette classification répartit les patients en trois (3) catégories cliniques (A, B et C). Selon les critères biologiques (numération des CD4), trois stades sont retenus.

Tableau 5 : Classification du SIDA du CDC(1993) [66]

Lymphocytes CD4+/mm ³ (%)	A	B	C
≥500 (29)	A1	B1	C1
200-500 (14-28)	A2	B2	C2
<200 (14)	A3	B3	C3

Catégories cliniques

☒ Catégorie A

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

☒ Catégorie B

- ◆ Candidose oropharyngée
- ◆ Candidose vaginale persistante ou récidivante
- ◆ Leucoplasie chevelue orale
- ◆ Zona récurrent ou envahissant plus d'un dermatome
- ◆ Dysplasie du col, carcinome in situ
- ◆ Salpingite
- ◆ Angiomatose bacillaire
- ◆ Listériose
- ◆ Neuropathie périphérique
- ◆ Purpura thrombopénique idiopathique
- ◆ Syndrome constitutionnel : fièvre (>38,5°C) ou diarrhée sans germe (>1mois)

☒ Catégorie C

- ◆ Candidose bronchique, trachéale ou pulmonaire
- ◆ Candidose oesophagienne
- ◆ Coccidioïdomycose disséminé ou extrapulmonaire
- ◆ Histoplasmosse disséminée ou extrapulmonaire
- ◆ Cryptosporidiose intestinale (>1mois)
- ◆ Isosporidiose intestinale chronique
- ◆ Pneumonie à *Pneumocystis carinii*
- ◆ Toxoplasmose cérébrale
- ◆ Infection à CMV

- ◆ Infection herpétique avec ulcères chroniques (>1mois) ou bronchique ou oesophagienne ou pulmonaire
- ◆ Infection à *Mycobacterium avium* ou *kansasii* disséminée ou extrapulmonaire
- ◆ Infection à *Mycobacterium tuberculosis*, quelque soit le site
- ◆ Infection à mycobactérie, identifiée ou non, disséminée ou extrapulmonaire
- ◆ Pneumopathie bactérienne récurrente
- ◆ Septicémie à salmonelle non typhi récidivante
- ◆ Encéphalopathie liée au VIH
- ◆ Leucoencéphalite multifocale progressive
- ◆ Cancer invasif du col
- ◆ Sarcome de Kaposi
- ◆ Lymphome de Burkitt
- ◆ Lymphome immunoblastique
- ◆ Lymphome cérébral primitif
- ◆ Syndrome cachexique lié au VIH

**DEUXIEME PARTIE :
LES MEDICAMENTS ANTIRETROVIRAUX**

I. INTRODUCTION

Le traitement des personnes atteintes du VIH/SIDA est de nos jours conduit sur deux volets :

- ⊗ le traitement des maladies opportunistes afin de combattre les maladies survenant chez le patient suite à son immunodépression ;
- ⊗ le traitement antirétroviral qui a pour but de combattre l'agent pathogène du SIDA

Ce traitement antirétroviral est principal dans la prise en charge du VIH/SIDA. Des médicaments antirétroviraux sont utilisés à cet effet. La première molécule fut commercialisée en 1987 au Etats Unis. Il s'agit de la zidovudine (ou AZT). Les recherches se sont poursuivies jusqu'à nos jours où un nombre d'antirétroviraux (ARV) sont utilisés à travers le monde entier. Ces médicaments sont utilisés selon diverses combinaisons mais c'est la trithérapie qui est préconisée par l'OMS. L'utilisation de ces ARV réduit la charge virale plasmatique et le taux des lymphocytes CD4 s'améliore. La résultante de ces deux effets conduit à l'amélioration de la clinique du patient traité : les symptômes liés aux VIH disparaissent, la survenue des maladies opportunistes est de moins en moins fréquente et la qualité de la vie est améliorée. Mais pour atteindre ces résultats, il faut une bonne connaissance des ARV. C'est pour cela que nous feront la synthèse de la recherche sur ces ARV depuis l'avènement du VIH/SIDA dans cette partie de notre travail.

Pour chaque monographie, nous traiterons de son mécanisme d'action, de son devenir dans l'organisme, de ses principaux effets secondaires et des interactions médicamenteuses majeures. Les conditions d'utilisation de ces ARV et une présentation succincte du cas des ARV au Burkina seront faites.

II. CLASSIFICATION DES MEDICAMENTS ANTIRETROVIRAUX [51,81]

Les ARV actuellement disponibles résultent tous des travaux de synthèse chimique et sont classés selon leur site d'action. Ces sites d'action sont deux enzymes (la transcriptase reverse et la protéase) nécessaires à la réplication virale.

- ⊗ Les inhibiteurs de la transcriptase reverse ; l'enzyme permet la synthèse d'ADN complémentaire à partir de l'ARN viral et précédant son intégration dans le génome de la cellule hôte ;
- ⊗ Les inhibiteurs de la protéase ; l'enzyme est nécessaire au clivage des précurseurs polypeptidiques viraux pour la production des protéines virales. Les inhibiteurs de la protéase ou antiprotéases conduisent à la production de virions immatures non infectieux et donc à l'interruption du cycle viral.

Tableau 6 : Récapitulatif des antirétroviraux

Action	Type	DCI	Spécialité
Inhibiteur de La transcriptase reverse	Analogue Nucléosidique	Zidovudine (AZT)	RETROVIR®
		Didanosine (DDI)	VIDEX®
		Zalcitabine (DDC)	HIVID®
		Stavudine (D4T)	ZERIT®
		Lamivudine (3TC)	EPIVIR®
		Abacavir	ZIAGEN®
		Adefovir	PREVEON®
		Abacavir +Lamivudine + Zidovudine	TRIZIVIR®
		Zidovudine+Lamivudine	COMBIVIR®
	Analogue non nucléosidique	Nevirapine	VIRAMUNE®
Efavirenz		SUSTIVA® Ou STOCRIN®	
Delavirdine		RESCRIPTOR®	
Inhibiteur de la Protéase	Antiprotéase	Ritonavir	NORVIR®
		Indinavir	CRIVAN®
		Saquinavir	INVIRASE® FORTOVASE®
		Nelfinavir	VIRACEPT®
		Amprenavir	AGENERASE®
		Lopinavir + Ritonavir (ABT 378)	ALUVIRAN® Ou KALETRA®

Légende :

DCI : Dénomination Commune Internationale

III. MONOGRAPHIES DES ARV

III.1 Les inhibiteurs de la transcriptase reverse

Ces molécules interviennent dans la cellule pour inhiber la transcriptase reverse (enzyme virale), et empêcher ainsi la transcription de l'ARN du virus en ADN viral qui parasite l'ADN de la cellule hôte. Ces produits ont été les premiers utilisés dans la lutte contre la multiplication du virus dans l'organisme.

III.1.1 Les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase reverse

a) Zidovudine (ZDV ou AZT) : RETROVIR®

Pharmacodynamie

La zidovudine est un analogue de la thymidine. Elle subit une phosphorylation successive en mono, di et triphosphate aussi bien dans les cellules saines que dans les cellules infectées. La forme triphosphatée est inhibitrice de la transcriptase reverse et son incorporation dans la chaîne d'ADN proviral empêche l'élongation [103].

Sur les souches sauvages, ses IC₅₀ et IC₉₀ sont respectivement de 0,003-0,013g/ml et de 0,03-0,3g/ml. Son activité est dirigée contre les cellules activées.

Pharmacocinétique

L'absorption digestive de la zidovudine est bonne (60-70%) et la prise alimentaire ne la modifie pas significativement. Sa fixation aux protéines plasmatiques est faible et ne laisse pas prévoir d'interactions médicamenteuses par déplacement du site de fixation. La zidovudine subit une glucurono-conjugaison dans le foie et son élimination est essentiellement rénale (90% de la dose ingérée). Sa diffusion intra-cérébrale est de l'ordre de 60% des concentrations plasmatiques. La zidovudine traverse le placenta et se retrouve dans le liquide amniotique. Elle est aussi détectable dans le lait et le sperme [103].

La toxicité principale de la zidovudine est hématologique : anémie et neutropénie [51].

Principaux effets secondaires :

- ⊗ myopathie cliniquement muette, se manifestant parfois sous-forme de myalgie d'effort, d'une faiblesse inhabituelle et/ou d'une fonte musculaire progressive prédominante à la racine des membres.

- ⊗ nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales
- ⊗ hépatomégalie, élévation des transaminases,
- ⊗ anémie, neutropénie et leucopénie ; d'où sa contre-indication pour les patients ayant un taux d'hémoglobine inférieur à 4,65 mmol/L [96]
- ⊗ hyperpigmentation de la peau et surtout des ongles chez les patients à peau foncée.

Interactions médicamenteuses

Des médicaments qui sont métabolisés par la glucuroconjugaison peuvent par inhibition compétitive modifier le métabolisme de la zidovudine ; il s'agit entre autres de l'aspirine, la codéine, la morphine, l'indométacine, la cimétidine, la phénytoïne, le chloramphénicol, l'éthinylestradiol.

La ganciclovir (CYMEVAN®) ne peut pas s'associer à la zidovudine car il y aura une addition des effets secondaires semblables.

Un effet additif ou synergique est observé lors de l'association de la zidovudine avec les autres ARV à l'exception de la stavudine (ZERIT®) avec laquelle existe une compétition pour la phosphorylation intra-cellulaire [51].

NB : la zidovudine est associée à la lamivudine dans la spécialité nommée COMBIVIR (AZT :300mg-3TC :150mg). La zidovudine est utilisée en monothérapie ou en association dans le cadre de la prévention de la transmission mère-enfant.

b) **Didanosine (DDI) : VIDEX®**

Pharmacodynamie

C'est un didéoxynucléoside très proche de la didéoxyadénosine (ddA). C'est son métabolite, le triphosphate de ddA (ddATP) qui est actif dans le cytoplasme des cellules.

La didanosine est active sur les cellules activées et les macrophages ;

Son $CI_{50} = 1-10 \mu M$ [51]. Lors de la réplication des acides nucléiques viraux, l'incorporation de 2',3'-didéoxynucléoside empêche l'élongation de la chaîne et, de cette façon, inhibe la réplication virale. Aussi, la ddATP inhibe la transcriptase reverse du VIH par compétition avec la dATP pour la fixation sur le site actif de l'enzyme, empêchant la synthèse de l'ADN proviral [103].

Pharmacocinétique

La didanosine est rapidement dégradée à un pH acide. Les formes orales contiennent donc un agent neutralisant dans le but d'augmenter le pH du liquide gastrique.

L'administration de la didanosine au cours d'un repas diminue de façon significative sa biodisponibilité. Il faut donc l'administrer en dehors des repas, 30mn avant ou 2h après les repas.

La didanosine se retrouve dans le LCR à une concentration correspondant à 21% de celle plasmatique. Après son administration intraveineuse, la clairance rénale de la didanosine représente 50% de la clairance totale (800 ml/mn). Cela indique que la didanosine est excrétée par au moins deux voies dont l'une est la voie rénale [103].

Principaux effets secondaires

- ⊗ Neuropathie périphérique : paresthésie, crampes, faiblesse et douleurs des membres inférieurs
- ⊗ Pancréatite dont on apprécie biologiquement la gravité par le dosage de l'amylasémie ou de la lipasémie plus spécifique
- ⊗ Fréquents inconforts digestifs : xérostomie, ballonnement, crampes abdominales, diarrhée

c) Zalcitabine (ddc) : HIVID®

Pharmacodynamie

La zalcitabine, un didéoxycytidine, est transformé en métabolite actif (la didéoxycytidine-5'-triphosphate (ddCTP)) par action d'enzymes cellulaires. Elle est active à la fois sur les lymphocytes et sur les macrophages infectés par le VIH. Sa $CI_{50} = 0,002$ g/ml [51].

Le métabolite ddCTP agit comme substrat compétitif de la déoxycytidine-5'-triphosphate au niveau de la transcriptase reverse du VIH. L'inhibition de la réplication du VIH est obtenue par compétition pour l'utilisation du substrat naturel et par son incorporation dans l'ADN viral. L'absence de groupe 3'-OH dans l'analogue nucléosidique incorporé empêche la formation d'une liaison phosphodiester 3'-5' essentielle pour l'élongation de la chaîne d'ADN, ce qui entraîne l'arrêt de la réplication de l'ADN viral [103].

Pharmacocinétique

La zalcitabine subit une bonne absorption après l'administration orale et sa biodisponibilité est de 80%. Cette biodisponibilité n'est pas influencée par la prise simultanée des aliments. Cela permet donc une administration en dehors ou pendant les repas. La pénétration intra-cérébrale est modeste (20% de sa concentration plasmatique). La zalcitabine est faiblement liée aux protéines plasmatiques et n'est pas soumise à un métabolisme hépatique significatif ; ce fait limite ses interactions avec d'autres médicaments. La principale voie d'élimination est le rein (70%) [103].

Principaux effets secondaires

- ⊗ Neuropathies périphériques (engourdissement, dysesthésie avec sensation de brûlures au niveau des extrémités),
- ⊗ Pancréatites aiguës et troubles de la fonction hépatique,
- ⊗ Atteintes d'organes de sens : anomalie de vision, surdité, pertes du goût, acouphènes.

Interactions médicamenteuses

La zalcitabine est un médicament à utiliser avec grande prudence car il y a association des neurotoxicités avec: dapsonne, isoniazide, métronidazole, ribavirine, phénytoïne, vincristine, didanosine, stavudine [51].

NB : les contraintes imposées par les trois prises quotidiennes et l'incidence élevée des neuropathies périphériques limitent la large utilisation de la zalcitabine. Son activité antirétrovirale serait modeste par rapport aux autres analogues nucléotidiques.

d) Stavudine (d4t) : ZERIT®

Pharmacologie

C'est un analogue de la thymidine. La stavudine subit une phosphorylation intracellulaire et le métabolite (stavudine triphosphate) devient actif. Il inhibe la transcriptase reverse du VIH par compétition avec le substrat naturel, la thymidine triphosphate. Elle inhibe également la synthèse de l'ADN viral en induisant une terminaison de la chaîne d'ADN.

Sa CI_{50} = 0,009-4,1M selon les souches de VIH [51].

Pharmacocinétique

Sa biodisponibilité supérieure à 80% est non soumise à l'acidité gastrique et compatible avec les prises d'aliments. Son $T_{1/2}$ intracellulaire est de 3-4h autorisant

des administrations biquotidiennes. Une nouvelle formulation à libération prolongée est en cours de développement. La pénétration dans le LCR est de l'ordre de 40% avec une très grande variabilité interindividuelle [51].

L'élimination se fait à 40% sous forme inchangée dans les urines. L'adaptation de la posologie en cas d'insuffisance rénale est nécessaire [51].

Principaux effets secondaires

- ☒ Neurotoxicité périphérique
- ☒ Pancréatites aiguës
- ☒ élévation modérée des transaminases assez fréquente mais les hépatites sévères sont exceptionnelles.

Interaction médicamenteuse

Une synergie d'activité est obtenue en associant la stavudine avec d'autres ARV sauf avec la zidovudine où il y a une compétition au niveau de la phosphorylation intracellulaire.

e) Lamivudine (3TC) : EPIVIR®

Pharmacodynamie

La lamivudine est un analogue nucléosidique de synthèse, énantiomère négatif de la 2'déoxy 3'thiacytidine. Elle est métabolisée en lamivudine 5'-triphosphate qui agit principalement par arrêt de l'élongation de la chaîne d'ADN au niveau de la transcriptase reverse du VIH. [96]

Elle est également active sur les virus résistant à la zidovudine et sur le virus de l'hépatite B. Dans cette dernière indication, elle a obtenu une autorisation de mise sur le marché sous le nom commercial de ZEFFIX® [51].

Pharmacocinétique

La lamivudine subit une bonne absorption intestinale et sa biodisponibilité est de 80-85% chez l'adulte et de 65% chez l'enfant. Cette biodisponibilité est très peu influencée par les prises d'aliments. La pénétration dans le LCR est faible (10%).

Son élimination se fait sous forme inchangée par la voie rénale. La lamivudine est peu toxique sur les lignées hématopoïétiques.

Principaux effets secondaires

- ☒ Nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée,

- ⊗ asthénie, élévation des transaminases peu fréquente et peu sévère,
- ⊗ neuropathies périphériques.

Interactions médicamenteuses

La lamivudine forme une association synergique avec la zidovudine, la stavudine et une association additive avec la zalcitabine et la didanosine.

NB : l'utilisation de la lamivudine dans le cadre des multithérapies est rendue plus aisée par la présentation en association avec la zidovudine (COMBIVIR®) et en association avec la zidovudine et l'abacavir (TRIZIVIR®).

f) Abacavir :ZIAGEN®

Pharmacodynamie

C'est un composé carbocyclique que subit une triphosphorylation intracellulaire conduisant à un analogue de la guanine. Son mécanisme d'action est lié à une inhibition enzymatique par blocage de l'élongation de la chaîne d'ADN au niveau de la transcriptase reverse et par conséquent une interruption du cycle de réplication viral [103].

L'abacavir est actif sur les VIH-1 et VIH-2 et sur des souches VIH-1 ayant une sensibilité réduite à la zidovudine, la lamivudine, la zalcitabine, la didanosine ou la névirapine [103].

Pharmacocinétique

L'abacavir est rapidement absorbée par le tractus gastro-intestinal et sa biodisponibilité est de 83%. Elle peut s'administrer pendant ou en dehors des repas. Elle traverse la barrière hémato-encéphalique et se trouve dans le LCR à une concentration de 30-40% de celle plasmatique. Le $T_{1/2}$ intracellulaire est de 3,3h ; d'où son administration biquotidien. L'abacavir se lie faiblement aux protéines plasmatiques et son métabolisme se fait essentiellement dans le foie. Son élimination est urinaire à 83% [103].

Effets secondaires :

- ⊗ Réactions d'hypersensibilités : fièvre, éruption cutanée, signes digestifs, signes généraux à type de sensation de malaise et d'asthénie intense [51].

- ⊗ Possible manifestation respiratoire (dyspnée, toux, pharyngite) et d'exceptionnels signes de bronchospasme [51].

La survenue de ces signes d'hypersensibilité impose l'arrêt définitif de l'abacavir.

Interaction médicamenteuse

Une activité synergique est obtenue avec la zidovudine, la névirapine, la didanosine.

Un effet additif est obtenu avec la stavudine et la lamivudine [51].

g) Adéfovir : PREVERON®

L'adéfovir dipivoxil est une prodrogue de l'adéfovir. Son avantage potentiel est qu'il ne subit pas la première phosphorylation intracellulaire. Il est également actif sur certains virus comme l'herpès simplex virus, le cytomégalovirus et le virus de l'hépatite B. Sa biodisponibilité est de 40% et peu influencée par l'alimentation. Le $T_{1/2}$ intracellulaire est de 30h et l'élimination est rénale [51].

La toxicité fréquente est l'atteinte tubulaire proximale du rein. Cette toxicité a considérablement compromis le développement ultérieur de la molécule et conduit à l'interruption de son utilisation dans le cadre de l'infection à VIH. Un autre dérivé, la ténofovir dont la spécialité est le VIREAD® vient d'être mis sur le marché. C'est sans doute le premier représentant des nucléotides antirétroviraux sur le marché.

h) Zidovudine + lamivudine : COMBIVIR®

C'est une spécialité associant deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase reverse :

Zidovudine 300mg

lamivudine 150mg.

Cette formulation réduit le nombre de médicament à prendre. L'administration est orale et biquotidienne [103].

i) Abacavir, Lamivudine, Zidovudine TRIZIVIR®

C'est une association de trois inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase reverse :

- ⊗ Abacavir : 300mg,

- ⊗ lamivudine : 150mg,

☒ zidovudine : 300mg.

Un effet synergique est obtenu par l'association lamivudine-zidovudine et un effet additif avec l'association abacavir-lamivudine. L'administration du médicament peut se faire en dehors ou pendant le repas [104].

Tableau 7 : Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase reverse

DCI et nom de spécialité	Présentation	Posologie (adulte)	Effets indésirables
Zidovudine(ZDV ou AZT) (RETROVIR)	Cp :100,250,300mg A :200 mg S : 10mg/ml (200ml)	300 mg 2x/j ou 600mg en une prise/j	Céphalées, nausées, malaises, anémies, neutropénie, myopathie
Didanosine(ddi) (VIDEX)	Cp :25,50,100mg P :2g et 4g (10mg/ml)	>60kg 200 mg 2x/j <60 kg 125 mg 2x /j	Polynévrite, pancréatite, bilan hépatique anormal
Zalcitabine(ddc)(HIVID)	Cp :0,375mg ; 0,750mg S: 30ml (0,1mg/ml)	>40kg 0,750 mg x 3/j <40kg 0,375kg x 3/j	Polynévrite, pancréatite, stomatite, ulcérations buccales
Lamivudine(3TC) (EPIVIR)	Cp :150 mg S :10mg/ml (240ml)	150 mg x 2/j	Bien tolérée, pancréatite chez les enfants, neutropénie, anémie(si administrée avec la AZT)
Abacavir (ZIAGEN)	Cp 300 mg	300 mg x 2/j ou 600 mg x 1/j	Nausées, vomissements, diarrhée, anorexie
Zidovudine+ Lamivudine (COMBIVIR)	Cp :300mg+150mg	1cp x 2/j	
Abacavir+lamivudine+ Zidovudine(TRIZIVIR)	Cp300mg+150mg+ 300mg	1cp x 2/j	
Stavudine(D4T) (ZERIT)	Cp :30, 40 mg S : 1 ml= 1 mg	>60 kg 40 mg x 2/j <60kg 30 mg x 2/j	Polynévrite, pancréatite, bilan hépatique anormal

Cp : comprimé A : ampoule S : solution P : poudre

III.1.2 Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase reverse (INNTR).

Ces molécules inhibent l'activité de la transcriptase reverse en se liant à cette enzyme de manière non compétitive. Ils agissent en se fixant directement sur le site catalytique de l'enzyme. Les INNTR constituent une famille d'antirétroviraux puissants. Selon le rapport d'experts dirigé par le Pr JF DELFRAISSY, les recommandations thérapeutiques françaises actuelles font état de la possibilité d'initier un traitement antirétroviral par une thérapeutique comportant deux analogues nucléosidiques et un INNTR de type névirapine ou éfavirenz [51]. Ces médicaments sont inactifs contre le VIH-2. Ces molécules doivent être administrées au moins au sein d'une trithérapie.

a) Névirapine : VIRAMUNE®

Pharmacodynamie

La névirapine appartient à la classe des dipyrindodiazépinones et est utilisée à la dose quotidienne de 400mg en une ou deux prises (soit 2cp/j). La névirapine se lie directement à la transcriptase reverse et bloque les activités ADN-polymérase dépendantes de l'ARN et de l'ADN en perturbant le site catalytique de l'enzyme [103]. Par contre son efficacité à court terme, même en monothérapie, fait de cette molécule un candidat intéressant dans la panoplie thérapeutique visant à prévenir la transmission materno-fœtale.

Dans une étude de GUAY et coll. portant sur 626 femmes ayant reçu soit la névirapine 200mg au début du travail et 2mg/kg à l'enfant pendant 72h, soit la zidovudine 600mg au début du travail, puis 300mg toutes les 3h, ainsi qu'une prescription chez l'enfant jusqu'à 7 jours après la naissance, le taux de transmission du VIH chez l'enfant était de 13% sous la névirapine contre 25% sous la zidovudine [40].

Pharmacocinétique

La névirapine est rapidement absorbée par le tractus gastro-intestinal et sa biodisponibilité est évaluée à plus de 90%. L'absorption n'est pas modifiée par la prise de repas ni les traitements anti-acides.

La névirapine passe dans le LCR et sa concentration y est de 45% de celle plasmatique. Elle est métabolisée par le système oxydatif du cytochrome p450 et sa principale voie d'élimination est rénale (83%) [103]. Compte tenu de l'auto-induction

du produit, la névirapine doit être débuté à la dose de 200mg/j pendant 15 jours, puis être augmentée à 400mg/j, dose définitive [51].

Effets secondaires

- ☒ Rashes cutanés
- ☒ Cytolyse hépatique
- ☒ Syndrome de Stevens-johnson et syndrome de Lyell

Interactions médicamenteuses

La névirapine étant un inducteur faible ou parfois modéré du système enzymatique hépatique, sa co-administration avec des antiprotéases (également métabolisées par l'enzyme CYP3A4), il est possible d'observer des modifications de concentrations plasmatiques des produits co-administrés. Il en sera de même pour la méthadone [103].

La concentration de la névirapine est réduite par l'administration de la rifampicine, de la rifabutine [51].

b) **Efavirenz** : SUSTIVA® ou STOCRIN®

Pharmacologie

C'est un inhibiteur spécifique non nucléosodique de la transcriptase reverse, sans activité sur le VIH-2 ni sur les ADN polymérases humaines. L'éfavirenz se lie directement à la transcriptase reverse pour l'inhiber [103].

Pharmacocinétique

Efavirenz est bien absorbée au niveau intestinal.

Efavirenz est fortement liée aux protéines plasmatiques ; elle est métabolisée par le cytochrome p450 et est inductrice de ce système. Ce fait occasionne de nombreuses interactions médicamenteuses [103]. Le $T_{1/2}$ cellulaire est de 40-55h et autorise une prise unique journalière. L'éfavirenz peut être utilisée en remplacement d'un inhibiteur de protéase, en association avec deux analogues nucléosidiques dans le but de simplifier la thérapeutique [103].

L'éfavirenz ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique et son élimination est rénale.

Effets secondaires

- ☒ Survenue initiale de trouble neuropsychologique ou trouble du sommeil (rêves actifs, cauchemars, hypersomnie ou troubles de l'endormissement, vertiges, sensation d'ébriété).
- ☒ Rashes cutanés dans les 10-15 jours suivant l'initiation du traitement.

Interactions médicamenteuses

Efavirenz est formellement contre-indiqué en association avec la terfenadine, l'astémizole, la cisapride, le midazolam et le triazolam, en raison de la fixation compétitive de éfavirenz sur l'isoenzyme CYP3A4 ; l'éfavirenz étant susceptible d'inhiber leur métabolisme et d'engendrer des effets indésirables potentiellement dangereux, voire mortels [103].

Efavirenz réduit la concentration plasmatique de la méthadone lors d'une administration concomittante ; il faut alors revoir la dose de la méthadone à la hausse [103].

c) Delavirdine :RESCRIPTOR®

C'est un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase reverse de type bishétéroarylpipérazine. Sa pénétration dans le LCR est faible. Sa posologie est de 400mg , 3 fois par jour [51].

Un effet synergique a été mis en évidence avec la zidovudine, la didanosine, la zalcitabine ou la lamivudine. Ses effets secondaires sont essentiellement le rash cutané et la cytolyse modérée [51].

Tableau 8 : Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase reverse

DCI et nom de spécialité	Présentation	Posologie (adulte)	Effets indésirables
Névirapine (VIRAMUNE)	Gél 200 mg SB 10 mg/ml	200 mg 1x/j pendant deux semaines puis 200mg 2x/j	Eruptions cutanées, bilan hépatique anormal, fièvre
Efavirenz (SUSTIVA ou STOCRIN)	Gél 50/100/200 mg	600 mg / soir	Troubles neuropsychologiques
Delavirdine (RESCRIPTOR)	Cp :100mg	400 mg x 3/j ou 600 mg x 2/j	Eruptions cutanées, leucopénie, bilan hépatique anormal

III.2 Inhibiteurs de la protéase

Les inhibiteurs de la protéase du VIH agissent au niveau du processus d'assemblage des protéines virales nouvellement synthétisées en inhibant l'action de la protéase. La protéase est une enzyme responsable du clivage de certaines protéines virales, nécessaire à la production de nouvelles particules infectieuses. L'inhibition de cette étape de la réplication virale conduit à la production de virions défectifs qui sont incapables d'infecter de nouvelles cellules et sont éliminés de la circulation par un mécanisme encore mal connu [55]. Les antiprotéases actuellement homologuées se lient au site actif de l'enzyme pour l'inhiber. Ces molécules étant métabolisées par le cytochrome p450 dans le foie, de nombreuses interactions sont possibles entre elles et d'autres médicaments. In vitro, les inhibiteurs de protéase sont tous actifs sur le VIH-1 et le VIH-2 à des concentrations nanomolaires [51].

III.2.1 Ritonavir : NORVIR®

Pharmacodynamie

C'est un inhibiteur peptidomimétique des protéases aspartyl du VIH-1 et du VIH-2. L'inhibition des protéases rend impossible la synthèse du précurseur polyprotéique gag-pol, ce qui aboutit à la production de particules du VIH morphologiquement immatures et incapables d'initier de nouveaux cycles infectieux [103]. La ritonavir a une affinité sélective pour la protéase du VIH, et son activité inhibitrice vis-à-vis des protéases aspartyl humaines est très faible [103].

Pharmacocinétique

La ritonavir est active par voie orale et sa biodisponibilité est d'au moins 60%. Son administration est faite de préférence au cours des repas. Son passage dans le LCR est minime. La ritonavir se fixe aux protéines plasmatiques pour 98-99% et elle possède une haute affinité pour plusieurs isoenzymes du cytochrome p450 ; ces propriétés font que cette antiprotéase présente de nombreuses interactions avec d'autres médicaments [51]. Le métabolisme de la ritonavir est hépatique et son élimination se fait par les selles essentiellement [103].

Principaux effets secondaires

- ⊗ Troubles gastro-intestinaux : diarrhée, nausée, vomissement, anorexie, altération du goût, douleurs abdominales ;

- ⊗ Neuropathie périphérique sensitive et paresthésie péri-buccale ;
- ⊗ Asthénie , céphalés;
- ⊗ Elevation des transaminases , des triglycérides, du cholestérol
- ⊗ Hématome et hémarthrose (chez les hémophiles)
- ⊗ Intolérance au glucose

Interactions médicamenteuses

- ⊗ Diminution d'activité pour les molécules suivantes en cas d'association avec la ritonavir: carbamazépine, dexaméthasone, phénobarbital, prednisone, rifabutine, rifampicine, éthyniloestradiol, méthadone, morphine.
- ⊗ Avec la delavirdine, l'ASC de la ritonavir s'élève de 70%
- ⊗ Avec la névirapine, l'ASC de la ritonavir diminue de 11%
- ⊗ Avec l'éfavirenz, l'ASC du ritonavir s'élève de 18% et celle de l'efavirenz de 21% ;

Ces variations, dont la traduction clinique ne semble pas importante, n'ont pas conduit à des recommandations de modification de posologies, mais de surveillance de la tolérance et des enzymes hépatiques [51].

- ⊗ Avec la ritonavir, les ASC des molécules sont augmentés comme suit : saquinavir 20-40% ; indinavir 480% ; nelfinavir 150% ; amprénavir 4-7fois.

III.2.2 Indinavir : CRIXIVAN®

Pharmacodynamie

L'indinavir inhibe la protéase recombinante du VIH-1 et du VIH-2 avec une sélectivité 10 fois supérieure pour la protéase du VIH-1. Elle se fixe de façon réversible au niveau du site actif de la protéase et inhibe l'enzyme de façon compétitive, empêchant ainsi le clivage du précurseur polyprotéique viral qui a lieu au cours de la maturation de nouvelles particules virales. Les particules immatures ainsi formées ne sont pas infectieuses et sont incapables d'accomplir de nouveaux cycles infectieux [103].

Pharmacocinétique

L'absorption de l'indinavir est fortement influencée par la prise simultanée de certains repas ; son administration se fait donc à jeûn (1h avant ou 2h après les repas).

L'indinavir est lié à 60% aux protéines plasmatiques. Le cytochrome CYP3A4 est le seul isoenzyme du cytochrome p450 qui joue un rôle prédominant dans le métabolisme oxydatif de l'indinavir [103].

Des études ont montré une bonne pénétration de l'indinavir dans le LCR [51].

Effets secondaires

- ⊗ Nausées, douleurs abdominales, vomissements, altération du goût
- ⊗ Toxicité rénale : 9-12% de lithiase rénale ; rare cas d'insuffisance rénale, de néphrite interstitielle
- ⊗ Anémie hémolytique aiguë
- ⊗ Sècheresse cutanée, des muqueuses
- ⊗ Hématome accru chez les hémophiles
- ⊗ Cytolyse
- ⊗ Hyperbilirubinémie, Hyper insulinémie
- ⊗ intolérance au glucose

Interactions médicamenteuses

- ⊗ La rifampicine réduit l'ASC de l'indinavir de près de 80%
- ⊗ L'administration en association de l'indinavir et de rifabutine augmente l'ASC de la rifabutine d'un facteur 13 et diminue modérément celle de l'indinavir. Ainsi pour 1/2 dose de la rifabutine, on administre 3 fois 1000mg de l'indinavir [51].
- ⊗ Le kétoconazole augmente l'ASC de l'indinavir de 70%, ce qui impose une réduction de dose à 3 fois 600mg d'indinavir [64]
- ⊗ De faibles doses de ritonavir augmente significativement l'ASC de l'indinavir.

III.2.3 Saquinavir : INVIRASE® ou FORTOVASE®

Pharmacodynamie

C'est un inhibiteur du VIH-1 et du VIH-2. Les IC₉₅ sont comprises entre 6 et 34mmol/L. L'ancienne formulation (INVIRASE®) avait une mauvaise biodisponibilité et se liait aux

protéines à 97%. Mais la nouvelle formulation du saquinavir (FORTOVASE®) permet une augmentation de la biodisponibilité d'un facteur 3 [51].

Saquinavir s'adapte exactement dans les sites actifs des protéases du VIH-1 et du VIH-2. Il se comporte in vitro comme un inhibiteur sélectif et réversible de ces protéases. Son affinité pour les protéases humaines est 50 000 fois plus faible [103].

Pharmacocinétique

L'administration du saquinavir est orale. La molécule est métabolisée dans le foie par le cytochrome p450. Sa concentration est négligeable dans le LCR. Le saquinavir se lie fortement aux protéines plasmatiques (97%). L'élimination du saquinavir se fait principalement par les fèces (88%) [103].

Principaux effets secondaires

- ☒ Ils sont essentiellement digestives : diarrhées, vomissements, douleurs abdominales, troubles dyspeptiques
- ☒ Augmentation des transaminases
- ☒ Confusion, ataxie, anémie hémolytique
- ☒ Intolérance au glucose

Interactions médicamenteuses

On note une augmentation de la concentration plasmatique de saquinavir avec l'administration concomitante de: delavirdine, indinavir, nelfinavir, ritonavir, clarithromycine, kétoconazole.

La diminution de la concentration plasmatique de saquinavir est constatée s'il est administré en même temps que la rifabutine, la rifampicine, la névirapine.

In vitro, on note une activité additive avec : zidovudine, didanosine, zalcitabine, lamivudine, stavudine, nelfinavir et ritonavir [96].

L'administration concomitante de la terfénadine et du FORTOVASE® entraîne une augmentation du taux plasmatique de la terfénadine associée à une arythmie cardiaque. Alors cette association est contre-indiquée [103].

III.2.4 Nelfinavir : VIRACEPT®

Pharmacodynamie

Nelfinavir est un peptidomimétique qui se lie par compétition sur le site actif de la protéase et cela entraîne une production de virions défectifs.

Pharmacocinétique

Nelfinavir est bien absorbé par le tractus gastro-intestinal et sa biodisponibilité est de 78%. Il peut être administré pendant ou après les repas. Son Cl_{95} est de 10-43mmol/L et son $T_{1/2}$ est de 3,5-5h [65]. Le nelfinavir utilise aussi la voie de cytochrome p450 et sa liaison aux protéines est importante (plus de 98%) ; son passage dans le LCR est faible voire nul.

Principaux effets secondaires

- ⊗ Diarrhée, vomissement, nausée
- ⊗ Rash cutané
- ⊗ Asthénie
- ⊗ Cytolyse
- ⊗ Intolérance au glucose, hyperinsulinémie.
- ⊗ Elevation des CPK

Interactions médicamenteuses

Des interactions sont surtout observables avec les médicaments qui sont métabolisés par le cytochrome p450.

III.2.5 Amprénavir : AGENERASE®

Pharmacodynamie

l'amprénavir est actif sur le VIH-1 et le VIH-2 à des doses nanomolaires [51]

IC_{90} pour le VIH-1 est de 40 nM/L

IC_{50} pour le VIH-2 est de 340 nM/L

Pharmacocinétique

L'amprénavir est lié aux protéines pour environ 90%. Son taux de passage dans le LCR semble satisfaisant et les concentrations observées dans le LCR dépassent généralement l' IC_{90} [92].

Son $T_{1/2}$ est de 7,1-9,5h et sa biodisponibilité est de 25-40%. La prise d'aliments provoque une baisse de la concentration maximale et de l'ASC ; mais la concentration minimale demeure au-dessus de l' IC_{90} et il n'y a donc pas de recommandations particulières quant à la prise alimentaire avec l'amprénavir. Le métabolisme de l'amprénavir utilise les voies hépatiques des cytochromes p450 [51].

Principaux effets secondaires [51]

- ☒ Nausées, vomissements, diarrhées
- ☒ Rash cutané,
- ☒ Asthénie
- ☒ intolérance au glucose

Interactions médicamenteuses

L'amprénavir voit son activité baissée avec les inducteurs du CYP 3A4 tels que : carbamazépine, dexaméthasone, lansoprazole, prednisone, rifampicine ;

L'élévation de la toxicité de l'amprénavir est notée quand son administration est concomitante avec : astémizole, cisapride, midazolam, terfénadine, triazolam

III.2.6 *lopinavir + ritonavir (ABT 378) : ALUVIRAN® ou KALETRA®*

Pharmacodynamie

C'est le plus récent des antiprotéases disponibles en début d'année 2000. Il est de nature peptidomimétique et est approximativement 10 fois plus efficace in vitro que le ritonavir [51].

Pharmacocinétique

La biodisponibilité de l'ALUVIRAN® est relativement basse (25%) par contre, son administration avec la ritonavir augmente son ASC et sa concentration maximale.

Effets secondaires [51]

- ☒ douleurs abdominales, diarrhée, nausée, vomissement
- ☒ hypercholestérolémie
- ☒ hypertriglycéridémie
- ☒ hyperglycémie

Tableau 9 : Inhibiteurs de la protéase

DCI et nom de spécialité	Présentation	Posologie (adulte)	Effets indésirables
Saquinavir (INVIRASE ou FORTOVASE)	G : 200 mg	1 200 mg x 3/j	Diarrhée, nausées, bilan hépatique anormal, hyperglycémie
Ritonavir (NORVIR)	G : 100 mg	300 mg x 2/j pdt 3 j 400 mg x 2/j pdt 4 j 500 mg x 2/j pdt 5 j 600 mg x 2/j à partir du 14è j	Arrière goût amer, nausées, vomissements, diarrhées, paresthésie périorale, bilan hépatique anormal, hypertriglycéridémie, hyperglycémie
Indinavir (CRIVAN)	G : 200, 400 mg	800 mg x 3/jour	Nausées, vomissements, lithiases rénales, polynévrite, bilan hépatique anormal, hyperglycémie
Amprenavir (AGENERASE)	Caps: 50/ 150 mg S: 15 mg/ml	1 200 mg x 2/j ou 17 mg/kg x 2/j	Nausées, vomissement, asthénie, hyperglycémie
Lopinavir+Ritonavir (ALUVIRAN)	G: 133,3 mg + 33,3 mg	3gél x 2/j	Hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie
Nelfinavir (VIRACEPT)	Gél : 250 mg	750 mg x 3/jour	Diarrhées, bilan hépatique anormal, hyperglycémie

IV. QUAND METTRE EN ROUTE UNE THERAPIE ANTIRETROVIRALE

On ne sait pas encore clairement quel moment est le plus indiqué pour entreprendre une thérapie associée. Les recommandations pour les traitements ARV dans les pays industrialisés reposent souvent sur des critères virologiques, mais pas sur des résultats cliniques ni sur des éléments concernant la qualité de la vie. Deux paramètres sont nécessaires et complémentaires pour l'instauration et la surveillance du traitement antirétroviral selon KATLAMA et collaborateurs [51] :

- ⊗ la charge virale
- ⊗ la numération des lymphocytes CD4.

Tableau 10 : Indication des priorités pour les thérapies ARV en fonction du stade de la maladie et des installations de laboratoire
 Disponible [81]

Stades de la maladie (OMS, stades 1 à 4)	Tests disponibles		
	Pas de numération des CD4 Pas de charge virale	Seulement la numération des CD4	Numération des CD4 et mesure de la charge virale
1. Infection aiguë par le VIH	Pas d'ARV	Pas d'ARV	Pas d'ARV
2. Phase asymptomatique	Pas d'ARV	Priorité limitée	Priorité limitée
3. Phase symptomatique précoce	Pas d'ARV	Priorité limitée*	Priorité limitée*
4. Phase symptomatique non-SIDA	Priorité limitée**	ARV***	ARV***
5. SIDA	ARV***	ARV***	ARV***
6. SIDA en phase terminale	Pas d'ARV	Pas d'ARV	Pas d'ARV

* En fonction des ressources disponibles et des résultats de la numération des CD4 et de la charge virale, on peut envisager une bithérapie ou mieux une trithérapie.

** En fonction des ressources disponibles, on peut envisager une bithérapie ou mieux une trithérapie.

*** Commencer la thérapie ARV en fonction de la numération des CD4 et de la mesure de la charge virale. Si le budget est limité, il vaut mieux ne pas la commencer trop tôt afin de permettre la poursuite de ce traitement lorsque celui-ci a été entrepris. On attend les bénéfices maximaux sur la qualité de vie des patients lorsque la numération des CD4 est en dessous de 200/mm³ et la charge virale supérieure à 30 000 - 100 000 copies par ml de plasma.

IV.1 Phase de la primo-infection

Les données actuellement disponibles laissent penser que, même avec une thérapie ARV hautement active, l'éradication du virus est impossible. Débuter le traitement ARV lors de cette phase aiguë est donc très onéreux dans la mesure où la thérapie doit se poursuivre pendant le reste de la vie. De plus, cette phase de l'infection n'est en générale pas reconnue dans beaucoup de pays en développement car il est difficile de la distinguer cliniquement d'autres infections prévalentes dans ces régions du monde, comme le paludisme ou la typhoïde [81].

IV.2 Phase asymptomatique

Selon l'ONUSIDA, dans la plupart des pays industrialisés, on recommande le traitement ARV pour les patients asymptomatiques chez lesquels le nombre de copies d'ARN du VIH dépasse 5000 ou 10 000/ ml, quelque soit la numération des CD4. Mais les ARV provoquent souvent des effets secondaires, les schémas de prise sont complexes et les bénéfices à long terme n'ont pas été démontrés pour ce groupe de patients.

Le traitement des patients asymptomatiques dans les pays manquant de ressources pose des problèmes.

Il faut tout d'abord déterminer si un tel patient est réellement infecté par le VIH. Les résultats du test de recherche doivent donc être fiables et s'accompagner des services de conseils appropriés.

Deuxièmement, on recommande de réaliser une numération des CD4 et une mesure de la charge virale qui soient fiables avant de décider de commencer les ARV chez un patient asymptomatique.

Troisièmement, le VIH s'associe à une stigmatisation importante dans de nombreux pays. Les personnes vivant avec le VIH peuvent perdre leur emploi, les femmes peuvent rarement révéler leur séropositivité à leur mari sous le risque d'être abandonnée.

Quatrièmement, la disponibilité des ARV étant limitée, les patients symptomatiques sont le groupe prioritaire.

Il est donc difficile de préconiser le traitement des personnes asymptomatiques dans les pays où les ressources pour les thérapies ARV sont limitées [81].

IV.3 Phase symptomatique

Les ARV sont certainement bénéfiques à ce stade. Les infections opportunistes surviennent moins souvent et les patients peuvent même redevenir asymptomatiques pendant une période prolongée. Les recommandations actuelles consistent néanmoins à poursuivre la prophylaxie de certaines infections opportunistes (comme le cotrimoxazole contre la pneumopathie à *Pneumocystis carinii* dans les pays industrialisés et contre les infections pulmonaires et la septicémie dans les pays en développement ; l'isoniazide en prophylaxie de la tuberculose chez les personnes séropositives exposées au risque de développer cette maladie, notamment dans les pays en développement), même si la numération des CD4 augmente. On a signalé de nombreux cas de patients atteints de cytomégalovirose, de cryptosporidiose, de cachexie ou de diarrhées chroniques, dont les symptômes ont disparu après le commencement de la trithérapie [81].

V. PRINCIPES DU TRAITEMENT ARV

Dès sa pénétration dans l'organisme, le virus se reproduit à grande vitesse (1-10 milliards de copies par jour) et détruit presque autant de lymphocytes CD4. L'infection entraîne toujours une destruction progressive et l'état de non progression demeure très exceptionnel.

La mesure de la charge virale plasmatique estime l'intensité de la réplication virale. Et la quantification des lymphocytes CD4 rend compte du dommage immunitaire provoqué et permet d'estimer la survenue des infections opportunistes. Ces deux mesures sont, de l'avis de KATLAMA, indispensables et complémentaires pour l'instauration et la surveillance du traitement ARV.

Le concept essentiel de la thérapeutique ARV est de réduire au maximum la charge virale pour ralentir voire arrêter la progression de l'infection virale et restaurer au mieux l'immunité.

Le moyen le plus sûr est l'administration d'une association d'ARV jamais reçue par le patient. La stratégie en 1996 consistait à associer 2 INTR à 1 antiprotéase. De nos jours l'on combine 2 INTR à 1 antiprotéase ou simplement 3 INTR. Cette dernière combinaison est qualifiée de HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy ou multithérapie efficace).

De façon générale, un traitement de remplacement a un effet moindre. Mais pour un traitement de remplacement, il faut toujours faire l'effort de renouveler au maximum les ARV. Chaque ARV utilisé doit être prescrit selon le schéma posologique optimal. Il faut éviter impérativement l'introduction progressive des ARV si celle-ci n'est pas justifiée par des raisons de pharmacologie ou de tolérance.

En cas de nécessité d'interruption, il faut préférer arrêter toute la thérapeutique ARV afin d'éviter le développement de résistances vis-à-vis des ARV qui auraient été maintenus

Aussi, compte tenu des variabilités de la progression de la maladie chez chaque individu, la décision et le choix du traitement doivent être adaptés à chaque patient.

Selon KATLAMA et coll. [51] la volonté d'un patient d'être traité, la bonne tolérance du traitement choisi, la simplicité du régime thérapeutique sont les points clés de l'adhésion au traitement. Ainsi la mise en route d'une thérapeutique ARV doit-elle :

- ⊗ Etre longuement expliquée au patient : intérêts, inconvénients. Cela est d'autant plus justifié que le patient asymptomatique ne voit par définition aucun bénéfice clinique immédiat à un traitement précoce ;
- ⊗ Etre débutée seulement après que le patient ait exprimé son acceptation et sa volonté d'être traité ;
- ⊗ Etre adaptée autant que possible au mode et au rythme de vie du patient : s'efforcer d'individualiser la thérapeutique représente un des garants importants de l'observation.
- ⊗ Conduire à la réduction maximale de la charge virale, meilleur garant de la durabilité de l'effet thérapeutique et de l'absence de développement de résistance.

VI. SCHEMA THERAPEUTIQUE ANTIRETROVIRAL

VI.1 Bithérapies

Les bithérapies (associant deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase reverse) donnent une amélioration clinique et virologique, inférieure cependant à la trithérapie.

Selon l'ONUSIDA, on peut envisager la bithérapie pour des patients qui ne tolèrent pas les trithérapies ou s'il y a contre-indications à l'emploi d'antiprotéases. On y aura également recours quand les antiprotéases ne sont pas disponibles ou si elles sont trop onéreuses. Les bithérapies associant deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase reverse sont en général bien tolérées et plus faciles à surveiller que les trithérapies [81].

Les bithérapies associant un inhibiteur nucléosidique et une antiprotéase ont un effet antiviral plus puissant mais peuvent également provoquer une résistance contre l'antiprotéase.

VI.2 Trithérapie

C'est le schéma préconisé par l'ONUSIDA. Le traitement doit comporter au moins un inhibiteur de la protéase doté d'une puissante activité in vivo (indinavir, ritonavir, nelfinavir ou la nouvelle préparation, le saquinavir). Une autre possibilité consiste à associer le ritonavir, le saquinavir et un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase reverse. D'autres schémas moins actifs associent deux inhibiteurs nucléosidiques avec un non nucléosidique. La trithérapie doit comporter un médicament traversant la barrière hémato-encéphalique, comme la zidovudine ou la stavudine [81].

⊗ Associations d'inhibiteurs nucléosidiques pouvant être utilisées en trithérapies [81] :

- ◆ Zidovudine (AZT) + didanosine (ddI)
- ◆ Zidovudine (AZT) + lamivudine (3TC)
- ◆ Stavudine (D4T) + lamivudine (3TC)
- ◆ Stavudine (D4T) + didanosine (ddI).

On considère ces quatre associations comme à peu près équivalentes. L'association Zidovudine (AZT) + zalcitabine (ddc) est moins active et considérée comme de deuxième ordre.

- ⊗ Associations déconseillées à cause des toxicités qui se surajoutent :
- ⊗ Didanosine (ddI) + zalcitabine (ddc)
- ⊗ Stavudine (D4T) + zalcitabine (ddc)

Associations déconseillées à cause d'effets antagonistes provoquées par un chevauchement des voies métaboliques intracellulaires de la phosphorylation :

- ⊗ Zalcitabine (ddc) + lamivudine (3TC)
- ⊗ Stavudine (d4T) + zidovudine (ZDV)

Tableau 11 : Exemples de trithérapies comportant un inhibiteur de la protéase [81]

Trithérapie initiale	Trithérapie de remplacement
ZDV + 3TC + PI1*	D4T + DDI + PI2** Ritonavir + Saquinavir + inh. Nucléosidique
D4T + 3TC + PI1	ZDV + DDI + PI2 Ritonavir + Saquinavir + inh. Nucléosidique
ZDV + DDI + PI1	D4T + 3TC + PI2 Ritonavir + Saquinavir + inh. Nucléosidique
D4T + DDI + PI1	ZDV + 3TC + PI2 Ritonavir + Saquinavir + inh. Nucléosidique

*Antiprotéase dotée d'une action puissante in vivo :indinavir, ritonavir, nelfinavir

**on ne connaît pas la meilleure antiprotéase de remplacement après l'échec d'un premier schéma thérapeutique en comportant une.La résistance croisée entre l'indinavir et le ritonavir est pratiquement totale.

VI.3 Quadrithérapie [100]

Ce genre d'association est utilisé présentement en France et comporte deux antiprotéases. Cette Quadrithérapie est fréquemment utilisée en traitement de relais à un premier traitement avec antiprotéase. L'administration concomitante de NORVIR® permet d'augmenter les concentrations de l'autre antiprotéase utilisé et alléger les prises.

⊗ Exemples d'associations quadrithérapeutiques

1. EPIVIR+ZERIT+INVIRASE+NORVIR
2. COMBIVIR+CRIXIVAN+NORVIR
3. EPIVIR+ZERIT+CRIXIVAN+NORVIR
4. COMBIVIR+INVIRASE+NORVIR
5. VIDEX+ZERIT+INVIRASE+NORVIR
6. VIDEX+ZERIT+AGENERASE+NORVIR

VII. SURVEILLANCE DES THERAPIES ARV [81]

Il est conseillé de voir une fois par mois les patients sous trithérapie, notamment au début du traitement. Une fois qu'ils sont stabilisés, les visites peuvent s'espacer tous les trois (3) mois. A chaque fois, il convient de discuter en profondeur des effets secondaires et de l'observance.

Au début du traitement, il faut procéder tous les mois aux examens hématologiques et biochimiques habituels afin de détecter les effets secondaires potentiels. Un suivi attentif est particulièrement nécessaire chez les patients qui ont une consommation abusive d'alcool, les patients qui sont infectés par les virus des hépatites B ou C, les patients qui ont des troubles de la fonction hépatique ou rénale. L'apparition de certains symptômes comme les nausées, l'anorexie ou des douleurs abdominales justifie de recommencer certaines épreuves de laboratoire.

Dans l'idéal, si ces examens sont disponibles, il convient de mesurer régulièrement la numération des CD4 et la charge virale, c'est-à-dire tous les 6 à 12 mois chez les patients qui ne sont pas traités et tous les trois (3) à six (6) mois pour ceux qui sont sous ARV. Dans les pays en développement où la numération des CD4 et la mesure de la charge virale ne sont pas disponibles habituellement, des indicateurs cliniques comme le poids et la numération des lymphocytes totaux donneront une certaine indication de l'évolution de la maladie et de la réaction au traitement.

Tableau 12: Examens de laboratoire au cours d'une thérapie ARV [81]

	Bithérapie	Trithérapie (comportant un inhibiteur de la protéase)
Hématocrite / hémoglobine	X	X
Numération – formule sanguine	X	X
Plaquettes	X	X
Bilirubinémie	X	X
Transaminases	X	X
Amylasémie	X	X
Créatinine / Urée / Protéinurie	X	X
Créatine phosphokinase	X*	X**
Glycémie / Glycosurie		X**
Triglycérides		X**
Numération des lymphocytes CD4	X**	X**
Charge virale		X*

*Conseillé mais pas essentiel

**Fortement recommandé mais pas essentiel

VIII. LES ARV AU BURKINA FASO

Les Antirétroviraux ont été officiellement introduits au Burkina en 1998 après un atelier de consensus national [57]. Les patients pouvaient donc s'approvisionner dans les officines de la place. La trithérapie coûtait en moyenne et par mois 500-600 000F CFA.

En Avril 1999, la CAMEG, sur recommandation du ministère de la santé, est autorisée à commercialiser des ARV. Le coût moyen de la trithérapie revenait à 325 000 FCFA. En juin 2001 le Burkina entre dans l'initiative access. Cette initiative permet au ministère de la santé de conclure un accord avec des laboratoires commercialisant des ARV qui concédèrent des baisses importantes de prix [101]. Le coût moyen de la trithérapie passe à 77 125 FCFA.

La CAMEG dispose actuellement de six molécules dont quatre INTR (Zidovudine, Didanosine, Lamivudine, Stavudine), un INNTR (Efavirenz), et un antiprotéase (Indinavir).

Sur initiative de la CAMEG, une liste de médecins prescripteurs d'ARV sur l'ensemble du pays est établie.

Les conditions de prescription doivent prendre en compte la capacité financière du patient et son engagement à poursuivre régulièrement le traitement ARV [23].

. Le critère principal pour la mise en route du traitement ARV reste la numération des CD4. Cet examen peut être fait par un nombre très limité de laboratoires et le prix est élevé.

Pour ce qui concerne les schémas thérapeutiques, c'est la trithérapie qui est préconisée.

Les problèmes rencontrés dans le traitement antirétroviral sont entre autres:

- ⊗ l'extrême pauvreté des personnes infectées (45% de la population vivent en dessous du seuil de la pauvreté selon le rapport du PNUD en 1998),
- ⊗ la faible disponibilité des examens para-cliniques et parfois doute sur leur qualité [57],
- ⊗ manque de formes pédiatriques des ARV à la CAMEG.

IX. INFECTION PAR LE VIH-2

A l'exception des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, tous les ARV sont efficaces sur le VIH-2. La thérapie ARV comportant des médicaments potentiellement toxiques n'est probablement pas indiquée pour les personnes asymptomatiques infectées par ce virus car, l'infection par le VIH-2 progressant plus lentement que dans le cas du VIH-1. Le suivi du traitement ARV est aussi plus compliqué du fait qu'il n'existe pas de test sur le marché pour mesurer la charge virale du VIH-2 [81].

**TROISIEME PARTIE :
LES MOLECULES ORGANIQUES ANTIRETROVIRALES
D'ORIGINE NATURELLE**

I. INTRODUCTION

Depuis l'antiquité, des substances d'origine naturelle dont les plantes principalement ont servi à l'homme pour combattre ses maladies. Avec l'évolution, de nouvelles techniques permettent à l'homme de formuler des médicaments à partir de la synthèse chimique sans pour au tant abandonner la première source. On peut donc affirmer de nos jours que les médicaments utilisés sont essentiellement de deux origines :

- ⊗ la synthèse chimique : elle utilise les techniques chimiques d'addition et de substitution pour la mise au point de médicaments,
- ⊗ la phytochimie : elle part d'extraits de plantes pour la mise en évidence de principes actifs. Cette source est la plus ancienne et a participé à la formulation de médicaments dans plusieurs familles thérapeutiques. Nous pouvons citer entre autres :
 - ◆ parmi les antiparasitaires : la quinine (quinquina), l'artémisinine (qinghao)
 - ◆ parmi les antibiotiques : la pénicilline (*Penicillium notatum*), streptomycines (*Streptomyces griseus*)
 - ◆ les anticancéreux : la vincristine et la vincablastine (*Catharanthus roseus*).

En ce qui concerne les ARV, les molécules actuellement disponibles sur le marché sont obtenues par la synthèse chimique. Ces médicaments de synthèse entraînent divers effets indésirables qui ne sont pas toujours prévisibles ni contrôlables. La phytothérapie ayant toujours apporté une grande contribution dans la formulation des médicaments, elle n'a pas été ignorée quant à la recherche des médicaments ARV. De nombreux travaux ont été menés et il sera important de faire un point. Pour faciliter la localisation du site d'action des molécules, nous avons retenu le schéma du cycle de réplication du virus proposé par DE CLERQ [28].

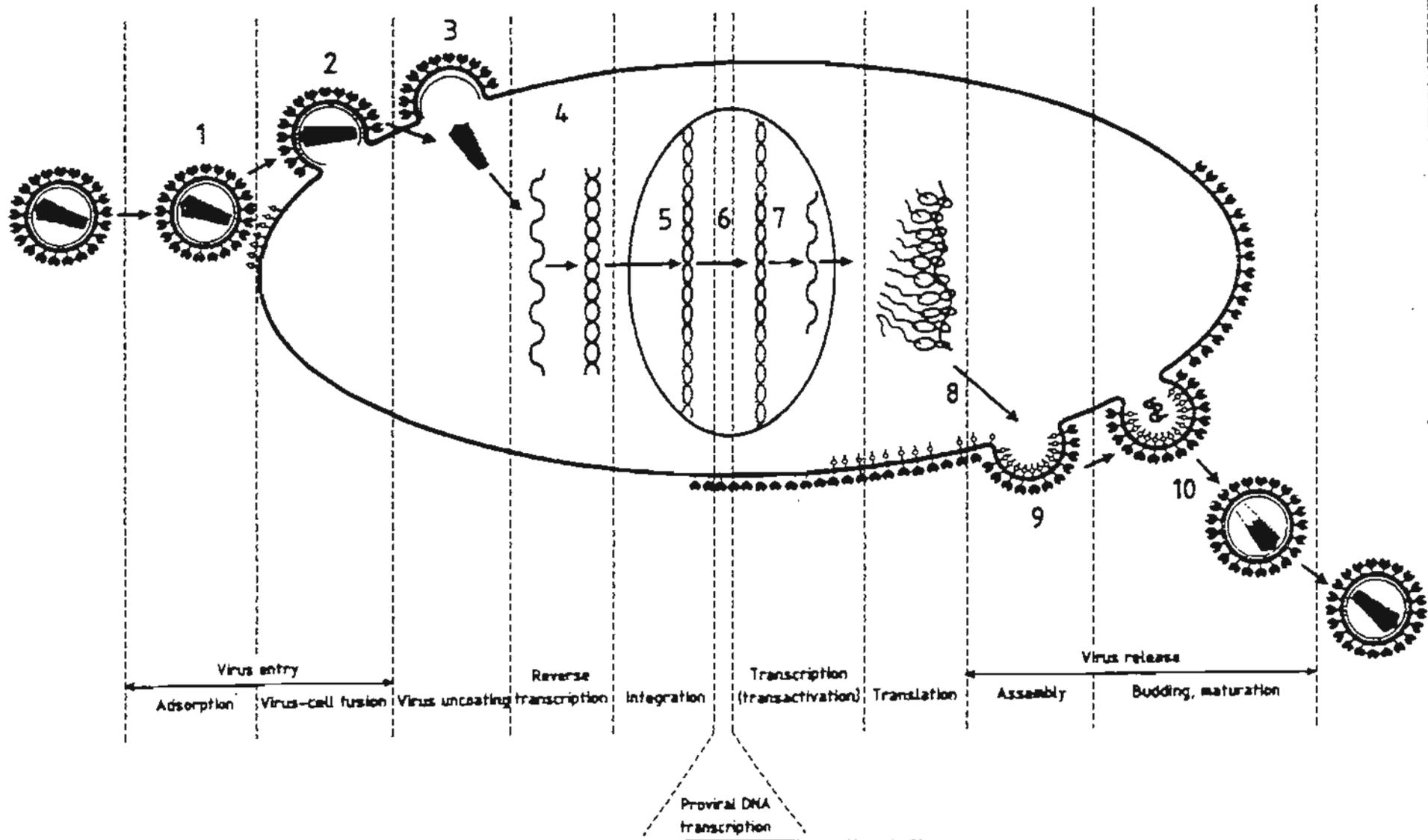


Figure 3 : Schéma du cycle de réplication du VIH selon DE CLERQ [28]

II. LES MOLECULES ORGANIQUES ANTIRETROVIRALES D'ORIGINE NATURELLE

II.1 Les peptides

II.1.1 Définition

Les peptides sont des associations de plusieurs acides aminés unis par une liaison peptidique faisant intervenir la fonction carboxyle de l'un et la fonction amine de l'autre (dans le cas des aminés terminaux) ou la fonction carboxyle et la fonction amine des acides aminés intermédiaires [28].

Ces associations peuvent concerner, deux, trois, quatre, voire une cinquantaine d'acides aminés dans une même molécule. C'est ainsi qu'on distingue :

- ⊗ les oligopeptiques (nombre des acides aminés inférieur à 10)
- ⊗ les polypeptides (nombre des acides aminés supérieur à 10)

II.1.2 Peptides antirétroviraux

a) N-Cyanovirine

Origine

Nostoc ellipsosporum : algue bleue-verdâtre

Séquence

(H₂N)Leu-Gly-Lys-Phe-Ser-Gln-Thr-Cys-Tyr-Asn-Ser-Ala-Ile-Gln-Gly-Ser-Val-Leu-Thr-Ser-Thr-Cys-Glu-Arg-Thr-Asn-Gly-Gly-Tyr-Asn-Thr-Ser-Ser-Ile-Asp-Leu-Asn-Ser-Val-Ile-Glu-Asn-Val-Asp-Gly-Ser-Leu-Lys-Trp-Gln-Pro-Ser-Asn-Phe-Ile-Glu-Thr-Cys-Arg-Asn-Thr-Gln-Leu-Ala-Gly-Ser-Ser-Glu-Leu-Ala-Ala-Glu-Cys-Lys-Thr-Arg-Ala-Gln-Gln-Phe-Val-Ser-Thr-Lys-Ile-Asn-Leu-Asp-Asp-His-Ile-Ala-Asn-Ile-Asp-Gly-Thr-Leu-Lys-Tyr-Glu(COOH)

Figure 4 : séquence de 101 acides aminés de la N-cyanovirine [17]

Mode d'action :

La N-cyanovirine inactive de façon irréversible toutes les souches de VIH des différents laboratoires et les souches sauvages des VIH-1 et VIH-2 [17]. L'activité de la N-cyanovirine est attribuée à sa solide liaison avec l'enveloppe virale par l'intermédiaire de la gp120 ; ce qui réduit aussi bien l'infectivité du virus que la capacité du virus à fusionner avec une cellule non infectée.

La N-cyanovirine pourrait être confirmée comme un virucide, utilisée dans des formulations locales dans la perspective d'une prévention de la transmission par voie sexuelle du VIH.

b) Les Polyphemusines

Origine

Débris des éléments figurés du sang de *Tachypleus tridentatus* (pour les tachypleusines) et *Limulus polyphemus* (pour les polyphemusines).

Séquences

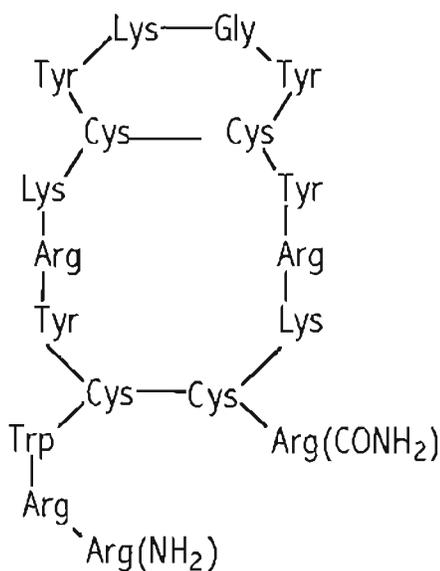


Figure 5 : Structure de la T22 [77]

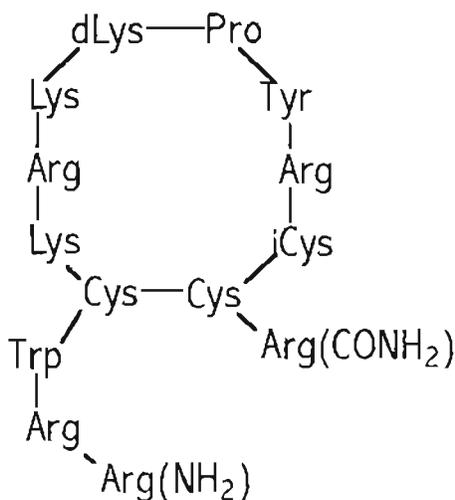


Figure 6 : Structure de la T134 [2]

Activité

La T22 inhibe l'infection à VIH avec une CI_{50} = 8ng/ml. Elle agit au niveau de la fusion virus-cellule [77].

Des études approfondies menées par MURAKAMI et coll. auraient désigné le T22 comme un antagoniste du CXCR4 (corécepteur utilisé par le VIH pour pénétrer les cellules [72].

La T134 est reconnue comme bloquant l'infection du VIH-1 avec une plus grande sélectivité que la T22 et une cytotoxicité moins prononcée [2].

c) Mélicitine [35, 36]

Origine

Venin des abeilles

Séquence

Une alpha hélicale amphipathique peptide de 26 AA

(H₂N)Gly-Ile-Gly-Ala-Val-Leu-Lys-Val-Leu-Thr-Thr-Gly-Leu-Pro-Ala-Leu-Ile-Ser-Trp-Ile-Lys-Arg-Lys-Arg-Gln-Gln(CONH₂)

Figure 7 : Séquence des 20 acides aminés de l'extrémité N-terminale de la Mélicitine [14]

Activité

La capacité de mélicitine de supprimer l'expression du gène du VIH-1 vient d'être démontrée par BAZZO et coll. [14]. Elle inhibe toute infection aiguë du VIH avec une CI_{50} de 0,5-1,5 μ M selon les travaux de WACHINGER [106]. Des protéines antimicrobiens semblables à la mélicitine (abeilles domestiques), la cecropine (mite), la magainine (grenouille) peuvent aussi empêcher la production de cellules associées au VIH-1 pendant la transcription.

d) EM 2487

Origine

Streptomyces sp

Séquence

Polypeptide de faible poids moléculaire.

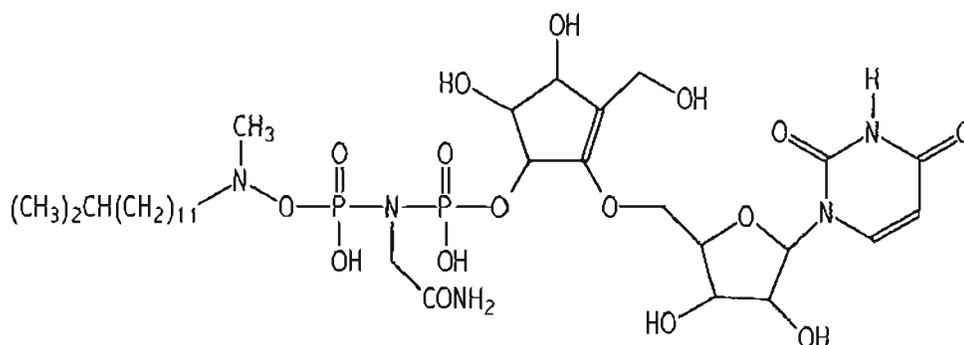


Figure 8 : Structure de l'EM2487[6]

Activité

Elle inhibe la réplication du VIH-1 dans les infections aiguës et les infections chroniques selon BABA et coll. [6]. Son CI_{50} est de $0,27 \mu\text{M}$ dans les cellules mononucléées du sang périphérique lors d'une infection aiguë. L'effet inhibitrice de cette molécule intervient pendant la phase de transcription, plus spécifiquement en interférant avec le processus de transaction du *fat*.

e) Trichosantine, MAP 30, GAP 31, DAP 30, DAP 32

Origine

Trichosantine : *Trichosanthes kirilowii* (racine)(CUCURBITACEAE)

MAP 30 : *Momordica charantia* (graine et fruit)(CUCURBITACEAE)

GAP 31 : *Gelonium multiflorum* (graine) (EUPHORBIACEAE)

DAP 30 et DAP 32 : *Dianthus caryophyllus* (feuilles)(CARYOPHYLLACEAE)

Séquence

(H_2N)Asp-Val-Asn-Phe-Asp-Leu-Ser-Thr-Ala-Thr-Ala-Lys-Thr-Thr-Thr-Lys-Phe-Ile-Glu-Asp-(COOH)

Figure 9 : Séquence des 20 acides aminés de l'extrémité N- terminale de MAP30 [107]

(H₂N)Asp-Val-Ser-Phe-Arg-Leu-Ser-Gly-Ala-Thr-Ser-Ser-Ser-Tyr-Gly-Val-Phe-Ile-Ser-Asn(COOH)

Figure 10 : Séquence des 20 acides aminés de l'extrémité N-terminale de la Trichosantine [28]

Activité

Ce sont des protéines inactivant des ribosomes (RIPs) en coupant la liaison N-glycosidique de l'adénine [59]. En association avec l'activité de l'ARN N-glycosidase, les RIPs comme MAP 30 agissent comme des inhibiteurs de l'intégrase du VIH-1 et relaxe de façon irréversible le DNA superenroulé [107]. Wang affirme après ses recherches que les RIPs en général et MAP 30 en particulier, demeurent de potentiels agents anti-tumoraux et anti-VIH.

f) La bellénamine

Origine

La bellénamine est produite par *Streptomyces nashvillensis*

Structure

C'est un antibiotique de faible poids moléculaire dénommé chimiquement : (R) – 3,6-diamino-N-(aminométhyl) hexanamide.

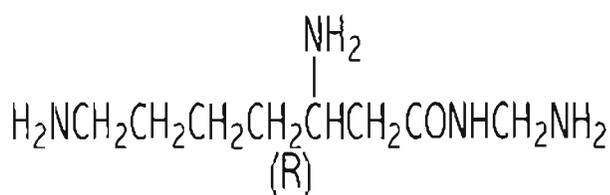


Figure 11 : Structure de la Bellénamine [45]

Activité

Nantie d'une faible activité antibiotique, la bellénamine inhibe le VIH-1 avec une CI₅₀ égale à 0,62 µg/ml selon les travaux de IKEDA [45]. Son mécanisme d'action reste à être élucidé.

Origine

Cette molécule dérive des cyclosporines provenant de la fermentation de *Tolypocladium niveum*, un champignon.

Structure

C'est un undecapeptide cyclique où le N-méthyl-L-Leucine de la cyclosporine A est remplacé par le N-méthyl-isoleucine [89]

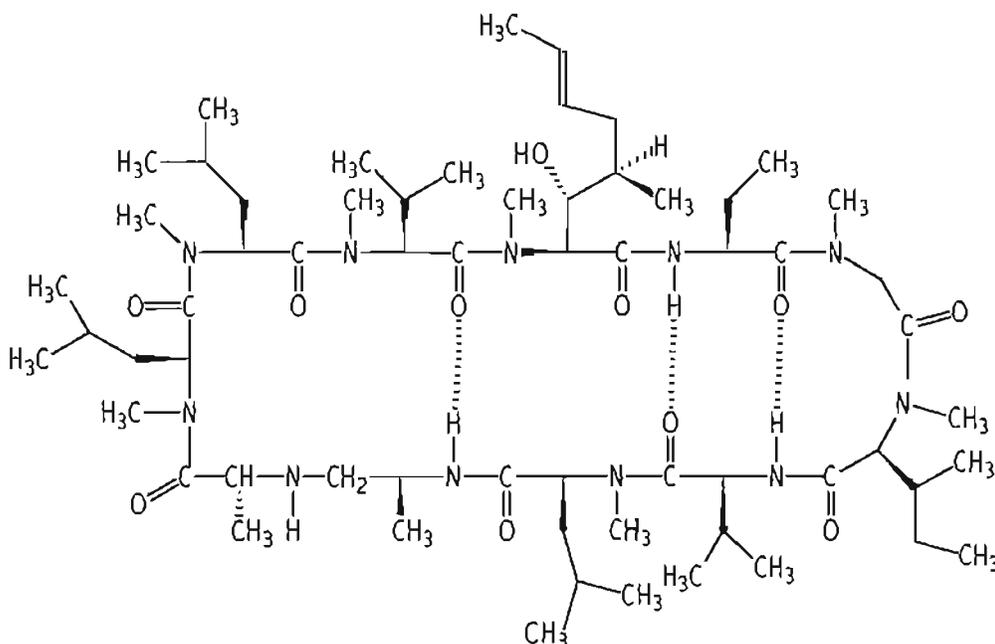


Figure 12 : Structure de la SDZ NIM 811 [89]

Activité

Les travaux de BILLICH ont démontré que SDZ NIM 811 intervient au niveau de deux stades de la réplication virale [15] :

- ⊗ la translocation de la préintégration du complexe à partir du cytoplasme au noyau en lysant des protéines spécifiques aux liaisons de la capsid du VIH-1, la p55 de la polyprotéine gag.
- ⊗ la production des particules virales infectieuses en réduisant énormément la formation de ces dernières.

h) les siamycines (siamycines I, siamycine II, NP-06)

origine

Streptomyces sp

Structure

Apartir de la siamycine I on peut obtenir la siamycine II (4V→I) et la NP-06 (17V→I). Une différence due aux substitutions n'apporte pas une grande différence en terme de conformation ou de capacité d'activité [22, 25].

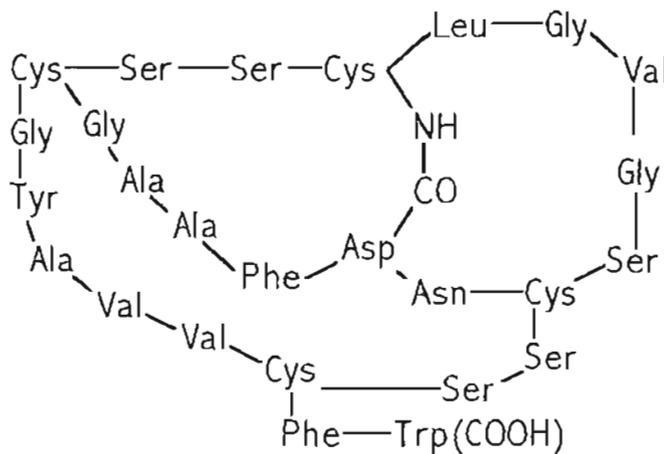


Figure 13 : Structure de la Siamycine I [25]

Activité

Les siamycines inhibent le VIH in vitro. Ils exercent un grand effet inhibiteur sur la formation du syncytium tout en inhibant légèrement la liaison virus-cellule [22, 76]. Leur site d'action est la gp41 de l'enveloppe du VIH [25]. L'exact mécanisme d'action des siamycines reste à être éclairci et aussi leur potentialité clinique et pharmacologique.

i) MRK 29

Origine

Graine ou fruit de *Momordica charantia* L. (CUCURBITACEAE)

Séquence

(H₂N)Asp-Val-Asn-Phe-Arg-Leu-Ser-Gly-Ala-Asp-Pro-Arg-X*-Tyr-Gly-Met-
-Phe-Ile-Glu-Asp-(COOH)

Figure 14 : Séquence des 20 acides aminés de l'extrémité

N-terminale de MRK 29 [47]

Activité

Les travaux de JIRATCHARIYAKUL ont montré que cette protéine inhibe la transcriptase reverse dans le VIH-1 avec une CI₅₀ de 18 µg/ml [47].

II.2 Les polysaccharides

II.2.1 Définition

Les oses ou sucres simples renferment un groupement hémi-acétale très réactif et des groupements hydroxyls. Ces oses peuvent s'associer entre eux et former des osides. Quand l'association concerne moins de dix unités d'oses, on parle d'oligosaccharides, dans le cas contraire, de polysaccharides.

Les polysaccharides peuvent être homogènes ou hétérogènes, acides ou neutres suivant qu'ils renferment ou non des acides uroniques.

Ils sont peu solubles dans l'eau ; en présence d'alcool, de sels de calcium et de baryum, ils donnent des précipités. Beaucoup de polysaccharides sont connus dont les glucosanes, l'arabane qui est un polymère de l'arabinose, les fructosanes, les mannanes, les gommés et mucilages, les pectines.

II.2.2 Polysaccharides antirétroviraux

a) les polysaccharides sulfatés :

Dextran sulfate ; pentosane polysulfate ; héparine et polysaccharides sulfatés extrait des algues marines

Origine

galactane sulfaté : *Aghardhiella tenera* (algue rouge), *Asparagopsis armata*(bonnemaisoniaceae)

xylomannane sulfaté : *Nothogenia fastigiata* (algue rouge)

polysaccharides sulfatés extraits de *Pseudomonas* marins, *Dinoflagellata* (plante marine), *Fucus versiculosus*.

Structure

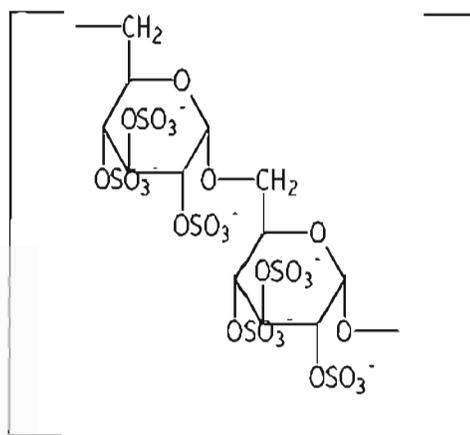


Figure 15 : structure du dextrane sulfate [28]

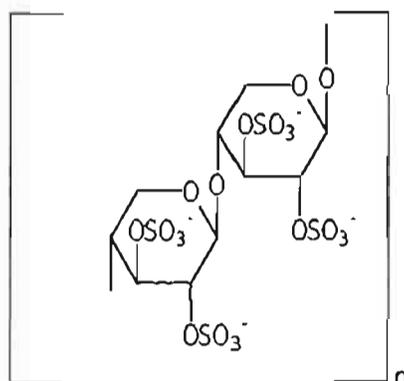


Figure 16 : structure du pentosane sulfate [28]

Activité

- ☒ le galactane sulfaté : inhibe le VIH-1 et le VIH-2 à une concentration 10 fois supérieure à la CI_{50} requise pour le dextrane sulfaté pour inhiber ces virus ($CI_{50}=0,5 \mu\text{g/ml}$ pour le VIH-1 et $0,05\mu\text{g/ml}$ pour le VIH-2) [108]
- ☒ le xylomannane sulfaté : agit légèrement contre les VIH-1 et VIH-2 avec une CI_{50} de $10\mu\text{g/ml}$ mais beaucoup plus contre d'autres virus enveloppés (HSV, CMV, RSV et virus influenza A) [41]
- ☒ les polysaccharides sulfatés extraits de *Pseudomonas marins* et *Dinoflagellata* inhibent les VIH 1 et 2 à une $CI_{50} = 1\mu\text{g/ml}$ [5].

Les polysaccharides sulfatés ayant une propriété anticoagulante, une dissociation apparente entre l'activité anti-VIH et l'activité antithrombine est possible [5]. Ces molécules bloquent l'adsorption des virus sur la cellule. Ce blocage est dû à

une interaction directe des polysaccharides sulfatés avec la boucle de l'enveloppe virale gp120. Le syncytium (fusion entre les cellules infectées par le VIH et les cellules non infectées) n'est plus formé [7].

Les polysaccharides sulfatés étant mal absorbés par voie orale et leur efficacité par voie parentérale n'étant pas encore démontrée, ils pourront être utilisés en usage local et ainsi entrer dans la formulation de gel dans la prévention de la transmission sexuelle.

b) Mannoses spécifiques des lectines de plantes

Origine

Galanthus nivalis, *Hippeastrum hybrid*, *Narcissus pseudonarcissus* (LILIACEAE), *Listera ovata*, *Cymbidium hybrid*, *Epepactis helleborine*, *Urtica dioïca* (URTICACEAE)

Activité

Ces mannosés spécifiques sont inhibiteurs du VIH-1 et du VIH-2 à des concentrations inhibitrices de 50% similaires à celle du dextrane sulfate 0,2-0,6 µg/ml [10] ou même plus bas (CI₅₀ = 0,04-0,08 µg/ml) [9]. Comme les polysaccharides sulfatés, les lectines de plantes aussi manifestent une activité contre plusieurs virus enveloppés autre que le VIH (HSV-1, HSV-2, CMV, RSV, virus influenza). Les lectines de plantes pourraient interférer dans un premier temps avec le processus de fusion virus-cellule. La précision de ce mode d'action reste à être démontrée.

II.3 Les flavonoïdes

II.3.1 Définition

Les flavonoïdes sont des pigments jaunes généralement polyphénoliques, très répandus dans le règne végétal. Ils existent le plus souvent sous forme d'hétérosides (ou les flavonosides) dont les génines sont des dérivés de la phénylchromone (flavones vraies), la chromone étant la benzo γ-pyrone.

Les flavonosides sont composés de génine et d'une partie osidique. Il existe six groupes de flavonoïdes :

- ⊗ les flavones vraies,
- ⊗ les flavonols,
- ⊗ les flavanones,

- ⊗ les chalcones,
- ⊗ les isoflavones,
- ⊗ les xanthones et les aurones.

Au sens large du terme flavonoïdes, on inclut [83] :

- ⊗ les catéchols (catéchines) ou dérivés de l'hydroxy-3 flavanne
- ⊗ les proanthocyanidols ou dérivés du di-hydroxy-3,4 flavanne
- ⊗ les anthocyanes qui sont dérivés du flavylum

II.3.2 Flavonoïdes antirétroviraux

a) (-)-épicatéchine ; (-)-épicatéchine-3-O-gallate

Origine

Detarium microcarpum Guill. et Perr.(CAESALPINIACEAE)

Structure

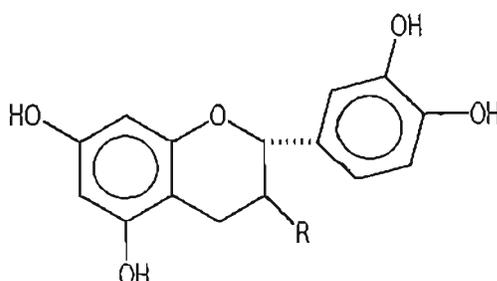


Figure 17 : Structure de (-)-épicatéchine (avec R = (-)OH) ou de (-)-épicatéchine-3-O-gallate(R=(-)O-gallate) [63].

Activité

Ces molécules empêchent la réalisation de la fusion virus-cellule à travers une interaction irréversible avec la gp120 [63]. Leurs CI_{50} sont respectivement de 2 $\mu\text{g/ml}$ et de 1 $\mu\text{g/ml}$ dans la réplication du VIH dans les cellules C8166.

b) (-)-Epicatechine gallate et (-)-epigallocatechine gallate

Origine

Camellia sinensis L. (THEACEAE)

Activité

NAKANE et collaborateurs ont décrit ces molécules comme inhibiteurs de la transcriptase reverse et des ARN et ADN polymérases de la cellule [75]. Ils sont aussi capables d'interagir à plusieurs étapes du cycle de réplication du VIH.

c) Baïcaline monohydraté (TJN-151)

Origine

Scutellariae radix (ASTERACEAE)

Structure

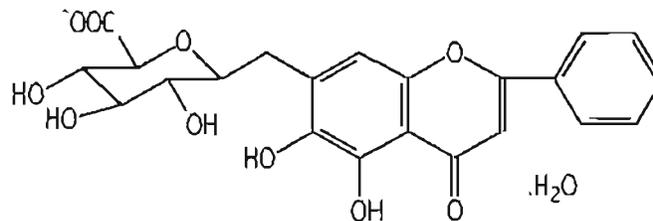


Figure 18 : Structure de la Baïcaline monohydratée [54]

Activité

La baïcaline inhibe la réplication du VIH-1 dans les cellules mononucléées du sang périphérique avec une C150 de 0,5 µg/ml d'après les travaux de KITAMURA et coll. [54]. Elle inhibe aussi la transcriptase reverse du VIH-1. Il n'a pas été noté d'inhibition de l'adsorption du virus contrairement aux autres flavonoïdes qui le font à travers une interaction irréversible avec la gp120 selon MAHMOOD et coll. [63].

d) Chrysine et les benzothiophènes

Origine

Amandes de diverses espèces de *Prunus* (*Prunus armeniaca* L., *Prunus domestica* L.) [ROSACEAE]

Structure

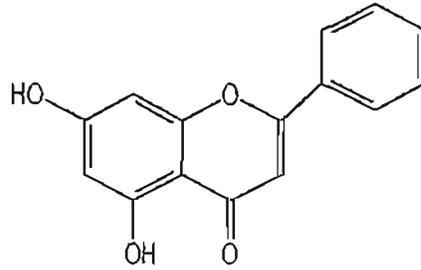


Figure 19 : Structure de la Chrysin [27]

Activité

CRITCHFIELD et collaborateurs ont montré que la chrysin et les benzothiophènes inhibent la caséine kinase II, une protéine cellulaire qui pourrait réguler la transcription du VIH-1 en phosphorylant d'autres protéines cellulaires impliquées dans le processus de transactivation transcription du VIH-1 [27]. Ils concluaient dans des travaux antérieurs que les flavonoïdes interfèrent avec la transcription du VIH-1 et de là previennent l'expression du VIH dans les cellules infectées latentes [26].

e) Swertifrancheside

Origine

Swertia franchetiana (GENTIANACEAE)

Structure

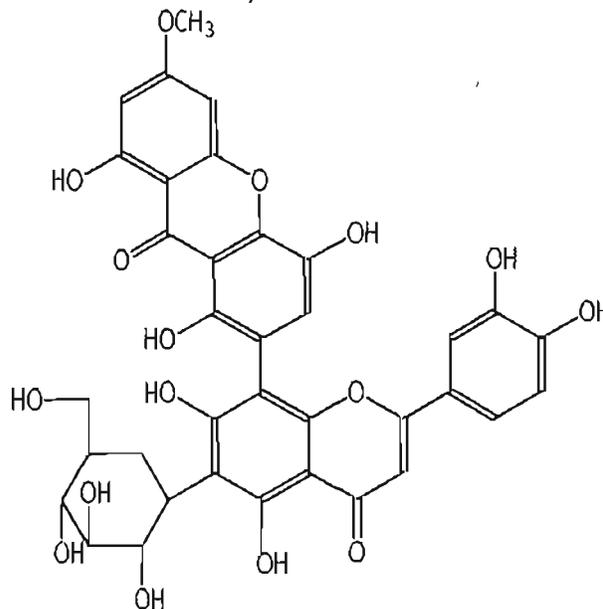


Figure 20 : Structure de Swertifrancheside [67]

Activité

MATTHEE citant les travaux de PENGSUPARP et coll. affirme que la swertifrancheside inhibe faiblement la transcriptase reverse du VIH-1 avec une CI_{50} de $43 \mu M$ [67]. Son mode d'action est plus lié à son affinité avec l'ADN et ceci expliquerait pourquoi elle est aussi inhibitrice de plusieurs autres polymérase, y compris l'ADN polymérase.

II.4 Les Alcaloïdes

II.4.1 Définition

C'est un groupe très hétérogène de substances organiques, azotées et douées de propriétés physiologiques. Leur structure est caractérisée par la présence d'un ou de plusieurs atomes d'azote.

II.4.2 Alcaloïdes antirétroviraux

a) Psychotrine et O-méthylpsychotrine

Origine

Racine ou rhizome sec de *Cephaelis ipecacuanha* (RUTACEAE)

Structure

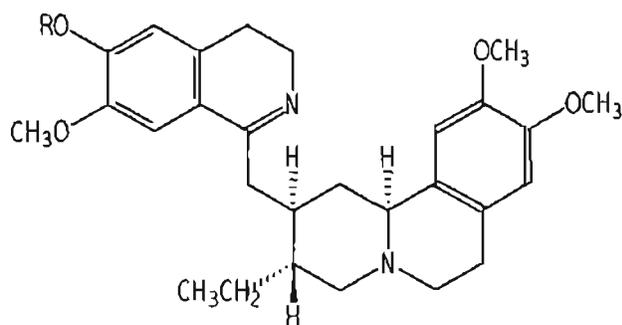


Figure 21 : Structure de la Psychotrine (R=H) et de l'O-Méthylpsychotrine (R=CH₃) [99]

Activité

TAN et coll. [99] ont montré que la psychotrine et l'O-méthylpsychotrine inhibent la transcriptase reverse du VIH-1.

b) Equisetine

Origine

Fusarium heterosporum (champignon)

Structure

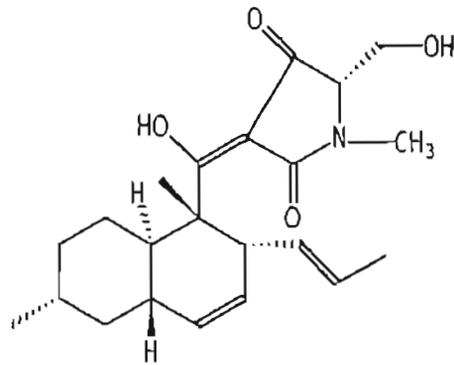


Figure 22 : Structure de l'Equisetine [42]

Activité

HAZUDA et coll. [42] ont montré que l'équisetine inhibe l'intégrase du VIH-1 à une concentration de 10 μM . D'autres composés analogues inhibent avec l'équisetine, les réactions de transfert des groupes in vitro et les réactions d'intégration dans les cellules infectées du VIH-1. L'effet de ces molécules sur la réplication du VIH-1 dans les cellules reste cependant à être élucidé.

c) Buchapine

Origine

Euodia roxburghiana benth (RUTACEAE)

Structure

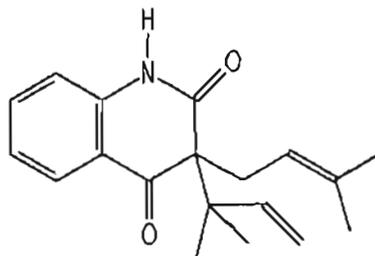


Figure 23 : Structure de la Buchapine [71]

Activité

La buchapine, selon les travaux de MC CORNICK et coll., possède une modeste activité anti-VIH dans les cultures de cellules CEM-SS. Sa CI_{50} est de 12 μM sur la réplication virale [71].

d) O-déméthyl-buchenavianine

Origine

Buchenavia capitata (COMBRETACEAE)

Structure

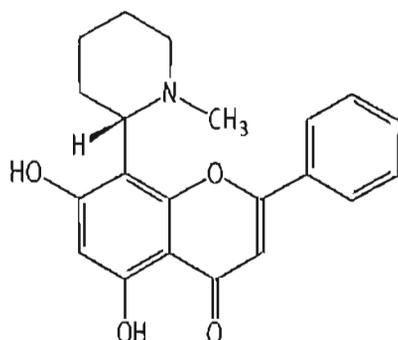


Figure 24 : Structure de l'O-déméthyl-buchenavianine [105]

Activité

Les travaux de VLIETINCK et coll. ont révélé la faculté de cette molécule à lutter contre les effets cytopathologiques du VIH dans une culture de cellules lymphoblastoïdes humaines [105].

e) Schumannificine

Origine

Schumanniphyton magnificum

Struture

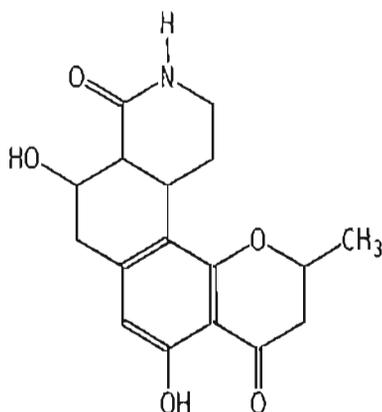


Figure 25 : Structure de la Schumannificine [105]

Activité

HOUGHTON cité par VLIETINCK [105] a montré que la schumannificine se fixe de façon irréversible sur la glycoprotéine gp120 du VIH et empêche de ce fait la fusion virus-cellule.

f) Papavérine

Origine

Papaver somniferum (PAPAVERACEAE)

Structure

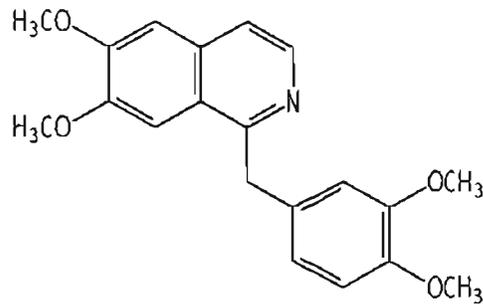


Figure 26 : Structure de la papavérine [105]

Activité

La papavérine exerce une activité inhibitrice sur le VIH. Cette activité se traduit par la lyse de certaines protéines du VIH, spécifiquement la gp 120 selon TURANO cité par VLIETINCK [105].

g) Michellamines A, B, C

Origine

Ancistrocladus korupensis (ANCISTROCLADACEAE)

Structure

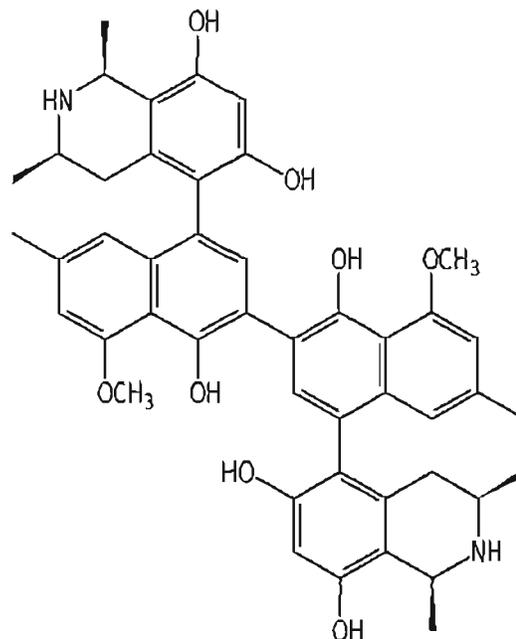


Figure 27: Structure de la Michellamine B [67]

Remarque: les liaisons terminales non spécifiées portent des méthyles (-CH₃). Idem pour toutes les structures suivantes.

Activité

Selon les travaux de BOYD et coll. cités par MATTHEE, les michellamines sont tous capables d'inhiber complètement la réplication du VIH-1 et du VIH-2 dans les cultures de cellules lymphoblastoïdes humaines [67]. La michellamine B, la plus abondante, inhibe la fusion cellulaire, la formation du syncytium et la transcriptase reverse.

II.5 Les saponosides

II.5.1 Définition

Les saponosides sont des hétérosides de stérols ou de triterpènes très fréquents chez les végétaux. Ils sont caractérisés par leurs propriétés tensio-actives. Ils se dissolvent dans l'eau en formant des solutions moussantes. La plupart des saponosides présentent des propriétés hémolytiques. Ils peuvent être classés en deux groupes selon la nature de leur génine :

- ⊗ saponosides à génine stéroïde
- ⊗ saponosides à génine triterpénique

II.5.2 Saponosides antirétroviraux

a) La Glycyrrhizine

Origine

racines de *Glycyrrhiza radix* (FABACEAE)

structure

c'est un glucoside de l'acide glycyrrhétique

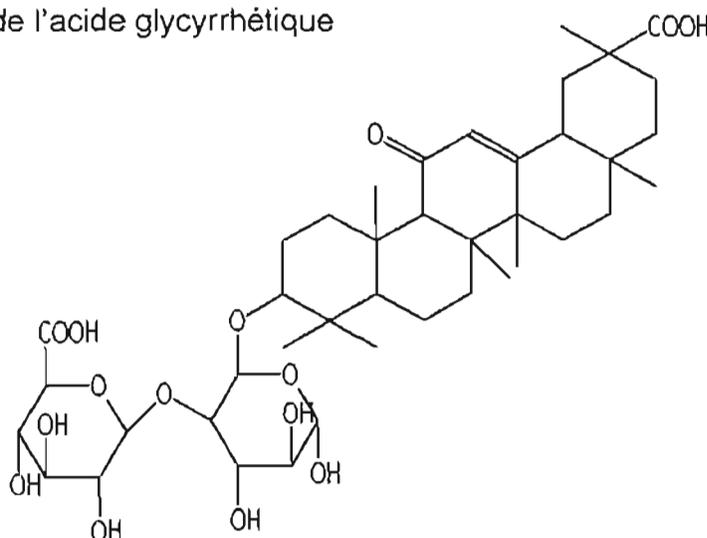


Figure 28 : Structure de la Glycyrrhizine [46]

Activité

Les travaux de ITO et coll. [46] démontrent l'activité antirétrovirale de la glycyrrhizine. Son mécanisme d'action est attribué à son interférence avec la liaison virus-cellule bien que le site d'interaction de la glycyrrhizine sur l'enveloppe glycoprotéine est à caractériser dans le futur. Cet agent antiviral a une CI_{50} égale à 0,15 mM dans les cellules MT-4.

b) Acide bétulinique et Acide platanique

Origine

Racines de *Syzygium claviflorum*(MYRTACEAE)

Structure

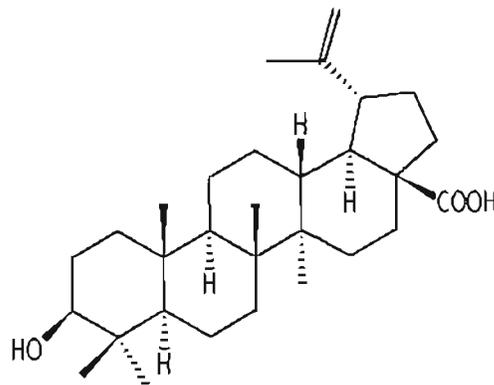


Figure 29 : Structure de l'acide bétulinique [33]

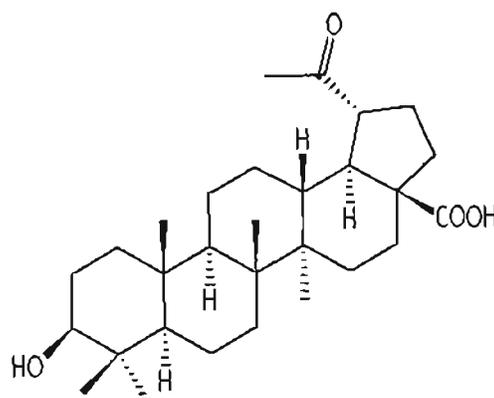


Figure 30 : Structure de l'Acide platanique [33]

Activité

Ils inhibent la réplication du VIH-1 dans les cellules lymphocyte H9 avec une CI_{50} de $1,4 \mu\text{M}$ pour l'acide bétulinique et de $6,5 \mu\text{M}$ pour l'acide platanique selon les travaux de FUJIOKA et coll. [33].

KASHIWSADA et coll. ont montré que les dérivés de l'acide bétulinique sont plus actifs ; l'acide dihydrobétulinique a une CI_{50} de $0,9 \mu\text{M}$ [50]. La substitution de l'hydroxyl en C3 de l'acide bétulinique et de l'acide dihydrobétulinique par le groupe 3,3- diméthylsuccinyl accroît l'activité anti-VIH de ces molécules (CI_{50} inférieur à $0,35 \mu\text{M}$).

Le dérivé RPR 103611 de l'acide bétulinique bloque l'infection à VIH avec une CI_{50} de 10 nM . Sa cible sur le VIH-1 est la gp41 [68]. Seulement une résistance virale s'observe contre cette molécule. Elle est due à des substitutions d'acides aminés en position 22 (Arg → Ala) et en position 84 (Ile → Ser) de la gp41. Malgré tout , la RPR 103611 reste la meilleure substance de faible poids moléculaire, non peptidique ayant bloqué l'entrée du VIH-1 dans les cellules en affectant la gp41. Elle peut être considérée comme la principale substance pour le développement des inhibiteurs de fusion VIH-cellules.

c) Acide nigranoïque

Origine

Schisandra sphaerandra (SCHISANDRACEAE)

Structure

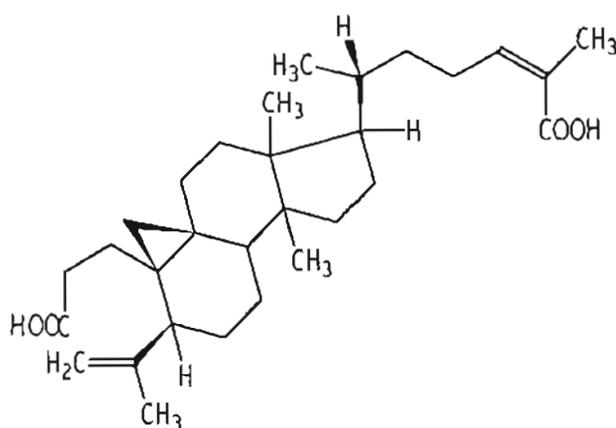


Figure 31 : Structure de l'acide nigranoïque [67]

Activité

L'acide nigronoïque manifeste son activité antirétrovirale en inhibant des enzymes du virus. Les travaux de SUN et coll. cités par MATTHEE attestent que cette molécule inhibe l'ADN-polymérase ADN dépendant avec une CI_{50} de $40 \mu\text{M}$ et l'ADN-polymérase ARN dépendant avec une CI_{50} de $158 \mu\text{M}$ [67].

d) Acide 3-p-hydroxybenzoate 1 β -Hydroxyaleuritolique

Origine

Maprounea africana (EUPHORBIACEAE)

Structure

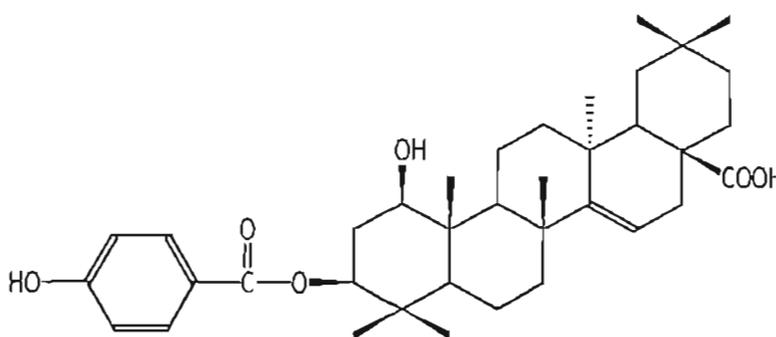


Figure 32 : Structure de l'acide 3-p-hydroxybenzoate 1 β -hydroxyaleuritolique [67]

Activité

Ce saponoside triterpénique est un inhibiteur de la transcriptase reverse. CHAUDHUN et coll. cités par MATTHEE ont obtenu une inhibition de la transcriptase reverse avec un CI_{50} de $3,7 \mu\text{M}$ [67].

e) Acide salaspermique

Origine

Tripterygium wilfordii (CELASTRACEAE)

Structure

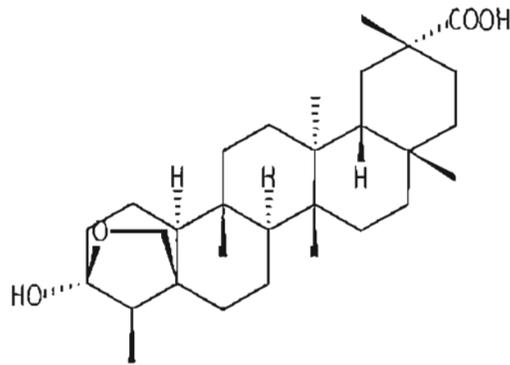


Figure 33 : Structure de l'acide salaspermique [67]

Activité

L'acide salaspermique inhibe la réplication du VIH. Cette activité a été étudiée par CHEN et coll. cités par MATTHEE [67]. L'étude a été menée dans une culture de lymphocytes H9 et la CI_{50} obtenue est de $32\mu M$.

f) Acide ursolique et acide maslinique

Origine

Geum japonicum

Structure

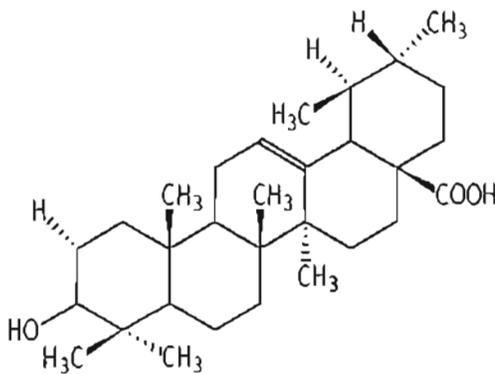


Figure 34 : Structure de l'acide ursolique [105]

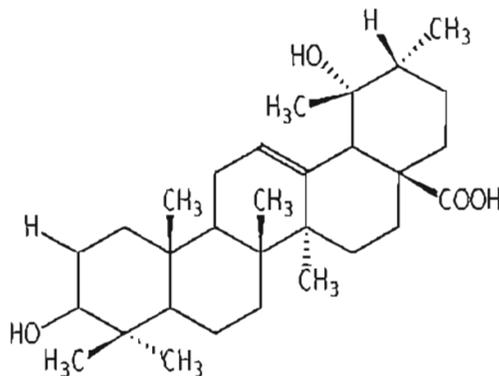


Figure 35 : Structure de l'acide maslinique [105]

Activité

Ce sont XI et coll. cités par VLIETINCK qui ont mis en évidence l'activité antirétrovirale de l'acide ursolique et de l'acide maslinique [105]. Cette activité se résume à l'inhibition de la protéase du VIH-1.

II.6 Les dérivés coumariniques

II.6.1 Définition

Les coumarines sont de dérivés de la benzo α -pyrone. Elles possèdent une ou plusieurs fonctions phénoliques, étherifiées ou non (à l'exception de la coumarine proprement dite) ; c'est pourquoi on les rattache souvent aux polyphénols. On les divise en :

- ⊗ coumarines simples
- ⊗ coumarines complexes où un noyau furanne ou pyrane est associé au noyau benzo α -pyrone.

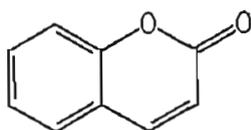


Figure 36 : structure de la benzo α -pyrone

II.6.2 Dérivés coumariniques antirétroviraux

a) Les Calanolides(A, B, Dihydro-calanolide)

Origine

Callophyllum lanigrum (CLUSIACEAE)

Structure

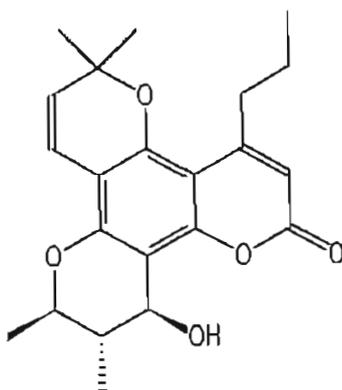


Figure 37 : Structure de (+)-Calanolide A [48]

Activité

KAHMAN et coll. ont démontré que ce sont l'isomère (+) de la calanolide A et l'isomère (-) de la calanolide B qui sont actifs sur le VIH [48]. Ils inhibent la réplication du VIH-1 avec une CI_{50} de $0,1 \mu M$. Ils peuvent être considérés comme des INNTR mais différent de ces derniers de synthèse dans leur profil de résistance au VIH. Les dérivés de la calanolide possèdent une activité antivirale 10 fois supérieure contre des souches résistantes du virus selon BUCKHEIT [20].

b) les Inophyllumes

Origine

Calophyllum inophyllum (CLUSIACEAE)

Structure

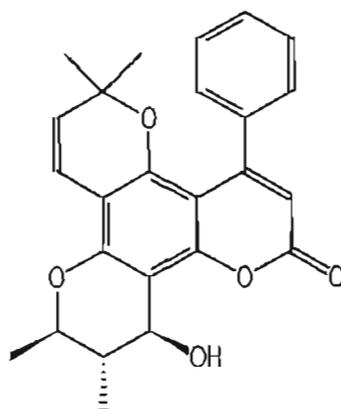


Figure 38 : Structure de (+)-Inophyllum B [84]

Activité

PATIL et coll. démontrent que l'isomère (+) de l'inophyllum inhibe la réplication du VIH-1 avec une CI_{50} de $1 \mu M$ [84].

c) Glycocoumarine et lycopranocoumarine

Origine

Glycyrrhiza glabra (FABACEAE)

Structure

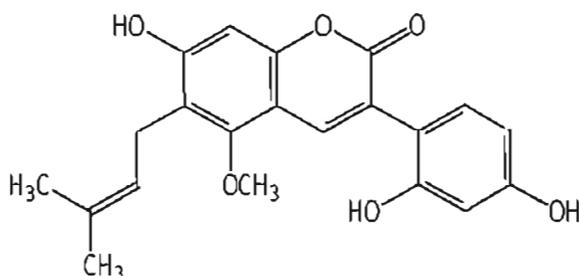


Figure 39 : Structure de la glycocoumarine [105]

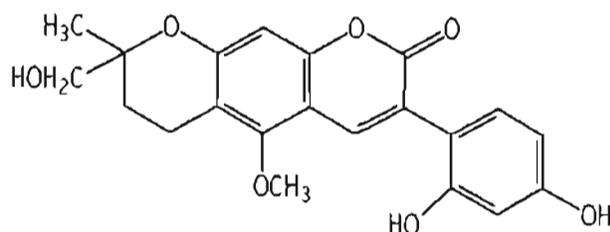


Figure 40 : Structure de la licopyranocoumarine [105]

Activité

Selon les travaux de HATANO et coll. cités par VLIETINCK, la glycocoumarine et la licopyranocoumarine inhibent la formation de cellules géantes dans l'infection à VIH dans une culture de cellules [105]. Cette inhibition se fait sans aucune cytotoxicité observable.

II.7 Les tanins

II.7.1 Définition

Les tanins sont des substances polyphénoliques de structure variée, de saveur astringente, ayant en commun la propriété de tanner la peau ; cette aptitude est liée à leur propriété de se combiner aux protéines. Ils sont classés en 2 groupes :

- ⊗ les tanins hydrolysables,
- ⊗ les tanins condensés.

II.7.2 Tanins antirétroviraux

a) Tellimagrandine

Origine

Bourgeons de *Eugenia caryophyllata* (MYRTACEAE)

Structure

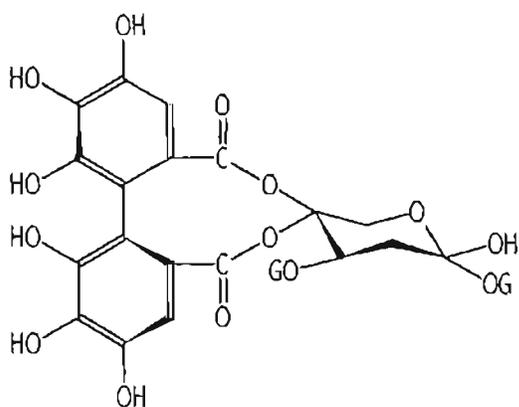


Figure 41 : Structure de la Tellimagrandine [53]

Activité

KIM et coll. ont découvert que la Tellimagrandine exerce une grande activité inhibitrice sur la formation du syncytium du VIH-1 avec une CI_{50} de $16,12 \pm 1,98 \mu\text{g/ml}$ [53].

b) Acide repandusinique

Origine

Mallotus repandus et *Phyllanthus niruri* (EUPHORBIACEAE)

Structure

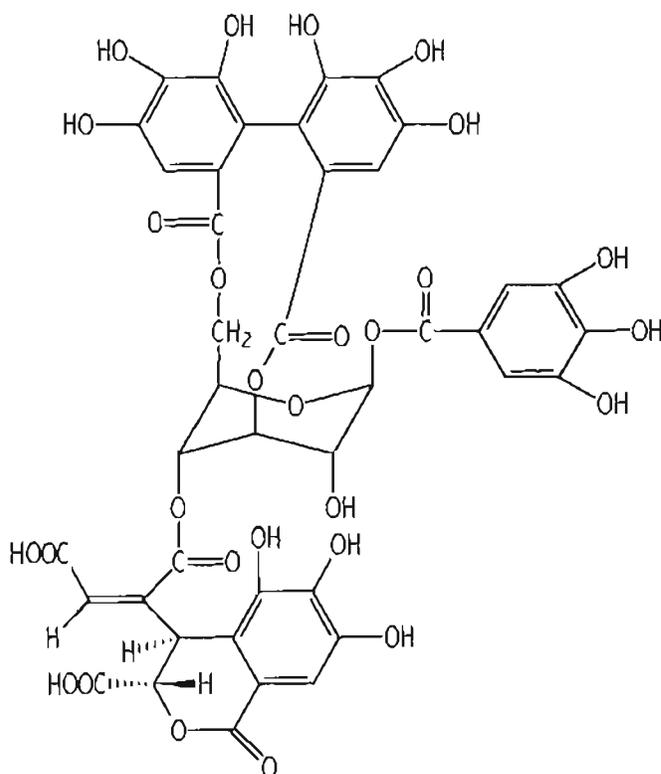


Figure 42 : Structure de l'Acide repandusinique [67]

Activité

L'acide repandusinique possède une grande activité inhibitrice de la transcriptase reverse du VIH-1 avec une CI_{50} de $0,05 \mu M$ et sur l'ADN polymérase avec une CI_{50} de $0,6 \mu M$ selon les travaux de SAIJO et coll. cités par MATTHEE [67]. Il est un inhibiteur effectif du VIH-1 mais présente une certaine cytotoxicité.

c) Acide digallique

Structure

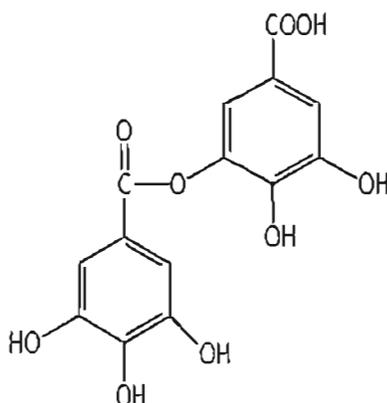


Figure 43 : Structure de l'acide digallique [67]

Activité

L'acide digallique est un tanin hydrolysable qui, selon les travaux de NAKANE et coll. cités par MATTHEE, inhibe à 90% la transcriptase reverse du VIH-1 avec une concentration de $0,5 \mu g/ml$ [67].

d) Shephagénines A et B

Origine

Shepherdia argentea (ELEAGNACEAE)

Structure

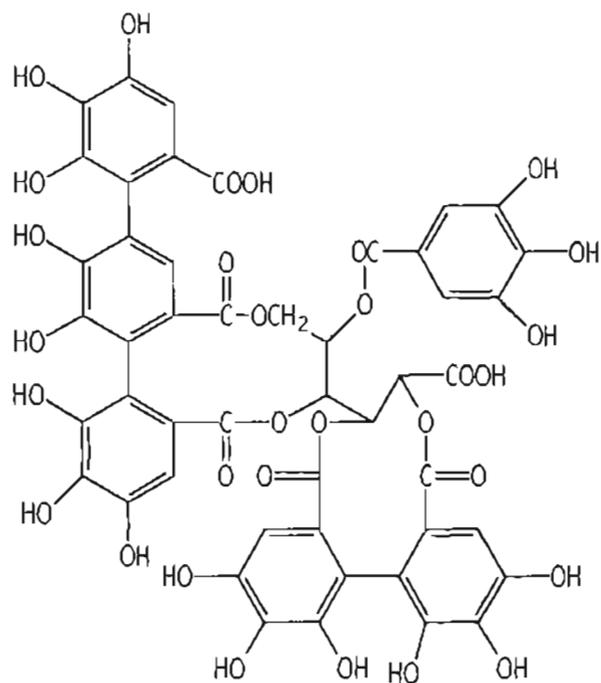


Figure 44 : Structure de la Shephagénine A [67]

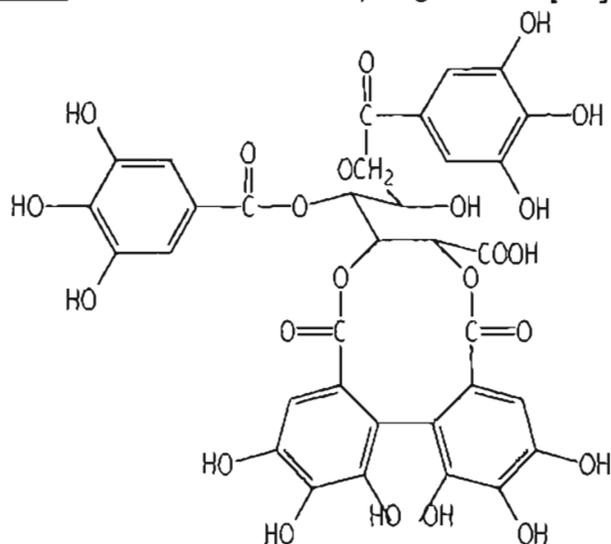


Figure 45 : Structure de la Shephagénine B [67]

Activité

Les shephagénines A et B inhibent la reverse transcriptase du VIH-1 avec une CI₅₀ de 49 et 74 nM respectivement selon YOSHIDA et coll. cités par MATTHEE [67].

II.8 les polyphénols antirétroviraux

a) Mallotojaponine (Dérivé de la phloroglucinol)

Origine

Péricarde de *Mallotus japonicus* (EUPHORBIACEAE)

Structure

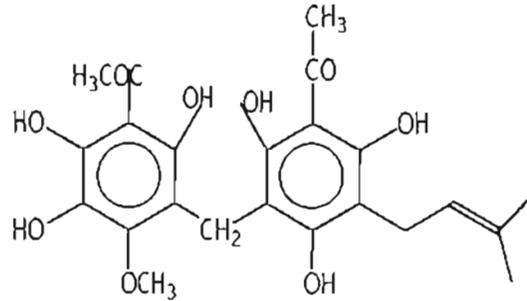


Figure 46 : Structure de Mallotojaponine [74]

Activité

Les travaux de NAKANE et coll. ont mis en évidence l'activité antirétrovirale de Mallotojaponine. Elle inhibe l'activité de la transcriptase reverse du VIH-1 [74].

b) Gossypol

Origine

Graines de *Gossypium herbaceum* (MALVACEAE)

Structure

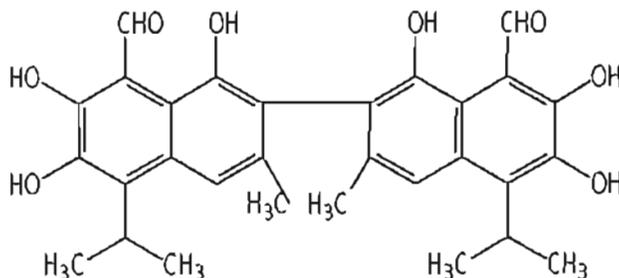


Figure 47: Structure du gossypol [105]

Activité

Le gossypol manifeste une activité inhibitrice contre les virus enveloppés y compris les VIH. Selon LIN et coll. cités par VLIETINCK, l'énantiomère (-) du gossypol est plus

actif que l'énantiomère (+) [105]. Leurs EC₅₀ sont respectivement de 1-5 μM et de 50-100 μM.

c) Curcumine et analogues

Origine

Rhizome de *Curcuma longa* L. (ZINGIBERACEAE)

Structures

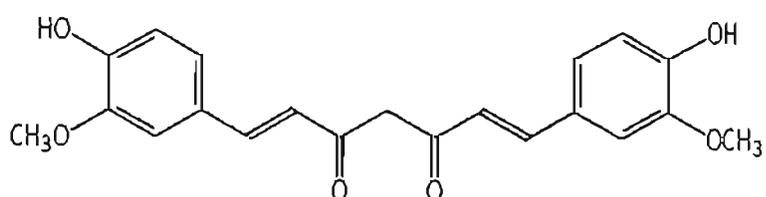


Figure 48 : Structure de la Curcumine [70]

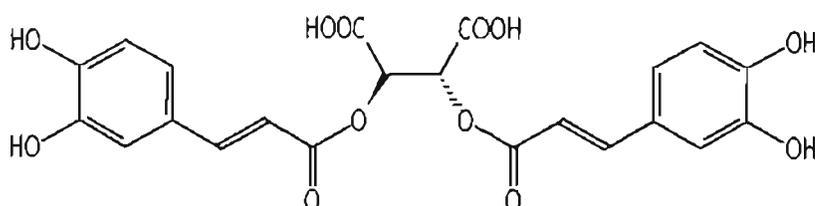


Figure 49 : Structure de l'Acide l-chicorique [87]

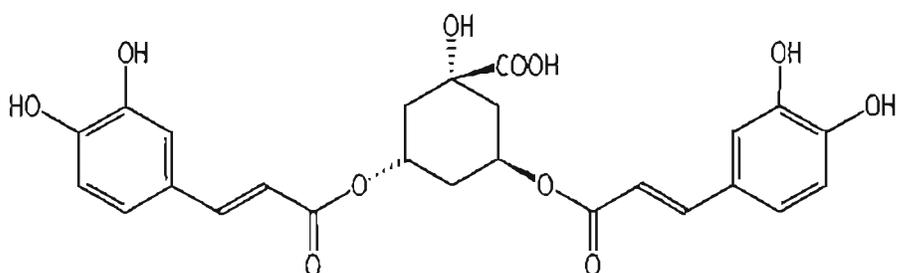


Figure 50 : Structure de l'acide 3,5-dicaffeoylquinique [87]

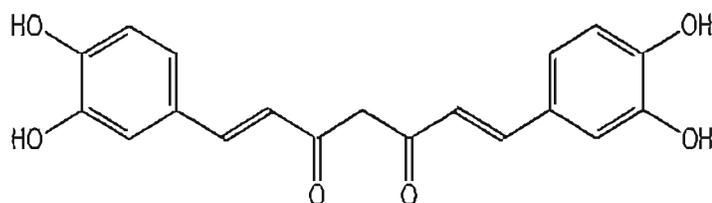


Figure 51 : Structure de la Dicafeoylméthane [69]

Activité

La curcumine, selon les travaux de MAZUMDER, inhibe l'intégrase du VIH-1 avec une $CI_{50}=40 \mu M$ [70].

L'acide dicaffeoylquinique et l'acide l-chicorique inhibent l'intégrase du VIH-1 à des concentrations comprises entre 0,06 et 0,66 $\mu g/ml$, et la réplication du VIH-1 dans des cultures cellulaires avec une CI_{50} de 1-4 $\mu g/ml$ [87]. Des analogues de la curcumine comme le dicaffeoylméthane et l'acide rosmarinique inhibent toute activité de l'intégrase avec une CI_{50} égale à 10 μM [69].

d) Hypericine et Pseudohypericine

Origine

Hypericum perforatum L. , CLUSIACEAE

Structure

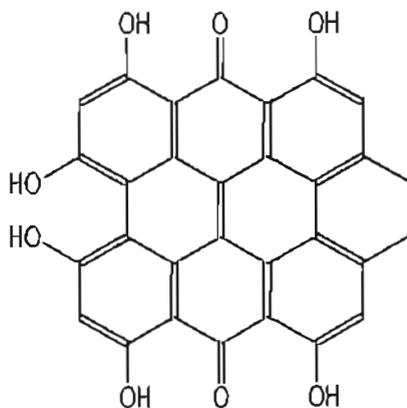


Figure 52 : Structure de Hypericine [58]

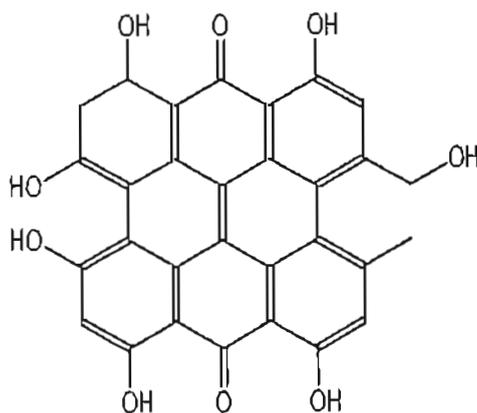


Figure 53 : Structure de Pseudohypericine [58]

Activité

L'hypericine et la pseudohypericine ont la capacité d'inactiver directement aussi bien les virions que d'interférer avec le processus d'assemblage d'après les travaux de LAVIE et coll. [58]. Hypericine continue de faire sa preuve comme un agent thérapeutique potentiel puisque FARNET et coll. lui reconnaissent une interaction avec les complexes de préintégration et donc affecte le processus d'intégration de l'ADN proviral [32].

II.9 Composés divers

Plusieurs autres composés de source naturelle diversifiée ont été décrits comme ayant des propriétés antirétrovirales.

a) Avarol et Avarone

Origine

Dysidea cinirea (éponge marine)

Structure

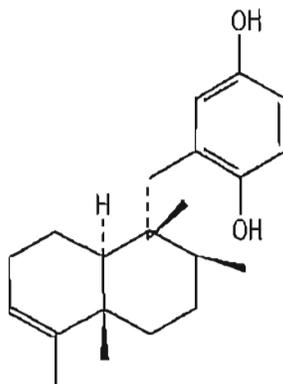


Figure 54 : Structure de l'Avarol [61]

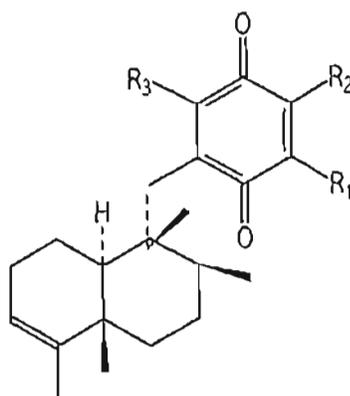


Figure 55 : Structure de l'Avarone [61]

	<u>R1</u>	<u>R2</u>	<u>R3</u>
Avarone E :	H	OMe	OH
Avarone F :	H	H	OH

Activité

LOYA et coll. ont trouvé que l'avarol et l'avarone inhibent la transcriptase reverse du VIH-1 [61] mais on ignore son activité sur la réplication du VIH car l'expérience sur la culture des cellules n'a pas encore été faite.

b) Toxiusol

Origine

Taxiclona toxius (DEMOSPONGIAE)

Structure

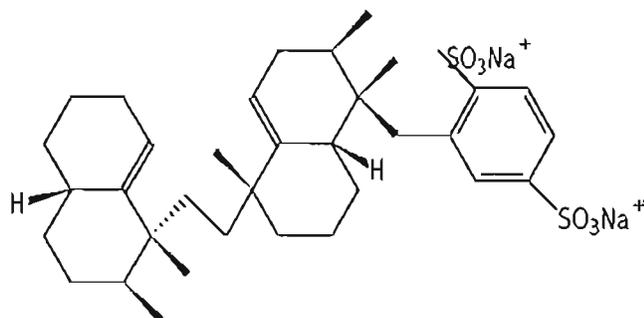


Figure 56 : Structure de Toxiusol [67]

Activité

Le toxiusol, selon LOYA et coll. cités par MATTHEE, est un inhibiteur de la transcriptase reverse du VIH-1 avec une CI₅₀ de 1,5 μM [67].

c) Illimaquinone

Origine

Smenospongia sp (IRCINIIDAE)

Structure

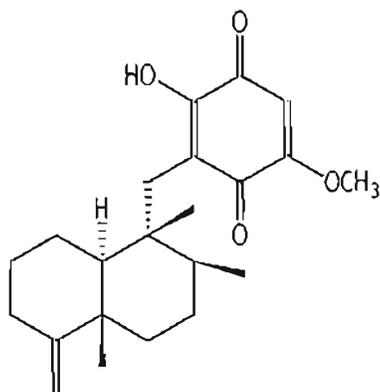


Figure 57 : Structure de l'Illimaquinone [62]

Activité

LOYA et coll. ont soutenu que l'illimaquinone inhibe l'activité de la RNase associée à la transcriptase reverse du VIH-1 avec une concentration inhibitrice de 5-10 µg/ml [62]. Mais son activité dirigée contre la réplication du virus dans une culture de cellule n'est pas encore élucidée.

d) Dérivés de l'ingénol

Origine

Racines sèches de *Euphorbia kansui* (EUPHORBIACEAE)

Structure

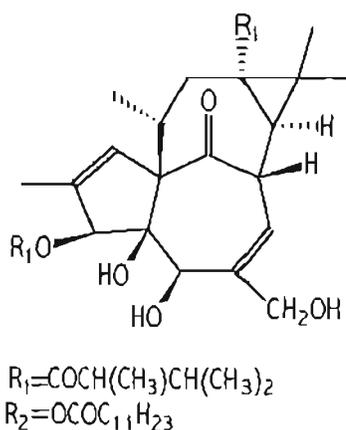


Figure 58 : structure du dérivé RD4-2138 de l'Ingenol [34]

Activité

Selon FUJIWARA et coll., le dérivé RD4-2138 de l'ingénol manifeste une activité anti-VIH en inhibant l'adsorption des virus par les cellules hôtes [34]. Dans une autre étude de FUJIWARA, la RD4-2138 exerce une activité anti-VIH-1 dans les cellules MT-4 avec une CI_{50} de 0,07 nM. Cette activité serait due à sa capacité de réduction des récepteurs du gp120 [35].

e) (-)gomisine

Origine

fruit de *Schisandra chinensis* (SCHISANDRACEAE)

Structure

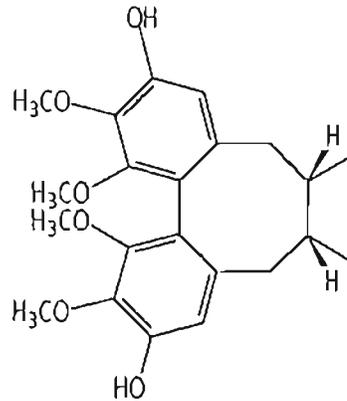


Figure 59 : Structure de la (-)-Gomisine [67]

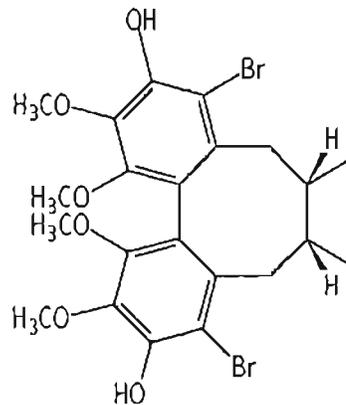


Figure 60 : Structure du composé 1506 [67]

Activité

La (-)-gomisine inhibite la transcriptase reverse du VIH-1 avec une CI₅₀ de 45 µg/ml selon les travaux de FUJIHASHI cités par MATTHEE [67]. Des dérivés halogénés ont été préparés et l'un d'eux, le composé 1506, manifeste une activité inhibitrice encore plus élevée et plus sélective avec une CI₅₀ de 1 µg/ml.

f) (-)-Arctigénine et (-)-Trachelogénine

Origine

Ipomea cairica (CONVOLVULACEAE)

Structure

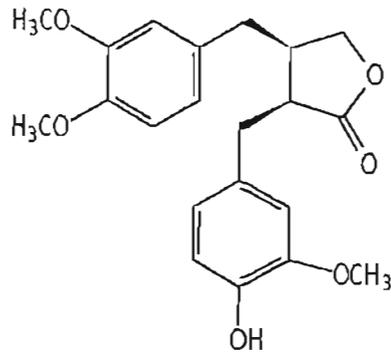


Figure 61 : Structure de (-)-Arctigénine [67]

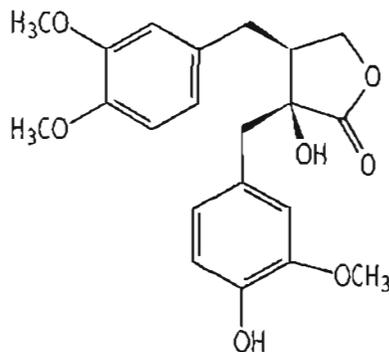


Figure 62 : Structure de la (-)-Trachelogénine [67]

Activité

La (-)-arctigénine et la (-)-trachelogénine inhibent l'intégration de l'ADN proviral du VIH-1 dans l'ADN cellulaire selon les travaux de PFEIFER et coll. cités par MATTHEE [67].

- g) L'extrait aqueux de l'algue *Arthrospira platensis* (précédemment appelé *Spirulina platensis*) est reconnu comme ayant une activité reductrice de l'infektivité du VIH-1 avec une CI₅₀ de 0,3-1,2 µg/ml ; mais les principes actifs de l'extrait ne sont pas encore connus [4].
- h) Le composé YHI-1, un analogue synthétique de l'acide d-cystéinologique isolé de sardines (*Sardinops melanostictus*) est un inhibiteur spécifique de la réplication du VIH-1 dans plusieurs cultures de cellules. YHI-1 agirait dans les cellules comme inhibiteur de la transcriptase reverse [85].

- i) Des saponines isolées des graines de soja ont été identifiées comme des inhibiteurs de l'infection du VIH avec une CI₅₀ de 0,25 mg/ml. Leur mécanisme d'action reste à être élucidé, mais d'emblé NAKASHIMA et coll. pensent qu'il pourrait être le même que celui de la glycyrrhizine [78].
- j) La mégalomicine est un antibiotique de la classe des macrolides ayant aussi bien un large spectre antibactérien qu'une activité antivirale. Elle inhibe la réplication du VIH-1 en prevenant le processus de formation de l'enveloppe du virus. Elle bloque le clivage de la glycoprotéine-précurseur gp160 en gp120 et gp41 et par conséquent la formation de particules virales infectieuses [90].

QUATRIEME PARTIE : LES PERSPECTIVES

Les travaux sur les molécules ARV se poursuivent avec beaucoup plus d'assurance car plus des études sont menées, mieux le virus est mieux cerné et les techniques de recherche sont raffinées.

Les molécules déjà existantes sur le marché jouent un grand rôle dans la prise en charge des patients. Mais les nombreux effets secondaires qui entraînent parfois des modifications voire des arrêts de traitement, l'apparition de souches résistantes sont des défis à relever. Et c'est pour cela que de nouvelles molécules sont en expérimentation et se montrent plus intéressantes.

Dans la classe des INNTR, nous citerons la DMP961 et la DPC082 qui apparaissent actifs in vitro sur des souches résistantes aux INNTR. Cette activité serait particulièrement importante sur des souches présentant les mutations Y181C et V106A, alors que l'efficacité sur les souches mutées en K103N serait plus modeste [51].

D'autres INNTR sont attendus dans les prochaines années : il s'agit du :

- ⊗ GW420 867X qui manifeste in vitro, une puissante activité antirétrovirale avec des CI₅₀ s'exprimant en nanomole.
- ⊗ AG 1549 (capravirine) qui apparaît efficace sur des souches virales présentant des mutations et des résistances aux autres INNTR,
- ⊗ MKC-442 (emivitine) dont l'intérêt particulier réside dans son efficacité sur des souches mutantes différentes de celles des autres INNTR.

Dans la classe des INTR, de nouvelles molécules sont attendues dont la plus intéressante serait la DAP/DXG. Son effet antirétroviral semble concerner les souches virales présentant des mutations de résistance à l'encontre de la lamivudine, de la zidovudine et même sur les souches résistantes aux INNTR(K103N).

De nouvelles antiprotéases sont en cours de développement et nous pouvons citer le Tipranavir dont l'activité est conservée vis-à-vis des souches résistantes aux autres inhibiteurs de la protéase [51].

En plus de ces nouvelles molécules dont les sites d'action sont la transcriptase reverse et la protéase, d'autres molécules sont en cours de développement et

concernent de nouveaux sites d'action. Cela entrainera l'apparition de nouvelles classes d'antirétroviraux.

Nous aurons :

- ⊗ La classe des inhibiteurs de l'intégrase qui sont sensés bloquer l'intégration de l'ADN viral dans le génome de la cellule hôte. Des produits comme le shionogi, le complexe y3, les dikéto-acides ont été mis au point mais la preuve de leur efficacité in vivo n'a pas encore été faite.
- ⊗ La classe des inhibiteurs de l'entrée du virus dans la cellule regroupe les inhibiteurs de la liaison au récepteur CD4, les inhibiteurs des récepteurs aux chimiokines (antagonistes de CXCR4 ou antagoniste de CCR5) et des inhibiteurs de la fusion VIH/membrane cellulaire – hôte. De cette classe nous retiendrons les molécules suivantes :
 - ◆ Le polypeptide T20 qui agit en bloquant la fusion par inhibition compétitive [16]. Elle est actuellement en essai clinique sous forme injectable.
 - ◆ Les bicyclames dont le chef de file est l'AMD 3100 ; ce sont des antagonistes des récepteurs CXCR4 [91] et ont une activité anti-VIH-1 et anti-VIH-2 sur les souches T-tropiques inductrices de syncytia.

Des recherches sont menées aussi sur des molécules déjà connues et utilisées couramment pour des pathologies précises. C'est le cas de la chloroquine qui est utilisée depuis plusieurs décennies pour le traitement du paludisme.

Cette molécule a particulièrement inspiré A. SAVARINO et ses collaborateurs. Selon GREER [39] qui rapporte les travaux de SAVARINO, la chloroquine et ses dérivés manifestent une activité inhibitrice contre le VIH in vitro ; le mécanisme d'action n'est toujours pas connu entièrement mais la molécule semble bloquer les effets post-transcriptionnels de la gp120 du VIH.

GALE [36] rapportant d'autres travaux de SAVARINO, affirme que la possibilité pour la chloroquine d'inhiber la réplication des isolats du VIH-1 et des isolats du VIH-2 a été démontrée. L'espoir de trouver un médicament agissant sur un nouveau site, la gp120 n'est donc pas un vain mot.

Une étude de SPERBER et coll. [95] portant sur la comparaison de l'effet de la chloroquine et celui de la zidovudine sur la reconversion virale chez des patients asymptomatiques montre des taux équivalents de réduction de cette reconversion .

La chloroquine étant une molécule dont la pharmacologie et sa toxicité sont bien maîtrisées, son utilisation en association avec des antirétroviraux dans le traitement du SIDA pourrait être un apport heureux pour les pays pauvres et le Burkina en particulier.

La reconstitution d'un système immunitaire efficace serait un apport considérable dans la prise en charge des patients du SIDA. Des compléments nutritionnels qui comblent le déficit de l'organisme en certains nutriments sont de plus en plus formulés. Pour comprendre comment ces compléments jouent leur rôle, il faut savoir comment le VIH affecte le statut nutritionnel.

Dans le cas de l'infection à VIH, on note une atteinte du statut nutritionnel. L'immunodépression affecte le tractus gastro-intestinal et favorise entre autres, les infections opportunistes du tractus, des diarrhées et une atrophie des villosités intestinales. Cet état entraîne une malabsorption des nutriments. L'altération de certains métabolismes dus à ces nutriments est constaté et se traduit par l'altération de l'état général du patient.

Pour traiter cette altération, il faut d'abord, diagnostiquer et traiter les infections opportunistes du TGI . Il faut ensuite instaurer une alimentation saine et équilibrée. Certains praticiens de la médecine préconisent beaucoup plus de calories pour ces patients. C'est dans cette logique que les compléments nutritionnels sont proposés. Ils ont cette particularité d'être immunostimulants.

Un groupe de chercheurs [79] a mis au point des compléments nutritionnels qui ne sont que des associations de plantes immunostimulantes afin d'améliorer la santé et le bien être des personnes vivant avec le VIH. Il s'agit de l'IMMUBOOST, de l'IMMUPOWER et de la SYMTRAMINA.

- ⊗ **IMMUBOOST** : est une association de deux champignons connus de la médecine chinoise : *Lentinula edodes* (berk.) et *Ganoderma lucidum* (POLYPORACEAE). Cette association stimule la production d'interférons (protéine inhibant la reproduction de virus), des cytokines (qui stimulent la multiplication de certaines cellules immunitaires).

- ⊗ **IMMUPOWER** est une association d'une levure (*Saccharomyces cerevica*) et de *Astragalus membranaceus* (FABACEAE). De la levure est extrait le β -glucan, un antioxydant puissant avec une grande capacité de destruction des radicaux libres et renforce le système immunitaire en stimulant les macrophages. L'astragalus stimule la sécrétion d'interférons, active et accroît le nombre de macrophages. Il restaure aussi l'action des cellules tueuses.
- ⊗ **SYMTRAMINA** : c'est une association de quinze (15) plantes chinoises à activité antivirale et immunostimulante. Cette association renforce selon les auteurs, les activités immunitaires et augmente le potentiel antioxydant dirigé contre les radicaux libres.

Ces compléments nutritionnels pourraient apporter une amélioration dans la prise en charge du VIH/SIDA et aider les pays pauvres où sévit la malnutrition et la faim.

Selon CARTER [21], plusieurs études menées en Zambie, en Afrique du Sud et en Tanzanie ont montré qu'une simple supplémentation en nutriments peut avoir un impact significatif sur le degré de souffrance ou le taux de mortalité des personnes vivant avec le SIDA.

Une autre perspective importante sera l'aboutissement des substances d'origine naturelle qui montrent déjà un grand intérêt dans les essais in vitro. Ces molécules pourraient conduire à d'autres voies thérapeutiques et contribuer à combattre le VIH tout en générant moins d'effets secondaires que le font les molécules de synthèse.

Aussi le développement de la recherche sur les substances d'origine naturelle à activité anti-VIH suscite chez les chercheurs, une recherche sur des plantes africaines utilisées par des guérisseurs pour traiter le SIDA. De nos jours, plus de 120 plantes ont été impliquées dans des préparations exerçant une activité antivirale et beaucoup d'entre elles poussent en Afrique comme l'aloë, le zingiber sp [94].

Ces perspectives nous font dire que l'espoir de pouvoir guérir le SIDA est permis mais chacun doit toujours observer les règles de prévention.

CONCLUSION

La recherche d'une meilleure thérapeutique de l'infection à VIH se déroule sur plusieurs axes. Le traitement étiologique étant le plus important dans la prise en charge de l'infection, les recherches sur les antirétroviraux se mènent aussi bien dans le domaine de la synthèse chimique que celui de la phytochimie.

Les médicaments antirétroviraux sont les meilleurs moyens dont nous disposons de nos jours pour un meilleur traitement. La polythérapie avec ces médicaments antirétroviraux a pu améliorer et prolonger la vie des personnes infectées par le VIH, mais ne guérit toujours pas l'infection. Les recherches se poursuivent et de nouvelles molécules agissant sur la transcriptase reverse et la protéase seront disponibles dans un proche avenir. De nouveaux sites d'action de médicaments sur le VIH sont explorés et seront d'un apport considérable dans le traitement antirétroviral.

La recherche sur les substances d'origine naturelle montre un grand nombre de molécules très intéressantes pour combattre le VIH. Bien que les molécules soient à l'étape d'expérimentation *in vitro*, leurs efficacités contre le VIH ont été démontrées. Ces molécules sont très variées dans leurs structures, leurs origines, et dans leurs sites d'action. De ce grand nombre de molécules viendront certainement des médicaments qui nous aideront à combattre le VIH.

L'inaccessibilité des personnes infectées des pays sous-développés aux antirétroviraux doit interpeller les chercheurs de ces pays. La phytothérapie pourrait être une voie pour ces chercheurs de participer à la recherche de médicaments antirétroviraux et leur permettre ainsi d'apporter leur contribution à la recherche de solutions au problème du VIH/SIDA.

Des plantes qui poussent en Afrique comme *Ancistrocladus korupensis* [67] ont fait l'objet de recherche dans des laboratoires hors du continent. Ces plantes ont manifesté des propriétés antirétrovirales.

Certaines plantes comme *Combretum micranthum*, *Securidaca longepedunculata* et *Guiera senegalensis* [105] manifestant des propriétés antirétrovirales se rencontrent au Burkina. Certes elles ne seront pas les seules à manifester une activité antirétrovirale étant donné que la flore végétale de notre pays est riche et très variée. Puissent ces quelques exemples inspirer des recherches sur des plantes de notre pays.

BIBLIOGRAPHIE

1. Agut H, Calvez V, Gautheret-Dejean A. (2001). Virologie médicale et infection VIH. In : Girard PM, Katlama C, Pialoux G. VIH éd.. Paris, doin 2000 ; 11-20
2. Arakadi R, Tamamura H, Premanathan M et coll. (1999).T134, a small-molecule CXCR4 inhibitor, has no cross-drug resistance with AMD 3100, a CXCR4 antagonist with a different structure.
J Virol;73 : 1719-23
3. Association des Professeurs de Pathologie Infectieuse et Tropicale (APPIT).(1994). Maladies infectieuses.
Edition. Paris, 1994 ; 649p
4. Ayehunie S, Belay A, Baba TW, Ruprecht RM.(1998). Inhibition of HIV-1 replication by an aqueous extract of *Spirula platensis* (*Arthrospira platensis*).
J Acquir Immune Defic Syndr; 18 : 7-12
5. Baba M, De Clercq E, Schols et coll.(1990). Novel sulfated polysaccharides :dissociation of anti-human immunodeficiency virus activity from antithrombin activity.
J infect dis; 161 : 208-13
6. Baba M, Okamoto M, Takeuchi H.(1991).Inhibition of Human Immunodeficiency Virus type 1 replication in acutely and chronically infected cells by EM2487, a novel substance produced by a streptomycetes species.
Antimicrob Agents Chemother ; 43 :2350-5
7. Baba M, Schols D, Pauwels R et coll.(1990). Sulfated polysaccharides as potent inhibitors of Hiv-induced syncytium formation : a new strategy towards Aids chemotherapy.
J acquir immun defic syndr ; 3 : 493-9
8. Badavari S,O'neil MJ, Smith A, Heckelman PE.(1989). The merck index: encyclopedia of chemicals, drugs and biologicals 11e édition.
USA merck et co., inc ; 1606p

9. Balzarini J, Neyts J, Schols D et coll.(1992) The mannose-specific plant lectins from ymbidium hybrid and epipactis helleborine and the (N-acetylglucosamine) n-specific plant lectin from Urtica Dioïca are potent and selective inhibitors of Human Immunodeficiency Virus and cytomegalovirus replication in vitro.
Antiviral res ; 18 : 191-207
10. Balzarini J, Schols D, Neyts J, Van Damme E, Peumans W, De Clercq E. (1991). α -(1-3) and α -(1-6)-d-mannose –specific plant lectins are markedly inhibitory to Human Immunodeficiency Virus and cytomegalovirus infections in vitro. Antimicrob agents chemother; 35 : 410-6
11. Barré-sinoussi F.(1996). HIV as the cause of AIDS.
Lancet, ; 348 :31-5
12. Barré-Sinoussi F.(2001). Virologie fondamentale de l'infection VIH . in : Girard PM, Katlama CH, Piatoux G.
VIH édition. Paris,doïn 2000 ; 3-10
13. Bauriaud R, Isopet J.(1995). Le Syndome d' Immunodéficience Acquis (SIDA).
Infectiologie, tome 5. rueil-malmaison : le moniteur internats, : 307-26.
14. Bazzo R, Tappin MJ, Pastore A, HARVey TS, CARVer JA, Campbell ID. (1998). The structure of melittin. A H-NMR study in methanol.
Eur J Biochem ;173 :139-46
15. Billich A, Hammerschmid F, Peichl P et coll.(1995). Mode of action of SDZ NIM 811, a nonimmunosuppressive cyclosporin A analog with activity against Human Immunodeficiency Virus (HIV) type 1 : interference with HIV protéin-cyclophilin A interaction.
J Virol ; 69 : 2451-61
16. Bolognesi D, Matthews T, Kang MC et coll.(2000). Developpement and clinical valuation of T-20= the first member of a novel class of antiretroviral agents that inhibit membrane fusion.

7th conference on retroviruses and opportunistic infections. San Francisco:
jan.30 - feb.2 [Abstract n°516]

17. Boyd MR, Gustafson KR, MC Mahon JB et coll.(1997). Discovery of cyanovirin-N, a novel Human Immunodeficiency Virus-inactivating protein that binds viral surface envelope glycoprotein gp120 : potential applications to microbicide development.
Antimicrob Agents chemother; 41 :1521-30
18. Brin-Vezinet F, Dormont J.(1996). Mesure de la charge virale dans le suivi des patients atteints par le VIH .
Methodes et indication. Paris ; flammarion médecine-science: 47p
19. Bruneton J. (1993). Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales, 2^e éd. Paris technique et document lavoisier ; 915p
20. Buckheit RWJ, White EL, Fliakas-Boltz V et coll. (1999). Unique anti-human immunodeficiency virus activities of nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors calanolide A, costatolide , and dihydrocostatolide.
Antimicrob agents chemother ;43 :1827-34
21. Carter GM.(2002). The role of dietary supplement in HIV.
ACRIA; 11(2): 5p
22. Choekijichais S, Kojima E, Anderson S et coll. (1995). Np-06 : a novel anti-Human Immunodeficiency Virus polypeptide produced by a streptomyces species.
Antimicrob Agents Chemother ; 39 : 2345-7
23. Comité National de Lutte contre le SIDA et les IST. (1999). Conclusions de l'atelier de consensus (ARV et MIO) 17-19 Mars 1999.
Ouagadougou ; Novembre :28p
24. Conseil National de Lutte contre le SIDA et les Infections Sexuellement Transmissibles. (2002). Situation épidémiologique : Données statistiques sanitaires sur le VIH/SIDA et les IST.
CNLS-IST Ouagadougou : janvier

25. Constantine KL, Friedrichs MS, Deflefsen D et coll. (1995). High-resolution solution structure of siamycin II : novel amphipathic character of a 21-residue peptide that inhibits HIV fusion.
J Biomol NMR; 5 : 271-86
26. Critchfield JW, Butero ST, Folks TM. (1996). Inhibition of Hiv activation in latently infected cells by flavonoïd compounds.
Aids res hum retrovir ;12 :39-46.
27. Critchfield JW, Coligan JE, Folks TM, Butera ST. (1997). Casein kinase II is a selective target of hiv-1 transcriptional inhibitors.
Proc Natl Acad Sci USA ; 94 : 6110-5
28. De Clercq E. (2000). Current lead natural products for the chemotherapy of Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection.
Medecinal Research Reviews ;20 :323-49
29. Delfraissy IF. (1999). Prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH. Recommandation du groupe d'experts.
Paris ; flammariion médecine-science : 231p
30. Denis F, M'boup S, Sangare A, Léonard G, Verdier M, Ranger S. (1998). Les virus de l'immunodéficience humaine. structure, organisation génétique, réplication. in : Gentillini M. SIDA : infection à VIH, aspects en zone tropicale.
Paris: aupelf ellipses;12-34
31. Evans WC. (1998). Trease and evans' pharmacognosy. 14e éd.
London, bath press 1996;612p
32. FARN et CM, Wang B, Hansen M et coll. (1998). Human Immunodeficiency Virus type 1 cDNA integration : new aromatic hydroxylated inhibitors and studies of the inhibition mechanism.
Antimicrob agents chemother ; 42 :2245-53

33. Fujioka T, Kashiwada Y, Kilkuskie RE et coll. (1994). Anti-AIDS agent, 11.betulinic acid and platanic acid as anti-hiv principles from *Syzigium claviflorum* and the anti-HIV activity of structurally related triterpenoids. *J Nat Prod* ;57 :243-7
34. Fujiwara M, Ijichi K , Tokuhira K et coll. (1996). Mechanism of selective inhibition of Human Immunodeficiency Virus by ingenol triacetate. *Antimicrob agents chemother* ;40 :271-3
35. Fujiwara M, Ijichi K, Tokuhira K et coll. (1996). Ingenol derivatives are highly potent and selective inhibitors of hiv replication in vitro. *Antiviral Chem Chemother*; 7 :230-6
36. Gale K. (2001). Chloroquine inhibits in vitro replication of HIV-1 and HIV-2 . *Reuters Health information* 12-13: EST:2p
37. Gentilini M, Duffo B et coll. (1993). infection à VIH et SIDA en zone tropicale. in : *Medecine tropicale*, 5^e édition. Paris : médecine-sciences, flammariion, : 435-59
38. Getchell JP, Hicks DR, Svinivasan A et coll. (1987). <<Human Immunodeficiency virus isolated from a serum sample collected in 1976 in Central Africa>>. *J. Inf. Dis.*; 156: 833-7
39. Greer M. (2001). AIDS therapies: chloroquine can be effective option for patients in poor countries. *AIDSWEEKLYPLUS*; Monday, March 26,:2p
40. Guay LA, Musoke P, Fleming T. (1999). Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother to child transmission of HIV-1 in kampala, Uganda : HIVnet 012 randomised trial. *Lancet* ; 354 : 795-802
41. Hashimoto K, Kodama E, Mori S et coll. (1996). Antiviral activity of a sulphated polysaccharide extracted from the marine pseudomonas and marine plant dinoflagellata against human immunodeficiency viruses and

other enveloped viruses.

Antiviral chem chemother ; 7 : 189-96

42. Hazuda D, Blau CU, Felock P et coll. (1999). Isolation and characterization of novel Human Immunodeficiency Virus integrase inhibitors from fungal metabolites.
Antiviral chem chemother ; 10 : 63-70
43. Ho DD, Moudgil T, Alam M. (1989). Quantification of Human Immunodeficiency Virus type 1 in the blood of infected persons.
N Engl Med; 321 : 1621-5
44. Huraux JM. (1997). Dossier :la charge virale dans le tissu lymphoïde.
Bulletin de l'ANRS ; 22 :7-25
45. Ikeba R, Haraguchi Y, Ikeba Y, Kondo S, Takeuchi T, Hoshino H. (1996)
Inhibition of Human Immunodeficiency Virus type 1 infectivity by a new amine bellenamine.
Antiviral Res ; 29 :163-73
46. Ito M, Sato A, Hirabayashi K et coll. (1988). Mechanism of inhibitory effect of glycyrrhizin on replication of human immunodeficiency virus (HIV).
Antiviral res ;10 : 289-98
47. Jiratchariyakul W, Wiwat C, Vongsakul M et coll. (2001). HIV inhibitor from thai bitter gourd.
Planta medica ; 67 :350-3
48. Kahman Y, Gustafon KR, Fuller RW et coll. (1992). The calanolides, a novel HIV-nhibitory class of coumarin derivatives from the tropical rainforest tree, calophyllum lanigerum.
J med chem ; 35 :2735-43
49. Kambiré Yibar. (2000). Les manifestations cardio-vasculaires au cours de l'infection par le VIH : étude épidémiologique et clinique de 79 cas.
Thèse méd Ouagadougou : FSS ;42 :96p

50. Kashiwsada Y, Hashimoto F, Cosentino IM, Chen CH, Garrett PE, Lee KH. (1996). Betulinic acid and dihydrobetulinic acid derivatives as potent anti-hiv agents.
J Med Chem ;39 :1016-7
51. Katlama C, Pialoux G, Girard PM. (2000). Traitements antirétroviraux. In : Girard PM, katlama C , Pialoux G. VIH éd. 2001.
Paris,doin ; 301-28
52. Kheraro J, Adam IG. (1974). La pharmacopée sénégalaise traditionnelle : plantes médicinales et toxiques.
Paris ; Vigot et frères :1019p
53. Kim HJ, Lee JS, Woo ER et coll. (2001). Isolation of virus-cell fusion inhibitory components from *Eugenia caryophyllata*.
Planta medica ;67 :277-9
54. Kitamura K, Honda M, Yoshizaki H et coll. (1998). Baicalin, an inhibitor of HIV-1 production in vitro.
Antiviral res ; 37 : 131-40.
55. Kohl NE, Emini EA, Schleif WA et coll. (1988). Active Human Immunodeficiency Virus protease is required for viral infectivity.
Proc Natl Acad Sci ; 85 : 4686-91
56. Kraus GA, Zhang W. (1995). The synthesis and biological evaluation of hypericin analogs.
Bioorg med chem lett ;5 :2633-6
57. Laloge M, Auregan G. (2001). La prise en charge thérapeutique des personnes vivant avec le VIH au Burkina Faso. Problèmes et perspectives.
La lettre du CEDIM dec; 11(4):8-11
58. Lavie G, Valentine F, Levin B et coll. (1989). Studies hypericin and pseudohypericin.
Proc natl acad sci usa;86 : 5963-7

59. Lee-Huang S, kung HF, Huang P Let coll. (1991). A new class of anti-HIV agents : gap31, daps 30 and 32.
Febs lett ;291 :139-44
60. Levy JA. (1998). Acute HIV infection and cells susceptible to HIV infection.
In levy JA, éd. Hiv and the pathogenesis of AIDS 2nd éd.
Washington DC : Asm Press, : 75-96
61. Loya S, Hizi A. (1990). The inhibition of Human Immunodeficiency Virus type 1 reverse transcriptase by avarol and avarone derivatives.
Febs lett ; 269 :131-4
62. Loya S, Tal R, Kashman Y, Hizi A. (1990). Illimaquinone, a selective inhibitor of the RNase H activity of Human Immunodeficiency Virus type 1 reverse transcriptase.
Antimicrob agents chemother ; 34 : 2009-12
63. Mahmood N, Pizza C, Aquino R et coll. (1993). Inhibition of hiv infection by flavonoïds.
Antiviral res ; 22 :189-99
64. Malaty LI, kuper JJ. (1999). Drug interactions of hiv protease inhibitors.
Drug safety; 20 : 147-69
65. Markowitz M, Connant M, Hurley A et coll. (1998). A preliminary evaluation of nelfinavir mesylate, an inhibitor of HIV-1 protease, to treat HIV infections.
J infect Dis ; 177 :1533-6
66. Maslo C, Tacomet C. (1996). Actualités sur le SIDA. In : EMC der.
Paris : Elsevier, ; 12-680A-20 : 1p
67. Matthée G, Wright AD, König GM. (1999). Hiv reverse transcriptase inhibitors of natural origin.
Planta medica ; 65 : 493-506

68. Mayaux JF, Bousseau A, Pauwels R et coll. (1994). Triterpene derivatives that block entry of human immunodeficiency virus type 1 into cells.
Proc natl acad sci usa ; 91 :3564-8
69. Mazumder A, Neamati N, Sunder S et coll. (1997). Curcumin analogs with altered potencies against hiv-1 integrase as probes for biochemical mechanisms of drug action.
J med chem ;40 :3057-63
70. Mazumder A, Raghavan K, Weinstein J, Kohn KW, Pommier Y. (1995). Inhibition of Human Immunodeficiency Virus type 1 integrase by curcumin.
Biochem pharmacol ;49 :1165-70
71. Mc Cornick JL, Mckee TC, Cardellina II JH, Boyd MR. (1996). HIV inhibitory natural products. 26.quinoline alkaloids from *Euodia roxburghiana*.
J Nat Prod.;59 :469-71
72. Murakami T, Nakajima T, koyanagi Y et coll. (1997). A small molecule CXCR4 inhibitor that blocks t cell line-tropic HIV-1 infection.
J Exp Med ;186 :1389-93
73. Nacoulma/Ouédraogo OG. (1996). Plantes médicinales et pratiques médicinales traditionnelles au Burkina Faso. Cas du plateau central. Tome II. Les annexes.
Thèse de Doctorat ès sciences naturelles. UO : 390p
74. Nakane H, Arisawa M, Fujita A, Koshimura S, Ono K. (1991). Inhibition of HIV-reverse transcriptase activity by some phloroglucinol derivatives.
Febs lett ;286 : 83-5
75. Nakane H, Ono K. (1990). Differential inhibitory effects of some catechin derivatives on the activities of Human Immunodeficiency Virus reverse transcriptase and cellular deoxyribonucleic and ribonucleic acid polymerase.
Biochemistry ; 29 : 2841-5

76. Nakashima H, Ichiyama K, Inazawa K et coll. (1996). Fr 901724, a novel anti-Human Immunodeficiency Virus (HIV) peptide produced by streptomycetes, shows synergistic antiviral activities with HIV protease inhibitor and 2',3'-ideoxynucleosides.
Biol Pharm Bull ; 19 :405-12
77. Nakashima H, Masuda M, Murakami T et coll. (1992). Anti-human immunodeficiency virus activity of a novel synthetic peptide, T22([Tyr-5,12, Lys-7] polyphemusin II) : a possible inhibitor of virus-cell fusion.
Antimicrob Agents chemother; 36: 1249-1255
78. Nakashima H, Okubo K, Honda Y, Tamura T, Matsuda S, Yamamoto N. (1989). Inhibitory effect of glycosides like saponin from soybean on the infectivity of HIV in vitro.
AIDS;3:655-8
79. NHI 2T/NATURALIA. La bonne santé c'est avant tout un système immunitaire fort et efficace.
NHI 2T/NATURALIA. Ouagadougou. Newhorizon-syms(a)cenatrin.bf
80. ONUSIDA /OMS. (2001). Le point sur l'épidémie de SIDA : Décembre 2001.
ONUSIDA/OMS : 29p
81. ONUSIDA/OMS. (1998). Traitements antirétroviraux : modules d'information.
Genève :
ONUSIDA/OMS
82. Panteleo G, Graziosi C, Fauci AS. (1993). Mechanisms of disease : the immunopathogenesis of Human Immunodeficiency Virus infection.
N Engl J Med ; 328 : 327-36
83. Paris M, Hurabielle M. (1980). Abrégé de matière médicale : pharmacognosie.Tome 1. Généralités-monographie.
Paris ; Masson;339p

84. Patil AD, Freyer AJ, Eggleston DS et coll. (1993). The inophyllums, novel inhibitors of HIV-1 reverse transcriptase isolated from the malaysian tree, *Calophyllum inophyllum* Linn.
J med chem ; 36 :4134-8
85. Premanathan M, Arakaki R, Ramanan S et coll. (1998).
3-(5-dimethylamino-1-naphthalenesulphonyl)-2-(3-pyridyl) thiazolidine(YHI-1) selectively inhibits human immunodeficiency virus type 1.
Antiviral chem chemother ;9 :423-30
86. Robertson DL, Sharp PM, Mclutchan PE, Hachn BH. (1995). Recombination in HIV-1.
Nature ; 374 : 124-5
87. Robinson WEJ, Reinecke MG, Abdel-Malek S, Jia Q, Chow SA. (1986).
Inhibitors of HIV-1 replication that inhibit HIV integrase.
Proc Natl Acad Sci USA ; 93 :6326-31
88. Rosenhein M, Itoua-Ngaporo A. (1989). SIDA infection à VIH, aspects en zone tropicale.
Paris ;ellipses : 336p
89. Rosenwirth B, Billich A, Steinkasserer A et coll. (1995). SDZ NIM 811.
Anti-HIV nonimmunosuppressive natural cyclosporin.
Drug of the future ; 20 : 579-83
90. San José E, Munoz-Fernandez MA, Alarcon B. (1997). Megalomicine inhibits HIV-1 replication and interferes with gp160 processing.
Virology; 239: 303-14
91. Schools D, Bridger G, Henson G et coll. (2000). Bicyclams as CXCR4 antagonists. 7th conference on retroviruses and opportunistic infections. San Francisco: Jan.30-Feb.2 [Abstract n°518].
92. Sereni D. (1998). Antiviral activity of amprenavir in combination with zidovudine/3TC in plasma and CSF in patients with hiv infection.
J Neuro Virol ;4 :365-7

93. Simon F, Mauclore P, Roques P et coll. (1998). Identification of a new human immunodeficiency virus type 1 distinct from group M and group O.
Nature medicine; 4 :1032-7
94. Sofowora A. (1998). Plantes médicinales et médecine traditionnelle d'Afrique.
Paris; karthala : 378p
95. Sperber K et coll. (1997). Comparison of hydroxchloroquine with zidovudine in asymptomatic patients infected with human immunodeficiency virus type 1.
Clin ther sept-oct; 19(5): 913-23.
96. Tamalet C, Lafeuillade A, Fantini J, Poggi C, Yahi N. (1997). Quantification of HIV-1 viral load in lymphoid and blood cells : assessment during four-drug combination therapy.
AIDS ; 11 : 895-901
97. Tamamura H, Arakaki R, Fumakoshi H et coll. (1998). Effective lowly cytotoxic analogs of an HIV-cell fusion inhibitor, T22 ([Tyr5,12, Lys7]-polyphemusin II).
Bioorg Med Chem ; 6 :231-8
98. Tamamura H, Murakami T, Masuda M et coll. (1994). Structure-activity relationships of an anti-HIV peptide, T22.
Biochem Biophys Res Commun;205 :1729-35
99. Tan GT, Kinghorn AD, Hughes SH, Pezzuto JM. (1991). Psychotrine and its o-ethyl ether are selective inhibitors of Human Immunodeficiency Virus-1 reverse transcriptase.
J bio chem ; 266 :23529-36.
100. Têtu+. Supplément gratuit de <<Têtu>> N°51. Edition 2001
101. Traoré A, Zigani WP, Banssé L. (2001). Expérience de la CAMEG du Burkina Faso dans la distribution des antirétroviraux.
La lettre du CEDIM decembre; 11(4): 18-24.

102. Van Gemen B, Kievits T, Vara P et coll. (1993). Qualitative and quantitative detection of HIV-1 RNA by nucleic acid sequence-based amplification. *AIDS*; 7 (supplement 2) : 3107-10
103. Vidal 2001
104. Vidal mise à jour de janvier à mai 2001
105. Vlietinck AJ, De Bruyne T, Apers s, Peter LA. (1998). Plant-derived leading compounds for chemotherapy of Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infection. *Planta Medica*; 64:97-109
106. Wachinger M, Kleinschmidt A, Winder D et coll. (1998). Antimicrobial peptides melittin and cecropin inhibit replication of human immunodeficiency virus 1 by suppressing viral gene expression. *J Gen Virol* ;79 :731-40
107. Wang YX, Neamati M, Jacob J et coll. (1999). Solution structure of anti-HIV-1 and anti-tumor protein map30 : structural insights into its multiple functions. *Cell* ; 99 :433-42.
108. Witvrouw M, Esté JA, Mateu MQ et coll. (1994). Activity of a sulfated polysaccharide extracted from the red seaweed *Aghardhiella tenera* against human immunodeficiency virus and other enveloped viruses. *Antiviral Chem Chemother*; 5 : 297-303

ANNEXES

I. Liste des graphiques et tableaux

Graphique 1 : Evolution du VIH/SIDA durant ces 20 dernières années	7
Tableau 2 : Evolution du nombre de cas de SIDA notifiés au Burkina Faso de 1986 au 30 juin 2001.....	17
Tableau 3 : Définition du SIDA de l'adulte africain 1986	25
Tableau 4 : Classification du SIDA du CDC (1993).....	29
Tableau 5 : Classification des manifestations de l'infection par le VIH en stades cliniques OMS (1990).....	28
Tableau 6 : Récapitulatif des ARV	34
Tableau 7 : Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase reverse.....	43
Tableau 8 : Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase reverse.....	47
Tableau 9 : Inhibiteurs de la protéase.....	54
Tableau 10 : Indication des priorités pour les thérapies ARV en fonction du stade de la maladie et des installations de laboratoire disponibles.....	56
Tableau 11 : Exemples de trithérapies comportant un inhibiteur de la protéase.....	61
Tableau 12 : Examens de laboratoire au cours d'une thérapie ARV.....	63

II. Liste des figures

Figure 1 : Morphologie et structure antigénique du VIH	10
Figure 2 : Cycle de réplication du VIH et sites d'action des antirétroviraux	15
Figure 3 : Schéma du cycle de réplication du VIH selon De Clerq	67
Figure 4 : Séquence de 101 acides aminés de N-cyanovirine	68
Figure 5 : Structure de la T 22	69
Figure 6 : Structure de la T134	69
Figure 7 : Séquence des 20 acides aminés de l'extrémité N-terminale de la mélittine	70
Figure 8 : Structure de l'EM 2487	71
Figure 9 : Séquence des 20 acides aminés de l'extrémité N - terminale de la map 30	71
Figure 10 : Séquence des 20 acides aminés de l'extrémité N-terminale de la trichosantine	72
Figure 11 : Structure de la bellenamine	72
Figure 12 : Structure de la SDZ NIM 811	73
Figure 13 : Structure de la siamycine I	74
Figure 14 : Séquence des 20 acides aminés de l'extrémité N-terminale de MRK 9	74
Figure 15 : Structure du dextrane sulfate	76
Figure 16 : Structure du pentosane sulfate	76
Figure 17 : Structure de l'épicatéchine et de l'épicatéchine-3-o-gallate	78
Figure 18 : Structure de la baïcaline monohydratée	79
Figure 19 : Structure de la chrysine	80
Figure 20 : Structure de la swertifrancheside	80
Figure 21 : Structure de la psychotrine et de l'o-méthylpsychotrine	81
Figure 22 : Structure de l'équisétine	82
Figure 23 : Structure de la buchapine	82
Figure 24 : Structure de l'O-déméthyl-buchenavianine	83
Figure 25 : Structure de la schumannificine	83
Figure 26 : Structure de la papavérine	84
Figure 27 : Structure de la michellamine B	84
Figure 28 : Structure de la glycyrrhizine	85

Figure 29 : Structure de l'acide bétulinique	86
Figure 30 : structure de l'acide platanique	86
Figure 31 : Structure de l'acide nigranolique	87
Figure 32 : Structure de l'acide 3-p-hydroxybenzoate 1 β -hydroxyaleuritolique	88
Figure 33 : Structure de l'acide salaspermique	89
Figure 34 : Structure de l'acide ursolique	89
Figure 35 : Structure de l'acide maslinique	89
Figure 36 : Structure de la benzo α -pyrone	90
Figure 37 : Structure de la (+)-calanolide A	90
Figure 38 : Structure de la (+)- inophyllum B	91
Figure 39 : Structure de la glycocoumarine	91
Figure 40 : Structure de la licopyranocoumarine	92
Figure 41 : Structure de la tellimagrandine	93
Figure 42 : Structure de l'acide repandusinique	93
Figure 43 : Structure de l'acide digallique	94
Figure 44 : Structure de la shephagénine A	95
Figure 45 : Structure de la shephagénine B	95
Figure 46 : Structure de la mallotojaponine	96
Figure 47 : Structure du gossypol	96
Figure 48 : Structure de la curcumine	97
Figure 49 : Structure de l'acide l-chicorique	97
Figure 50 : Structure de l'acide 3,5-dicaffeoylquinique	97
Figure 51 : Structure de la dicaffeoylméthane	97
Figure 52 : Structure de hypericine	98
Figure 53 : Structure de pseudohypericine	98
Figure 54 : Structure de l'avarol	99
Figure 55 : Structure de l'avarone	99
Figure 56 : Structure de la toxiusol	100
Figure 57 : Structure de l'illimaquinone	100
Figure 58 : Structure du dérivé RD4-2138 de l'ingénol	101
Figure 59 : Structure de la gomisine	102
Figure 60 : Structure du composé 1506	102
Figure 61 : Structure de la (-)-arctigénine	103
Figure 62 : Structure de la (-)-trachelogénine	103

UNITE DE FORMATION ET DE RECHERCHE
DES SCIENCES DE LA SANTE

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et mes condisciples:

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement,

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement,

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine,

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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

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

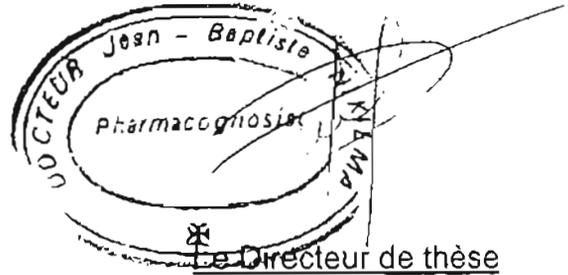
Vu et autorisé d'imprimer



Le Président du jury

Pr. O. G. NACOULMA
Biochimiste
01 BP. 1938 Ouaga 01

Vu et autorisé d'imprimer



Le Directeur de thèse

Pr. Dr. S. B. N. N. N. N. N.

Année Universitaire : 2001/2002

Auteur : DOULOUGOU Boukaré 01 BP 4482 Ouagadougou 01

Titre : Les médicaments antirétroviraux et les molécules organiques antirétrovirales d'origine naturelle

RESUME

Les médicaments antirétroviraux sont les moyens de traitement étiologique par excellence de l'infection à VIH. Plusieurs molécules sont commercialisées et agissent soit sur la transcriptase reverse, soit sur la protéase virale.

Les inhibiteurs de la transcriptase reverse sont soit nucléosidiques (zidovudine, didanosine, zalcitabine, stavudine, lamivudine, abacavir, adefovir), soit non nucléosidiques (névirapine, efavirenz, delavirdine).

Les inhibiteurs de la protéase sont : ritonavir, indinavir, saquinavir, nelfinavir, amprenavir, lopinavir.

Les présentations galéniques peuvent renfermer une seule ou une association de molécules ARV.

Le principe du traitement antirétroviral est de réduire au maximum (voire annuler) la charge virale et de restaurer l'immunité du patient. La trithérapie est le schéma présentant les meilleurs résultats de nos jours.

La charge virale et surtout la numération des CD4 sont des examens essentiels pour l'instauration et la surveillance d'une thérapie antirétrovirale.

Des examens biologiques courants tels que l'hémogramme, la bilirubinémie, la glycémie, le dosage des transaminases sont conseillés au cours de la thérapie antirétrovirale.

Au Burkina Faso, les problèmes rencontrés dans le traitement antirétroviral sont entre autres l'incapacité de la plupart des patients d'honorer leurs ordonnances et la faible disponibilité des examens para-cliniques.

Les recherches sur les molécules ARV d'origine naturelle sont au stade d'expérimentation in vitro. De nombreuses molécules sont actives et se répartissent dans plusieurs familles phytochimiques qui sont: les peptides, les polysaccharides, les flavonoïdes, les alcaloïdes, les saponosides, les dérivés coumariniques, les tanins, les polyphénols.

Ces molécules d'origine naturelle agissent à différents stades de réplication du VIH.

De nouvelles perspectives pour une meilleure thérapie antirétrovirale sont constituées de nouveaux médicaments inhibant la transcriptase reverse ou la protéase virale, de nouveaux sites d'action, la renaissance éventuelle de la chloroquine.

Mots clés : médicaments ARV, VIH, molécules naturelles, phytochimie