

Ministère de l'Enseignement
Supérieur et de la Recherche
Scientifique



République du Mali
Un Peuple Un But Une Foi

UNIVERSITÉ DES SCIENCES, DES TECHNIQUES
ET DES TECHNOLOGIES DE BAMAKO

**FACULTE DE PHARMACIE
(FAPH)**



Année universitaire : 2013-2014

N°/.....

THESE

**LE DEVENIR DES PATIENTS ADULTES
VIH+6MOIS APRES INITIATION AU
TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL**

Présentée et soutenue publiquement le 30/08/2014 devant
la Faculté de Pharmacie

Par :

M. Abdourhamane dit Seye SIDIBE
Pour obtenir le grade de Docteur en
Pharmacie
(DIPLOME D'ÉTAT)

Jury

Président : Pr Moussa T. DIARRA
Membre : Dr Amoustapha I. MAIGA
Membre : Dr Dramane KONE
Co-directeur : Dr Loseni BENGALY
Directeur : Pr Moussa Y. MAIGA

DEDICACE

Je dédie ce modeste travail :

A la mémoire de mon frère Ali Hassan SIDIBE (22 Mars 1998-1^{er} janvier 2014) :

Très heureux allai-je être si tu avais participé à ce grand évènement de ma vie.

Que ton âme repose en paix.

A ma mère, Adama Alassane et mon père, Hassan Zourkaleini :

Grace à Dieu, grace à vous, je suis. Voici le fruit de votre patience.

Je ne pourrai jamais oublier tout ce que vous avez fait pour qu'arrive ce jour,

Je ne pourrai jamais vous remercier à votre mérite.

J'ai souvenance quand vous veilliez à mes cheveux lorsque j'allais mal.

Soyez fiers, soyez heureux car vos bénédictions, conseils et encouragements ont permis la réalisation de ce travail. Nous sommes chanceux de vous avoir. Santé et longue vie à vous.

A mes frères Moussa et Zourkaleini Hassan dit Maoudo :

Vous avez toujours été présent sans jamais faillir, et pourtant Dieu seul sait : tous les jours ne sont pas roses. Merci pour votre soutien indéfectible. Je suis fier de vous. J'ai Foi, demain sera meilleur in chah Allah. Que Dieu nous protège !

A ma sœur Aminata Hassan :

Ton optimisme, ton sang froid, ta clairvoyance font de toi un être exceptionnel.

Merci pour tes conseils. Je t'aime petite sœur. Que Dieu nous garde !

REMERCIEMENTS

Je remercie :

ALLAH, Le Tout Puissant, de m'avoir permis de mener à terme ce travail.
Merci de m'avoir donné vie, santé et protection ; ce travail est Votre Volonté.

Paix et salut sur le prophète Mohamed et sa sainte famille.

Pardonnez-moi car nul n'est parfait.

A toute la famille SIDIBE, MAIGA :

C'est grâce à Dieu et Grace à vous que je suis à ce niveau aujourd'hui. L'enfant de ces familles que je suis n'a jamais manqué d'affection, d'amour ni de soutien moral et matériel.

Puisse ALLAH, Le Tout Puissant, nous garder unis et heureux pour toujours.

A mes grands-parents : Feu Zourkaleini SIDIBE, Feu Alassane MAIGA

Votre présence m'aura comblé. Reposez en paix.

A mes grands-mères : Aminata Assihagna et Haoua Younoussa :

Merci pour tout l'amour que vous m'avez toujours accordé.
Je vous aime et que Dieu nous donne une longue vie, une bonne santé.

A mon tonton, Drissa Amadou et ma tante, Moulker Baby :

Tout ce que je dirai ne saura exprimer ce que je ressens.

Merci pour tout le soutien que vous m'aviez apporté pendant toutes ces années.
Puisse Allah récompenser tous les sacrifices consentis. Que Dieu nous accorde ses faveurs de plus merveilleux.

A mon tonton Dr Seybou Hassan DIALLO :

Je ne saurai jamais vous remercier autant, ce travail est aussi le vôtre.
Que Dieu, nous accorde les faveurs de nos efforts !

A mon tonton Mountaga Moussa MAIGA :

Vos conseils me resteront gravés pour toujours. Merci infiniment et que Dieu veille sur nous.

A Tous mes Oncles et Tantes

Votre souci a toujours été de m'inculquer l'amour du travail bien fait et le sens du devoir. Vous avez toujours guidé mes pas en me montrant le droit chemin soyez rassurés de ma profonde reconnaissance.

A mes cousins et cousines en particulier :

Mariama, Boubacar dit Vieux, Soumaila, Moudey, Hammady, Issa, Zakaria, Abou, Oumou, Salamata, Mounna, Mardian, Hawa, Juliette :

Votre sympathie, et votre attachement m'ont été d'un appui inestimable. Vous êtes chers à mes yeux et puisse Dieu nous donner longue vie pour que vous continuiez à me servir.

A mon ami de tout le temps Mohomed lamine Abdourazack :

Sache qu'aucun mot ne peut désigner ce que je ressens avec exactitude en cet instant. On avait tellement de rêves, on était si ambitieux, tout paraissait possible.

Grâce à Dieu, on a tenu et grâce à Lui, on parviendra. Merci pour ton amitié.

Mon amie, Fatoumata Dicko dite Fahadi :

Je profite de ce jour hyper important pour te signifier toute ma reconnaissance toute ma gratitude. Depuis qu'on s'est connu, tu as toujours répondu présente quand j'ai eu besoin de toi. Merci pour tout.

Mes amis : Dr Mariam dite Anta Maiga, Dr Abdoulaye Ongoiba, Dr Nafissatou Sissoko, Dr FOMBA Sory Ibrahima, Zenab Soumaguel :

Vous êtes plus que des amis pour moi, merci pour la confiance et la tendresse que vous m'avait toujours témoigné et qui m'ont permis de surmonter toutes les difficultés vécus. Trouvez le gage de mes sincères considérations.

Puisse Dieu nous aider à garder toujours cette complicité.

Tout le personnel de la pharmacie du CHU-Gabriel Touré :

Dr Souaré, Dr Ba, Saloum, Ba, Keita, Camara, Mme Keita, Mme Koné, Mariam, Angelina, Awa, Maquette, Wara, Djingarey, Doumbia, Kalifa, Fatou.

Mes camarades et collègues : Maï, Kanté, Watt

Rien n'est facile, tout est acquis alors continuons à nous battre, ça ira.

Mes encadreurs :

Ousmane Abdou dit PC, Mahamadou Doumbia :

Vous aviez été d'une assistance quasi permanente, vos conseils m'ont permis de tenir bon et de parvenir à ce résultat. Sentez-vous remerciés.

Mes amies, Anna MAIGA, Adjaratou et Halimatou NIOUMANTA, Gnamoye et Haoua Sagaydou, Hadèye MAIGA, Salamata DIALLO :

Merci pour vos conseils de tous les jours et surtout au moment où j'avais envie de tout lâcher. Que Dieu veille sur nous et nous maintienne liés par le lien sacré de l'amitié.

La 5^{ème} Promotion du Numerus Clausus :

Que Dieu nous mène sur le chemin de la réussite et de la solidarité !

Mes cadets de la faculté :

Abdoul Sangaré, Abdoulaye Bengaly, Boufon, Ahmadou et Bintou CISSE et tous les éléments de la sous cantine.

Merci pour votre affection et votre respect, beaucoup de courage pour la suite.

Mes amis du Lycée Mamadou Issa Maiga d'Ansongo : Firoun Touré, Seydou Youssoufa, Hawa Cissé, Ahmed Ould Abderhamanne :

Tous mes sincères remerciements.

GAKASSINEY, COLUMEP et A.S.U.CA :

Merci pour le soutien apporté et surtout continuez à initier les jeunes à l'excellence et à la solidarité.

Les personnels du service de gastro-entérologie :

Pour vos précieux conseils qui ont permis d'aboutir à ce travail.

Toutes les personnes vivant avec le VIH et le sida :

Même quand rien ne va, je garde foi, j'espère car l'espoir est la seule arme qui a raison de toutes épreuves alors maintenez le bien allumé, sans elle l'Homme ne serait jamais arrivé à quoi que ce soit. Ayons espoir !

Merci à tous ceux qui n'ont pas leur nom dans ce document et qui de près ou de loin ont contribué à la réalisation de ce travail. Que Dieu nous bénisse. Amen

HOMMAGES AUX JURY

A notre Maitre et Président du jury

Pr Moussa T. DIARRA

- **Maître de Conférences Agrégée en Hépatogastro-entérologie**
- **Spécialiste en endoscopie digestive**
- **Membre de la Société Nationale Française de la Gastro-entérologie (SNFGE)**
- **Membre de la Société Malienne des Maladies de l'Appareil Digestive (SOMMAD)**

Cher Maître,

Vos qualités humaines, d'homme de science font de vous un homme respectable

Vos qualités exceptionnelles d'enseignant et votre disponibilité constante à nous accompagner nous ont émerveillés. Merci cher maître d'avoir accepté de présider ce jury malgré vos multiples occupations.

A notre Maître et juge

Dr Almoustapha I. MAIGA

- **Pharmacien et PhD en virologie à l'école doctorale Complexité du vivant (EdV) de l'Université Pierre et Mari Curie (UPMC), Paris 6.**
- **Directeur du laboratoire de Virologie au Centre de Recherche et de Formation sur le VIH et la TB (SEREFO).**
- **Chef de service du laboratoire d'analyses biomédicales du CHU Gabriel Touré.**
- **Membre des plusieurs sociétés savantes internationales sur le VIH dans le monde.**

Cher Maître,

Les mots ne peuvent pas exprimer avec exactitude notre profonde admiration et notre profond respect. Votre rigueur dans le travail, votre dévouement sans limite et votre générosité sont des qualités que nous nous efforçons d'approcher.

Recevez ici nos remerciements les plus sincères.

A notre Maître et juge :

Docteur Dramane KONE,

- **Spécialiste en Pharmacie hospitalière.**
- **Pharmacien spécialisé dans la dispensation des antirétroviraux,**
- **Pharmacien chargé de l'approvisionnement et du suivi de stock au secrétariat exécutif au haut conseil national de lutte contre le Sida.**

Cher Maître,

Nous ne saurions jamais trouver assez de mots pour vous témoigner notre reconnaissance, non seulement pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail, mais aussi, la simplicité avec laquelle vous nous avez accueilli. Vous avez été l'initiateur de ce sujet et vous l'avez suivi tout au long de sa réalisation, en lui apportant toutes vos qualités scientifiques.

Votre disponibilité nous a permis d'apprécier en vous, vos éminentes qualités humaines et scientifiques.

Votre rigueur dans la démarche scientifique, votre amour pour le travail bien fait et votre ponctualité font de vous un maître exemplaire pour la génération.

Soyez assuré de notre profonde reconnaissance et veuillez recevoir nos sincères remerciements. Ce travail est le vôtre.

A notre Maître et co-directeur de thèse,

Docteur Loséni BENGALY,

- **Pharmacien Spécialiste en Pharmacie Hospitalière,**
- **Maître assistant de Pharmacie Hospitalière à la FAPH,**
- **Praticien hospitalier au CHU Gabriel Touré,**
- **Point focal du programme OMS des partenariats Africains pour la sécurité des patients (APPS) au CHU Gabriel TOURE**

Cher Maître,

Plus proche de nous, vous êtes pour nous un exemple de rigueur et d'amour du travail bien fait. Votre disponibilité permanente, votre sens élevé d'humanisme et votre volonté affichée pour notre formation ont forcé notre estime.

Ce travail est le fruit du suivi sans relâche dont vous avez fait preuve à notre égard.

Veillez trouver ici, cher Maître, l'expression de notre reconnaissance et de nos sincères remerciements.

A notre Maître et Directeur de thèse

Pr Moussa Y. MAIGA

- **Professeur Titulaire en Hépatogastro-entérologie**
- **Chef du Département de Médecine au CHU Gabriel Touré**
- **Président de la Société Malienne des Maladies de l'Appareil Digestive (SOMMAD)**

Cher Maître,

Votre disponibilité et votre rigueur scientifique ont forcé notre admiration.

Vos qualités exceptionnelles d'enseignant font la fierté de toute une nation voire de toute l'Afrique.

Soyez rassuré, cher Maître, de notre profonde gratitude.

ABBREVIATIONS

Liste des Abréviations

ABC: Abacavir

ADN: Acide DésoxyriboNucleique

AES : Accident d'Exposition au Sang

ALAT: Alanine AminoTransferase

ARV : Antirétroviral

ARN: Acide RiboNucléique

AZT : Azido Thymidine

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

CDC : Center of Disease Control

CCR5 : Récepteur à **C-C chimiokine de type 5**

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CMV : CytoMégaloVirus

CP : Comprimé

CV : Charge Virale

CY P450 : Cytochrome P 450

DDC : Zalcitabine

DDI : Didanosine

d4T : Stavudine

EFV : Efavirenz

ES : Effet Secondaire

GP : GlycoProtéine

USAC : Unité de Soins, d'Accompagnement, et de Conseils

IDV : Indinavir

IMAARV : Initiative Malienne d'Accès aux Antirétroviraux

INTI : Inhibiteur Nucléotidique de la Transcriptase Inverse

INNTI : Inhibiteur Non Nucléosidique de la Transcriptase Inverse

IM : Intramusculaire

IV : Intraveineuse

IP : Inhibiteur de protéase

Kg : Kilogramme

Mg : Milligramme

M1 : Premier mois

M6: Sixième mois

NVP : Névirapine

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ONU : Organisation des Nations Unies

PNLS : Programme National de Lutte contre le SIDA

PVVIH : Personne Vivant avec le VIH

PTME : Prévention de la Transmission Mère Enfant

% : Pourcentage

RTV : Ritonavir

SIDA : Syndrome d'Immuno Déficience Acquise.

TCD4 : Cellule de Différenciation T4

VIH : Virus de l'Immuno déficience Humaine

3TC : Lamivudine

SOMMAIRE

SOMMAIRE

Introduction	19.
I- Objectifs.....	21.
II-Généralités.....	23.
A – Le VIH.....	24.
B – Les ARV.....	36.
III – Méthodologie :.....	75.
IV- Résultats	78.
V- Commentaires et discussion.....	90.
VI- Conclusion et recommandations.....	94.
Références Bibliographiques.....	98.

INTRODUCTION

INTRODUCTION

Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est un rétrovirus infectant l'homme et responsable du syndrome de l'immunodéficience acquis (SIDA), qui est un état affaibli du système immunitaire, le rendant vulnérable à de multiples infections dites opportunistes. Transmis par plusieurs fluides corporels : sang, sécrétions vaginales, sperme, liquide pré éjaculatoire ou lait maternel, le VIH/SIDA est aujourd'hui considéré comme une pandémie. [1]

Le rapport de situation 2011 de l'ONU/SIDA estime à 34 millions le nombre de personnes vivant avec le VIH dans le monde, 2,5 millions le nombre de personnes nouvellement infectées et 1,7 million le nombre de personnes décédées liées au SIDA. [2]

Au Mali, en 2013, le taux de prévalence du VIH au niveau national était 1,2%. [3]

La découverte du premier antirétroviral (la zidovudine) actif sur le virus et les stratégies de prévention des infections opportunistes ont été les premières étapes de la prise en charge de la maladie. Les monothérapies d'ARV ont ensuite cédé la place aux bithérapies instituées précédemment. Puis, en 1996, un tournant décisif a été réalisé avec l'arrivée d'une nouvelle classe d'ARV : les inhibiteurs de la protéase. La stratégie d'un traitement précoce, d'emblée par une trithérapie, avant la dégradation immunitaire s'imposait. Actuellement, l'efficacité des multi thérapies n'est plus à démontrer, permettant d'obtenir, de façon durable, une charge virale plasmatique indétectable à 6 mois de traitement chez un grand nombre de patients. Cela s'accompagne secondairement d'une restauration immunitaire, permettant d'éviter la survenue d'infections opportunistes courant chez les malades du VIH et du SIDA. [4]

Plusieurs études menées en Afrique et dans les pays développés ont montré que pour avoir une charge virale indétectable de façon durable, une observance de plus 95% est nécessaire. [37]

Les principaux facteurs qui influencent le succès du traitement ARV et le devenir des patients sont : la préparation du malade (une bonne inclusion) par le médecin, les agents de l'éducation thérapeutique et le pharmacien, son niveau de compréhension de la maladie, les modalités de prise des médicaments et leurs effets secondaires. [5]

Toutefois, les moyens de mesures et les déterminants de l'observance ainsi que les moyens pour diminuer le nombre de non observant sont très peu maîtrisés dans un contexte où la distance des centres de santé, le poids de la maladie et les facteurs anthropo-sociaux ne sont pas souvent pris en compte pour la gestion individualisée des patients. C'est pourquoi, il nous semblait pertinent d'entreprendre ce travail sur le devenir des patients en particulier l'observance aux traitements ARV et dont nos objectifs étaient :

OBJECTIFS

I- OBJECTIFS

1- Objectif général :

Évaluer le devenir des patients adultes infectés par le VIH à partir de 6 mois de leur initiation au traitement antirétroviral.

2- Objectifs spécifiques :

- Déterminer les caractéristiques socio démographiques et immuno-virologiques des patients.
- Déterminer le taux d'observance et les causes de non observance.
- Identifier les schémas thérapeutiques et les molécules associées.
- Déterminer les changements de traitement.

GENERALITES

II- GENERALITES

A- Le VIH :

1-Historique : [6]

C'est le 5 juin 1981 que les Center for Disease Control d'Atlanta rapportent quelques cas d'une forme rare de pneumonie qui touche spécifiquement des jeunes hommes homosexuels.

En 1983, le virus a été isolé par l'équipe du professeur Luc Montagnier à l'institut Pasteur de Paris.

2-Épidémiologie:

2-1 Situation dans le monde:[7]

Le rapport de situation de l'année 2013 de l'OMS, estime que 34 millions de personnes vivent aujourd'hui avec le VIH et le Sida à travers le monde, dont 23 millions (70 %) en Afrique subsaharienne.

Il y avait 2,5 millions de nouvelles infections et environ 1,7 millions de décès liés au Sida en 2011.

2-2 Situation au Mali:[3]

Au Mali, les résultats de la dernière étude de séroprévalence de l'infection à VIH réalisée en 2013, ont montré une baisse du taux de prévalence du VIH de 1,7% en 2001, à 1,3% en 2006 et à 1,2% en 2013, faisant du Mali un pays à faible prévalence.

3. Agent pathogène:

3-1- Classification:[8]

Le virus de l'immunodéficience humaine(VIH) appartient à la famille des *Retroviridae* et à la sous- famille des *Orthoretrovirinae*, car il possède la transcriptase inverse, qui a la propriété de "rétro transcrire" le matériel génétique viral (ARN) en ADN proviral.

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

3-2- Structure du génome:[10]

Elle comporte, de l'extérieur vers l'intérieur :

Une enveloppe membranaire ou péplos dont la bicouche lipidique provient de la membrane cytoplasmique et se trouve hérissée de spicules glycoprotéiques. La membrane cytoplasmique comporte une partie interne, la gp41 ou glycoprotéine transmembranaire (TM) et une partie externe, la gp120 ou glycoprotéine de surface (SU).

La face interne de l'enveloppe est tapissée d'une matrice protéique faite de la p17 (MA). La capsid virale en forme de cône tronqué est faite de p24 (CA). À l'intérieur se trouve l'ARN, entouré de la protéine de nucléocapside (NC).

La structure est également constituée de 3 enzymes à savoir :

- ✓ une transcriptase inverse : qui intervient dans la transcription de l'ARN viral en ADN viral,
- ✓ une intégrase : enzyme nécessaire à l'intégration de l'ADN proviral dans l'ADN cellulaire,
- ✓ une protéase : Enzyme qui intervient dans la maturation du virus en clivant les précurseurs.

Ces 3 enzymes sont des cibles pour la chimiothérapie antirétrovirale actuellement disponible.

Le génome viral comporte des gènes classiques de structure qui sont :

Gènes gag (groupe d'antigène), gène pol (polymérase virale), gène env (enveloppe).

Il est également constitué des gènes accessoires appelés gènes de régulation qui ont un rôle essentiel dans le pouvoir pathogène du virus : parmi ces derniers tat, rev et nef ont été les premiers étudiés. Les autres sont vif, vpu pour VIH-1, vpx pour VIH-2.

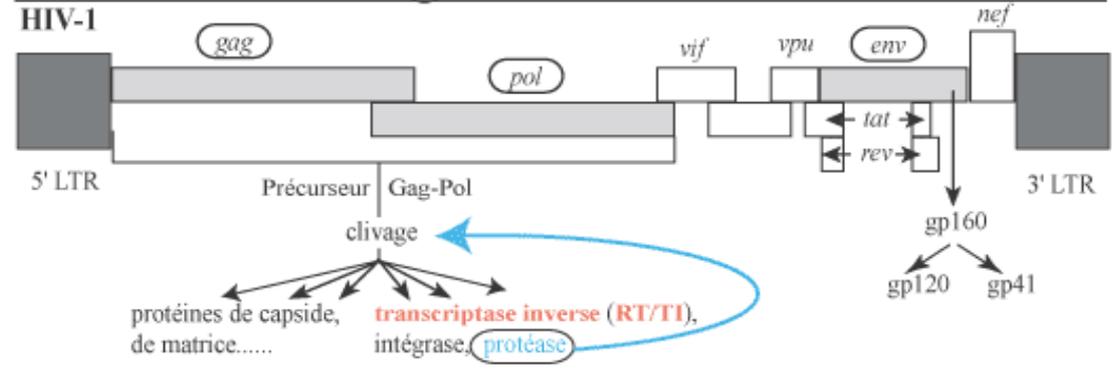
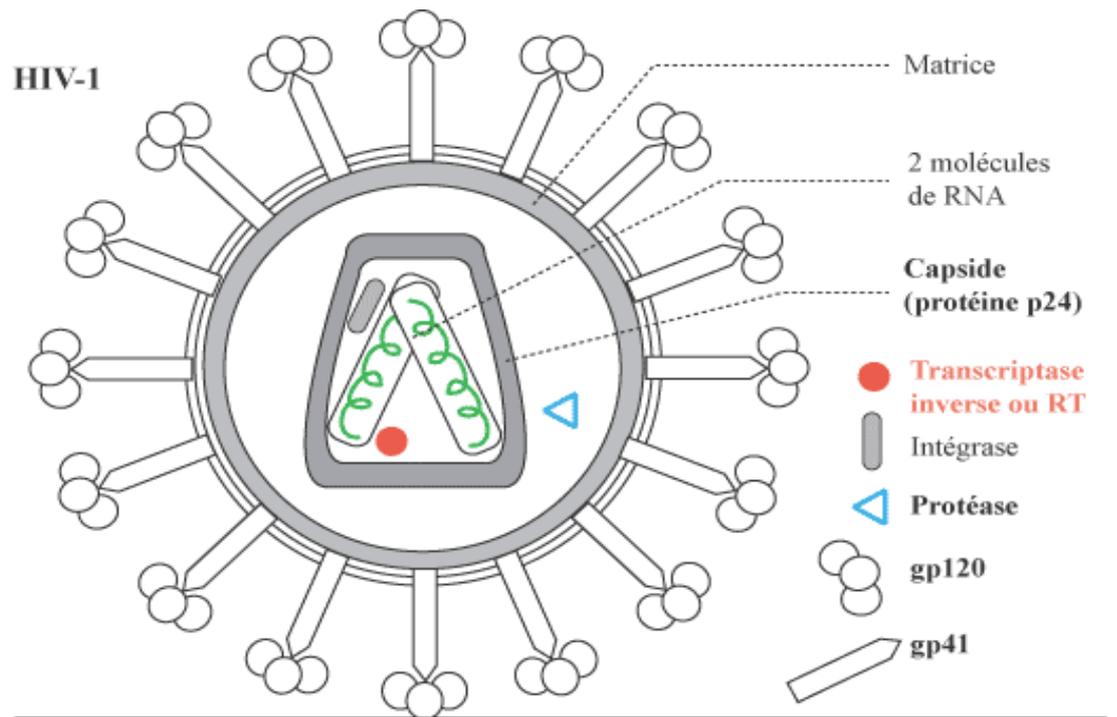
Certains gènes expriment leur information sous forme de précurseurs polypeptidiques secondairement clivés. Il en est ainsi de Gag et Pol d'une part, et d'autre part de gp120 et gp41. Le clivage du précurseur Gag-Pol, assuré par la

protéase virale, est nécessaire à l'accomplissement du cycle viral ; elle intervient en fin de cycle. En revanche, le clivage de la gp160, précurseur des deux glycoprotéines d'enveloppe, en gp41 et gp120, est assuré par des protéases cellulaires.

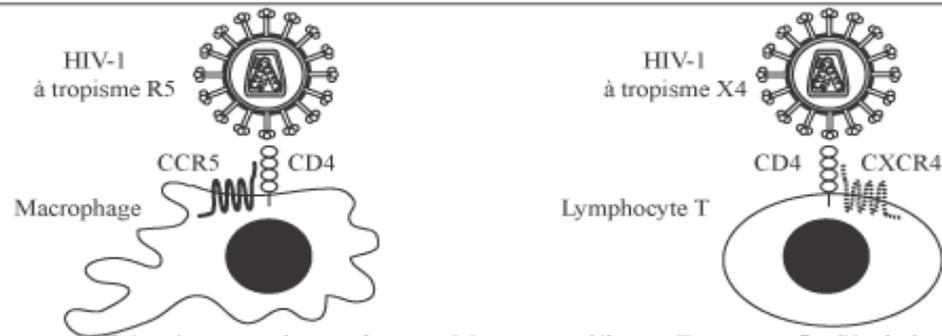
3-3- Variabilité génétique:

Il existe deux (2) sérotypes de VIH : VIH1 et VIH2

- ❖ **Le VIH1** : Possède quatre (4) sous groupes (**M, N, O et P**), ainsi que les virus recombinants appelés **CRF** (Circulating Recombinant Forms) et **URF** (Unique Recombinants).
 - ✓ Le groupe M (majoritaire) regroupe 11 sous types (A à K).
 - ✓ Le groupe O: groupe outlier.
 - ✓ Le groupe N: groupe non M et non O.
 - ✓ Le groupe P
- ❖ **Le VIH2** : Possède Six (6) sous-types nommés de A à F.



Le clivage du précurseur Gag-Pol est un **autoclivage par la protéase virale** (celui du précurseur gp160 est assuré par des protéases cellulaires).



Schématiquement, les souches sont M-tropes en début, et T-tropes en fin d'évolution

Figure 1 : structure du VIH [10]

4- Mode de contamination: [11], [12]

Elle se fait selon trois voies.

4-1- La voie sexuelle:

Elle se fait par l'intermédiaire des muqueuses buccales, vaginales, ou rectales lorsqu'elles sont en contact avec les sécrétions sexuelles ou avec du sang contaminé.

4-2- La voie sanguine:

Elle se fait essentiellement par les matériels contaminés à travers lesquels les toxicomanes, personnels sanitaires se font infecter.

4-3- La voie mère-enfant:

Elle peut se faire lors de l'accouchement à la faveur des micro- traumatismes engendrés par la traversée du fœtus dans la filière pelvienne et l'allaitement maternel.

5-Moyen de prévention:[13]

Il se fait par :

- Incitation aux changements de comportement, par campagnes de sensibilisation, multiplication des sources d'information individuelle (internet, planning familial....).
- Utilisation de préservatifs permet d'éviter la transmission par voie sexuelle.
- Traitement des infections sexuellement transmissibles, circoncision, traitement antirétroviral post-exposition.
- Le traitement antirétroviral du partenaire VIH+ permet une réduction de la transmission dans un couple séro-différent.
- Chez les usagers de drogue IV : utilisation des seringues stériles à usage unique.
- Procéder à un Dépistage systématique des dons de sang et d'organes.

- Port de gants, réservoirs spéciaux pour aiguilles usagées pour réduire les AES.
- Traitement antirétroviral efficace de la future mère réduit le risque de transmission en cas de charge virale indétectable lors du 3ème trimestre de grossesse.
- Indiquer la césarienne à but prophylactique en cas de charge virale plasmatique supérieure à 400 copies/ml au dernier trimestre de la grossesse.
- Traitement prophylactique systématique chez l'enfant de mère VIH+ dès la naissance jusqu'à 4 à 6 semaines de vie.
- Proscrire l'allaitement lorsque cela est possible.
- Conseiller l'alimentation protégée.

6- Physiopathologie:

6-1- La multiplication virale:

6-1-1- les cellules cibles du VIH: [14]

Ce sont essentiellement:

Les lymphocytes TCD4 dans lesquels le VIH se réplique rapidement. A ce jour, on considère que l'élément essentiel dans la pathogenèse du VIH est le niveau massif de la production virale et de son renouvellement. Les estimations actuelles suggèrent qu'au mois 10 milliards de particules de VIH sont produites chaque jour et la demi-vie du virus dans le plasma est d'environ 6 heures.

Les cellules présentatrices d'antigène, porteuses du récepteur CD4 telles que les macrophages, les cellules microgliales, les cellules de Langerhans, ou encore les cellules dendritiques. Dans la plus part de ces cellules présentatrices d'antigène, le VIH se réplique peu. Le rôle de ces cellules et leur infection persistante en tant que réservoir du virus est démontré. De plus, les cellules de Langerhans et dendritiques jouent un rôle déterminant dans la transmission du virus au niveau des muqueuses génitales.

6-1-2- le cycle de la multiplication virale:

6-1-2-1- Mécanisme d'entrée du virus dans la cellule hôte: [15], [16]

Le virus du SIDA utilise pour entrer dans les cellules hôtes les protéines de sa membrane et celles de la cellule hôte. La protéine virale gp 120 possède en effet un domaine de liaison à la protéine CD₄. Le virus du Sida est ainsi capable de se fixer spécifiquement aux lymphocytes T4, qui portent cette protéine membranaire. Cette fixation de gp 120 sur le CD₄ conditionne l'ensemble des étapes suivantes permettant la pénétration de la nucléocapside virale dans le lymphocyte.

La fixation de la gp 120 à la protéine CD₄ permet de démasquer une autre protéine membranaire virale : gp 41 Celle-ci s'insère alors dans la membrane du lymphocyte, permettant la fusion des deux membranes, et ainsi l'entrée du matériel viral dans la cellule.

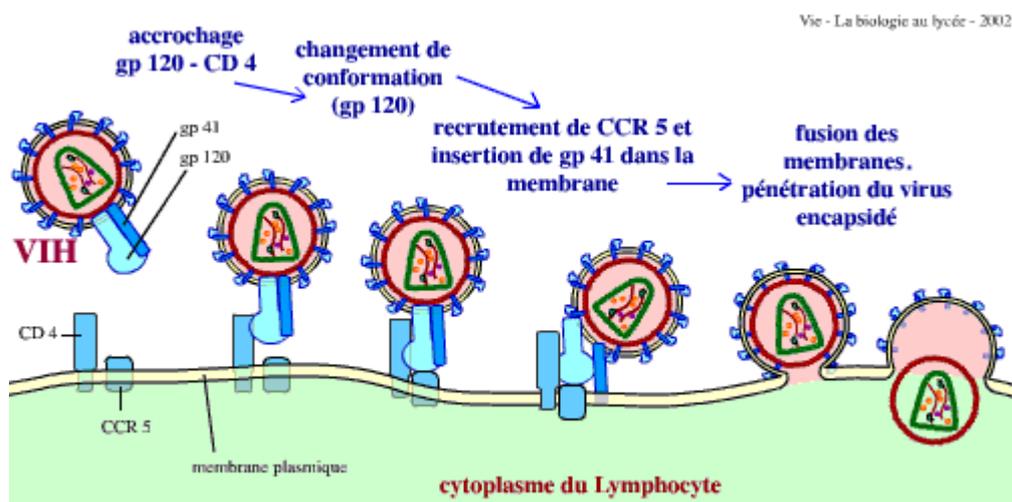


Figure 2 : Les étapes de l'entrée du VIH dans le lymphocyte [8]

6-1-2-2 Les étapes de la réplication virale: [17], [16]

La multiplication du virus consiste en une introduction du génome viral dans une cellule et c'est elle qui va fabriquer des nouveaux virus selon un procédé de

biosynthèse que l'on appelle répliation. Les principales étapes du cycle répliatif du VIH sont communes à tous les rétrovirus. Leur connaissance est essentielle à la compréhension de la physiopathologie de l'infection VIH et surtout, chacune de ces étapes constitue une cible potentielle pour une thérapeutique antirétrovirale.

a- Attachement :

Il se fait par reconnaissance entre la protéine virale gp120 et la protéine CD₄ du lymphocyte T CD₄ ainsi qu'un Co-récepteur (CCR5) nécessaire à la pénétration du virus.

b- Fusion :

Les deux membranes (du virus et du lymphocyte) fusionnent, ce qui permet la pénétration de la nucléocapside (les deux capsides plus le matériel génétique, etc.) du virus dans le cytoplasme.

c- Décapsidation :

Les deux capsides vont alors se dissocier, libérant l'ARN viral dans le cytoplasme.

d- Transcription :

Grâce à la reverse transcriptase virale, l'ARN viral est rétro transcrit en ADN double brin. Cet ADN pénètre dans le noyau.

e- Intégration :

L'intégrase est l'enzyme nécessaire à l'intégration de l'ADN viral au génome du lymphocyte. Cet ADN est ensuite transcrit en ARN polymérase.

f- Traduction :

Après avoir été transcrits par l'ARN polymérase de la cellule, les ARN messagers viraux sont traduits en trois précurseurs protéiques. Ces précurseurs sont clivés par des protéases, pour donner les différentes protéines du virus.

g- Assemblage :

Les protéines virales et l'ARN viral sont assemblés pour reformer des virus (sans membrane). Les protéines virales membranaires sont intégrées à la membrane du lymphocyte.

h- Bourgeoisement :

Le virus bourgeoine, emportant un fragment de la membrane du lymphocyte.

i- Libération :

Il va y avoir alors une libération des nouveaux virus dans le milieu extérieur.

Ils peuvent infecter de nouveaux lymphocytes T4.

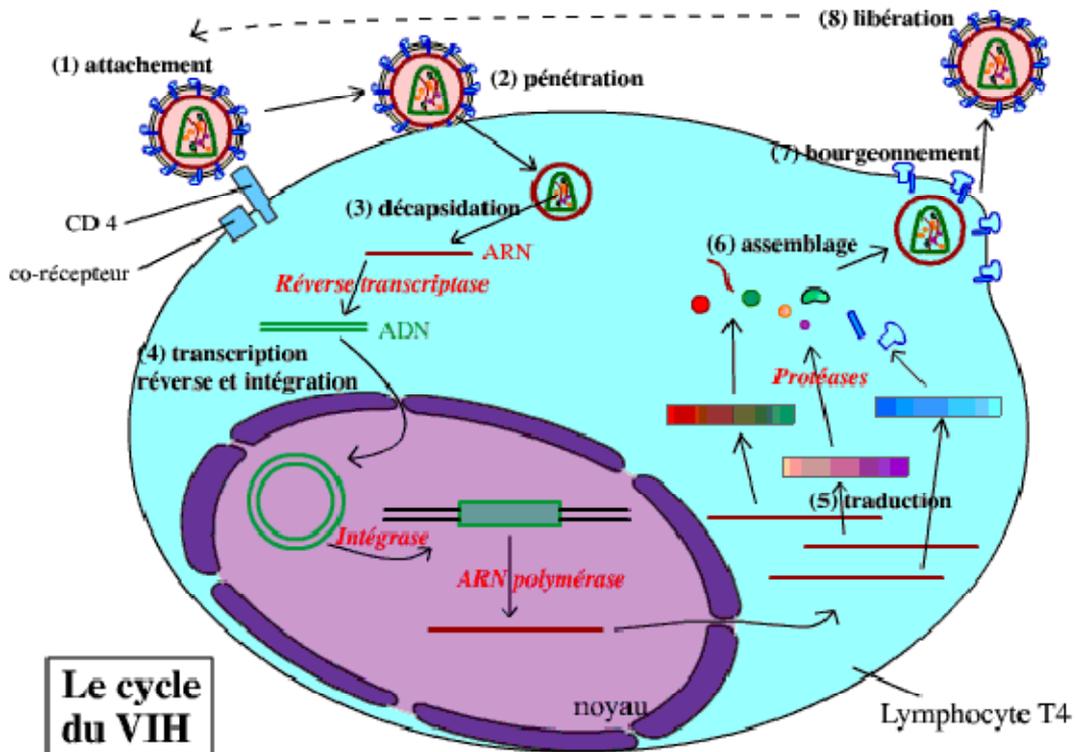


Figure 3: Les principales étapes de la réplication du VIH [8]

6-2-Aspect clinique :

6-2-1-Evolution de l'infection du VIH dans l'organisme: [8], [14]

6-2-1-1-La primo-infection:

C'est la phase précoce de l'infection. A cette étape, comme le montre la courbe rouge de la figure 4, le virus se multiplie de façon intensive dans les cellules mononuclées du sang circulant ainsi que dans les cellules mononuclées des ganglions.

Environ 3 à 8 semaines après l'infection initiale, 50% à 70% des personnes présentent des symptômes qui ressemblent à ceux de la grippe ou de la mononucléose. Elle peut passer inaperçue ou s'accompagner de signes cliniques (présence de ganglions, fièvre, malaise général, maux de tête, courbatures et douleurs articulaires, éruption cutanée, ulcérations des muqueuses). Ces symptômes durent généralement environ une ou deux semaines, puis disparaissent. Au cours de cette phase, appelée syndrome rétroviral aigu, le VIH se reproduit en grandes quantités et diffuse dans l'ensemble de l'organisme.

6-2-1-2-La phase asymptomatique:

Après la période de primo infection, la réplication du virus dans le sang diminue et se stabilise à un niveau qui varie selon les personnes. Dans certains cas la quantité de virus dans le sang reste faible. Les personnes dont le système immunitaire reste à peu près intact après 10 ans représentent environ 10% des personnes atteintes par le VIH. Plus souvent, la quantité de virus augmente dans le sang et le nombre de lymphocytes T-CD4 diminue sur des périodes pouvant s'étendre entre 3 et 12 ans.

La phase de séropositivité sans symptôme clinique correspond à la période durant laquelle les effets toxiques du virus semblent apparemment contrôlés par l'organisme, notamment par le système immunitaire. Lorsque les personnes atteintes par le VIH ne présentent aucun signe physique de maladie, elles sont dites asymptomatiques.

6-2-1-3-La phase symptomatique ou la phase Sida:

La déplétion lymphocytaire est compensée par la production de nouvelles cellules T CD4 jusqu'à ce que le processus de compensation s'effondre sous la poussée de la multiplication virale, apparaît alors le stade SIDA.

Cette évolution de l'infection se traduit par la survenue de pathologies plus ou moins graves. Certains symptômes d'allure banale peuvent apparaître (dermite séborrhéique, zona, herpès, candidoses oropharyngée). D'autres lésions sont plus spécifiques de l'infection par le VIH (leucoplasie chevelue de la langue). Le système immunitaire est maintenant en état d'insuffisance grave. Il se trouve alors dans l'incapacité de défendre correctement l'organisme contre la survenue de certaines infections.

Le SIDA correspond au stade avancé de l'infection par le VIH, c'est-à-dire de la forme la plus grave de l'infection par le VIH, lorsqu'une personne séropositive est atteinte par l'une des maladies répertoriées dans la liste des pathologies définissant le sida.

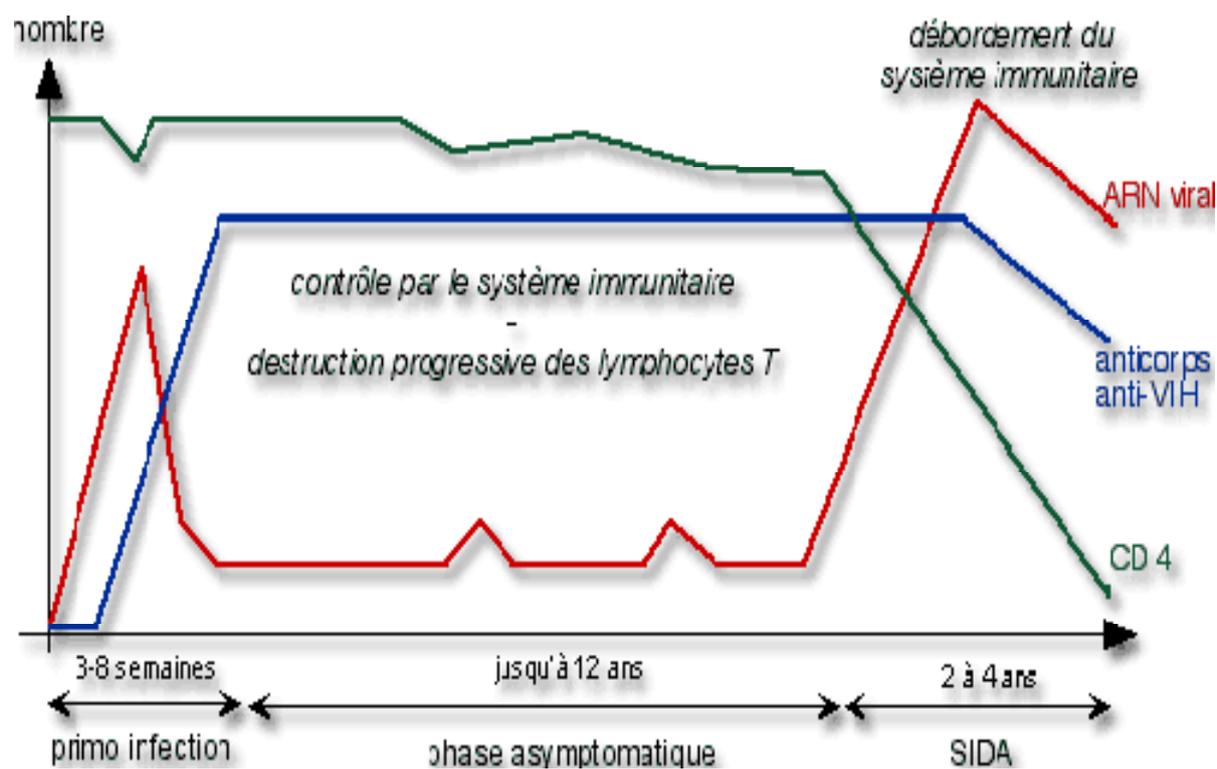


Figure 4: Evolution des différentes phases de l'infection à VIH et variation de paramètres virologiques et immunologiques. [8]

6-2-2-Manifestations cliniques: [18]

Elles peuvent survenir chez n'importe quel sujet. Toute infection peut donc survenir chez un patient infecté par le VIH sans que cela soit d'ailleurs synonyme de SIDA.

Les infections opportunistes les plus fréquentes sont la diarrhée chronique d'étiologies multiples, les pneumopathies bactériennes récurrentes, les infections neuromeningées.

Certaines infections sont d'une fréquence augmentée, c'est le cas particulier de la tuberculose qui est très souvent associée à l'infection VIH. Les infections bactériennes pulmonaires sont également plus fréquentes, de même que les atteintes bactériennes digestives, en particulier liées aux salmonelles

B- Les antirétroviraux: [14], [19], [20], [21]

Les Antirétroviraux (ARV) sont des molécules anti-infectieuses actives sur les virus du syndrome de l'immunodéficience acquise (VIH).

Il s'agit de médicaments essentiellement virostatiques qui agissent par inhibition enzymatique d'une étape cruciale de la réplication virale. D'autres agissent avant même la pénétration du virus dans la cellule (les inhibiteurs d'entrées et les inhibiteurs de fusion).

On peut classer les ARV en 5 classes thérapeutiques :

- Les inhibiteurs de la transcriptase inverse (TI) : au nombre de 2 à savoir
 - ...Les inhibiteurs nucléotidiques/nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) et
 - ...Les inhibiteurs non nucléosidiques de la TI (INNTI)
- Les inhibiteurs de protéase (IP)
- Les inhibiteurs de fusion
- Les inhibiteurs de l'intégrase
- Les inhibiteurs du Co-récepteur CCR5

1-Les inhibiteurs de la transcriptase inverse (TI):

✚ Les inhibiteurs nucléotidiques/nucléosidiques de la TI:

○ Mécanisme d'action :

Ils subissent tout d'abord une triphosphorylation par addition successive de 3 groupements phosphate en 5' au niveau de leur désoxyribose. La transcriptase inverse incorpore des nucléotides triphosphorylés naturels avec formation de liaison phosphodiester entre l'hydroxyl 3' du sucre du nucléotide précédent et le premier radical phosphate en 5' du sucre du nucléotide suivant avec libération d'un pyrophosphate.

Les analogues nucléosidiques, sous forme triphosphorylés, entrent en compétition au niveau du site de fixation de l'enzyme avec le nucléoside naturel endogène correspondant lors de la formation de la chaîne d'ADN viral par la

transcriptase inverse. Ils induisent une terminaison de l'élongation de la chaîne du fait de l'absence de radical hydroxyl libre en 3'.

En fait les analogues nucléosidiques triphosphorylés se lient à la transcriptase inverse beaucoup mieux que le nucléoside naturel. De plus, ils ont une affinité 100 fois plus grande pour la transcriptase inverse que pour les ADN polymérase cellulaires.

Le Ténofovir est un analogue nucléotidique de la transcriptase inverse. À la différence des analogues nucléosidiques, il ne nécessite qu'une double phosphorylation pour être actif.

Les inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase reverse sont actifs sur le VIH 1 et le VIH 2.

○ **Caractéristiques pharmacocinétiques des INTI :**

Désignation	B	T _{1/2} (h)	Fp	Elimination	Absorption	Influence du repas
Abacavir	83	1,5	49	Rein (83%) Fèces (17%)	Rapide et bien absorbé	Avec ou sans repas
Lamivudine	80 à 85	5 à 7	5 (faible)	Rénale	Bien absorbée	Avec ou sans repas
Zidovudine	60 à 70	1	34 à 38	Rénale (très significative)	Bien résorbée dans l'intestin	Avec ou sans repas
Emtricitabine	93	10	4 (faible)	Rein (86%) Fèces (14%)	Rapide et importante	Avec ou sans repas
Ténofovir	25	12 à 18	10	Rénale (très significative)	Rapide	Avec ou sans repas
Didanosine	40	1,4	5	rénale	Rapide à pH gastrique acide	A jeun
Stavudine : retirer à cause de ses effets secondaires						

B=biodisponibilité ; T_{1/2}=demi-vie d'élimination ; Fp=fixation aux protéines plasmatiques.

○ **Caractéristiques pharmacodynamiques des INTI :**

DCI	DOSAGE ET FORME	POSOLOGIE	CONTRE INDICATIONS
Abacavir	300mg cp 20mg/ml sp	Ad=300mg x2/j Enf=8mg/kg X2/j	-Hypersensibilité -Insuffisance hépatite severe -intolérance héréditaire au fructose
Didanosine	100-125-150- 250 mg gel 20mg/ml sp	Ad=250mg/j Enf=180mg/m ² /j	-Hypersensibilité à la molécule ou à l'un des excipients.
Emtricitabine	200mg gel 10mg/ml sp	Ad=200mg/j Enf 33kg: 6mg/kg/j	-Hypersensibilité à la molécule ou à l'un des excipients Enfant « 33kg
Lamivudine	150mg cp 10mg/ml sp	Ad=150mg x2/j Enf=4mg/kgx2/j	-Hypersensibilité -Insuffisance rénale sevère
Ténofovir	300mg cp	Ad=300mg x1/j	-hypersensibilité -insuffisance rénale sevère
Zidovudine	300mg cp 100mg/10ml sp	Ad=300mg x2/j Enf=16mg /kgx2/ j	-Hypersensibilité -Trouble hématologique sevère (tx d'hb ≤7,5g/dl ou tx de neutrophiles<0,75x10 ⁹ /L)

✓ Quelques effets secondaires et interactions médicamenteuses :

❖ Abacavir (ABC)

Effets secondaires :

- réaction d'hypersensibilité,
- douleur abdominale, dyspnée, léthargie, malaise, pharyngite, toux, essoufflement, arthralgie, paresthésie,
- insuffisance rénale sévère (arrêt du traitement)

Interactions médicamenteuses:

- les_inhibiteurs enzymatiques tels que la rifampicine, le phénobarbital ou le phénytoïne peuvent diminuer sa concentration plasmatique.

❖ Emtricitabine (FTC)

Effets secondaires :

- Très fréquents: diarrhée, nausées, vomissements, céphalée.
- Fréquent: prurit, douleur abdominale, dyspepsie, hyperpigmentation modérée des paumes des mains et des plantes des pieds.
- Hépatomégalie sévère (rare) avec stéatose hépatique ; exacerbation de l'hépatite B chez les patients co-infectés à VIH et VHB si l'Emtricitabine est arrêté.

Interactions médicamenteuses:

- L'Emtricitabine est principalement excrétée par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire active. A l'exception du Ganciclovir et du fumarate de Ténofovir disoproxil, l'effet de la co-administration d'Emtricitabine et d'autres médicaments excrétés par voie rénale ou de médicaments connus pour affecter la fonction rénale, n'a pas été évalué. La co-administration d'Emtricitabine et de médicaments éliminés par sécrétion tubulaire active peut conduire à une augmentation des concentrations sériques soit de l'Emtricitabine soit du médicament co-administré en raison de la compétition pour cette voie d'élimination.

❖ Zidovudine (AZT)

Effets secondaires:

- Toxicité hématologique : anémie, neutropénie
- céphalée, nausée (très fréquent), vomissement, douleur abdominale, asthénie
- Plus rares : myalgie, paresthésie, possibilité de polymyosite, étourdissement, pigmentation unguéale, hypertrichose ciliaire.

Interactions médicamenteuses:

- la rifampicine diminue la concentration plasmatique de l'AZT de 48%
- l'acide valproïque, le fluconazole diminuent la clairance de l'AZT.

❖ Lamivudine (3TC)

Effets secondaires :

- Plus fréquents: céphalée, malaise, fatigue, douleur abdominale, nausée, toux, douleur osteo-musculaire, insomnie.
- Plus rare: neutropénie et anémie.

Interactions médicamenteuses :

-Associations déconseillées :

Emtricitabine qui est son dérivé fluoré.

Lamivudine+Ténofovir+Abacavir : risque d'échec virologique.

L'administration de triméthoprime 160mg et de Sulfaméthoxazole 800mg entraîne une augmentation de 40% de l'exposition de la Lamivudine en raison de triméthoprime ; il n'a pas d'interaction avec la Sulfaméthoxazole.

Il n'est cependant pas nécessaire d'adapter la posologie de la Lamivudine, sauf en cas d'insuffisance rénale sévère.

❖ Didanosine (DDI)

Effets secondaires :

- pancréatite pouvant être fatale,
- neuropathie périphérique (arrêt jusqu'à guérison)
- asthénie, céphalée, hyperuricémie
- Elévation de la transaminase avec rare cas d'hépatite imposant l'arrêt.

Interactions médicamenteuses :

- Ténofovir (échec thérapeutique)
- les antifongiques azolés : Ketoconazole, itraconazole

❖ Ténofovir (TDF) :

Effets secondaires :

- très fréquent : hypophosphatémie, nausée, vomissement
- fréquent: élévation de la clairance rénale, flatulence, céphalée, vertige
- rare : toxicité rénale sévère, tubulopathie proximale (y compris syndrome de Fanconi)
- très rare : nécrose tubulaire aigue, néphrite.

Interactions médicamenteuses:

- didanosine (toxicité majorée car biodisponibilité accrue de 40 à 60% et échec thérapeutique)
- adéfovir, les aminosides, ganciclovir : risque élevé de néphrotoxicité.

Les inhibiteurs non nucléosidiques de la TI :

○ Mécanisme d'action :

Ils se fixent directement sur la transcriptase inverse (TI) et bloquent les activités ARN-dépendantes et ADN-dépendantes de l'ADN-polymérase en perturbant le site catalytique de l'enzyme.

Ils ne sont actifs que sur le VIH de type 1.

Ils sont indépendants des capacités de phosphorylation intracellulaire.

○ Caractéristiques pharmacocinétiques des INNRT:

Désignations	B	T _{1/2}	Fp	Elimination	Absorption	Influence du repas
Efavirenz	50	50	99,5	Rénale (très lente)	lente	Avec ou sans repas
Névirapine	91 à 93	25 à 30	60	Rénale (81%) Fèces (19%)	Très bonne	Avec ou sans repas
Etravirine	Non établi	30 à 40	99,9	Fèces (80%) Rénale (20%)	Rapide après le repas	Avec ou sans repas
Rilpivirine	Non établi	45	99,7	Fèces (85%) Urine (6,1%)	Rapide après le repas	Avec le repas

B=biodisponibilité ; T_{1/2}=demi-vie d'élimination ; Fp=fixation aux protéines plasmatiques.

○ **Caractéristiques pharmacodynamiques des INNTI :**

DCI	DOSAGE ET FORME	POSOLOGIE	Contre-indications
Efavirenz	200-600mg cp ; 30mg/ml sp	Ad=600mg x1/j De préférence le soir au coucher	-Hypersensibilité -Insuffisance hépatique sévère
Etravirine	100mg cp	Ad=200mgx2/j	-Hypersensibilité Chez les enfants (données actuelle sont insuffisantes)
Nevirapine	200mg cp 10mg/ml sp	Ad=200mg x2/j Enf=150mg/m ²	-Hypersensibilité -Insuffisance hépatique sévère
Rilpivirine	25mg	25mg/j	-Hypersensibilité

✓ Quelques effets secondaires et interactions médicamenteuses :

❖ Efavirenz (EFV)

Effets secondaires:

-Affections cutanées : en général au cours des 2 premières semaines, plus fréquentes chez l'enfant (éruption maculo-papuleuse bénignes) disparaissant après 1 mois malgré la poursuite du traitement, plus rarement l'éruption cutanée sévère (syndrome de Stevens-Johnson et de syndrome de Lyell) nécessitant l'arrêt du traitement.

-Affections neuro-psychiques : anxiété, dépression (rare), vertige, céphalée, somnolence

Interactions médicamenteuses:

-Midazolam, astemizole, ergotamine (risque fatal par inhibition de leur métabolisme)

-Millepertuis (Hp) peut diminuer la concentration plasmatique de l'EFV.

❖ Etravirine

Effets secondaires:

-Rare : éruption cutanée,

-fréquent : neuropathie périphérique, céphalée, diabète sucré, hyperglycémie, hypertriglyceridemie, hypercholestérolémie, HTA, anxiété, insomnie

-trouble de la vision

Interactions médicamenteuses:

-la rifampicine peut diminuer la concentration plasmatique de l'Etravirine (association non recommandée)

-l'Etravirine et Atazanavir, Lopinavir, Saquinavir boostés à Ritonavir peuvent être utilisés sans adaptation posologique.

❖ Névirapine (NVP)

Effets secondaires:

-Eruptions cutanées de type maculo-papuleuses, plus rarement éruption sévère imposant l'arrêt du traitement

-phlyctènes, lésion buccales, conjonctive, douleur musculaire ou articulaire, malaise généralisée

-Hépatotoxicité sévère ;

-fièvre (imposant l'arrêt), asthénie, nausées, céphalée

Interactions médicamenteuses:

-rifampicine, Abacavir : hépatotoxicité additive : association déconseillée

-Saquinavir, contraceptifs oraux, Ketoconazole : association contre indiquée.

2-Les inhibiteurs de la protéase: Atazanavir, Indinavir, Lopinavir, Ritonavir, Saquinavir, Darunavir

○ **Mécanisme d'action :**

Les IP sont inhibiteurs des protéases du VIH1 et du VIH2 en rendant l'enzyme incapable de synthétiser le précurseur poly protéique gag-pol, ce qui entraîne la production de particules VIH immatures et incapables d'initier de nouveaux cycles infectieux.

○ **Caractéristiques pharmacocinétiques des IP:**

Désignations	B	T _{1/2}	Fp	Elimination	Absorption
Atazanavir		12	86	-Fèces (principalement) -Rénale	Bonne avec la nourriture
Indinavir	60	1,8	60	Fèces (principalement) -Rénale	A jeun
Lopinavir	Non établi chez l'homme	12	98	Rénale	Bonne avec ou sans la nourriture
Ritonavir	60		99	Essentiellement par les fèces	Bonne avec la nourriture
Saquinavir	4		97	-Fèces (principalement) -Rénale	Incomplète à cause de l'effet du 1 ^{er} passage hépatique
Darunavir	37 87 avec ri	15 avec ri	Non connu	-Fèces - Rénale	Bonne avec la prise de nourriture

B=biodisponibilité ; T_{1/2}=demi-vie d'élimination ; Fp=fixation aux protéines plasmatiques.

○ Caractéristiques pharmacodynamiques des IP :

DCI	DOSAGE ET FORME	POSOLOGIE	Contre indication
Atazanavir	150-300mg cp	Ad=300mg/j	-hypersensibilité -insuffisance hépatique sévère
Indinavir	100mg, 200mg, 400mg ; gel	Ad :800mg /8h Enf ≥4ans: 500mg/m ² /prise toutes les 8h	hypersensibilité -insuffisance hépatique sévère -Enfant < à 4ans
Lopinavir	100mg, 200mg 80 mg/ml	Ad:400 x2/jour Enf :	-hypersensibilité -insuffisance hépatique sévère
Ritonavir	100mg capsule mollés	Ad:400mg x2/j Enf:350mg/m ² x2/j	- hypersensibilité -insuffisance hépatique sévère
Saquinavir	200mg gel 500mg cp	Ad :2000/200mg/j	-hypersensibilité -cardiopathies cliniquement pertinentes
Darunavir	100mg/ml sp 200mg cp 400mg cp	15-30kg:380mg*2/j Ad:600mg*2/j ou 800mg/j	- hypersensibilité -trouble hépatique sévère

Quelques effets secondaires et interaction médicamenteuses :

❖ Atazanavir :

Effets secondaires :

- très fréquent : céphalée, vertige, vomissement, diarrhée, dyspepsie
- fréquent : douleur abdominale, neuropathie périphérique, asthénie, rash cutanée
- peu fréquent : dysgueisie, aphtes buccaux, dyspnée, atrophie musculaire
- Interactions médicamenteuses :
- quinine, ergotamine (risque fatal par inhibition de leur métabolisme)

- les inhibiteurs de la pompe à proton réduisent de 75% de la résorption de l'Atazanavir
- sildénafil, Millepertuis (hp) peuvent diminuer sa concentration plasmatique.

❖ Indinavir :

Effets secondaires :

- lithiase des voies urinaires par cristallisation du produit ; régressant après hydratation suffisante et interruption temporaire de l'Indinavir (pendant 1 à 3jours).
- hyper bilirubinémie isolée asymptomatique (10%) régressant malgré la poursuite du traitement.

-Nausée, douleur abdominale, dyspepsie, agueusie, vomissement, céphalée,

Interactions médicamenteuses :

-Contre-indiqué : rifampicine, cisapride pimozide, dérivés de l'ergo de seigle.

-Associations déconseillées : DDI (prendre à 1h d'intervalle au moins), Ketoconazole (réduire la dose de l'Indinavir à 600mg/8h), jus de pamplemousse (biodisponibilité de DDI réduite).

❖ Lopinavir

Effets secondaires :

- affection gastro-intestinale : diarrhée, nausée
- troubles métaboliques : hypertriglyceridemie, hypercholestérolémie

Interactions médicamenteuses :

- rifampicine peut diminuer la concentration plasmatique de Lopinavir
- il y a également interaction médicamenteuse entre Lopinavir et le Ketoconazole, itraconazole.

❖ Ritonavir :

Effets secondaires :

- paresthésie, vertige, somnolence
- nausées, vomissement, dyspepsie

Interactions médicamenteuses :

-une hépatotoxicité sévère a été observée chez les patients traités à la fois avec la rifampicine et le Ritonavir.

❖ Saquinavir :

Effets secondaires :

- diarrhée, nausées, dyspepsie, flatulence,
- plus rarement prurit, ulcération buccale, myalgie, engourdissement des extrémités

Interactions médicamenteuses :

-Toxicité hépatocellulaire en cas association avec la rifampicine, rifabutine, phénobarbital

3-Les inhibiteurs du Co-récepteur CCR5: Maraviroc, Vivriviroc

○ Mécanisme d'action :

Le maraviroc appartient à la classe des antagonistes du récepteurs CCR5. Le maraviroc se lie de façon sélective au récepteur aux chimiokine humain CCR5, empêchant ainsi le VIH-1 à tropisme CCR5 de pénétrer dans les cellules.

○ Caractéristiques pharmacocinétiques:

Désignations	B en %	T _{1/2} (h)	Fp en %	Elimination	Absorption
Maraviroc	23	13,2	76	Fécale	Rapide avec ou sans repas

○ **Caractéristiques pharmacodynamiques :**

DCI	FORME ET DOSAGE	POSOLOGIE	Contre indication
Maraviroc	150mg, 300mg cp	150mg à 600mg x2/j	-Hypersensibilité -allergie à l'arachide ou au soja
Vicriviroc	30mg cp	30mg/j	-hypersensibilité

❖ Maraviroc

Effets secondaires :

- Dépression, insomnie, céphalée, vertige
- Anémie, augmentation des transaminases, de la bilirubine
- anorexie, Douleur abdominale, flatulence.

Interactions médicamenteuses :

- les inhibiteurs enzymatiques tels que la rifampicine, le phénobarbital ou le phénytoïne peuvent diminuer sa concentration plasmatique.

4-Les inhibiteurs de l'intégrase: Raltegravir, Elvitegravir e, Dolulitegravir

○ **Mécanisme d'action :**

Le Raltegravir est un inhibiteur de l'intégrase du VIH-1. Il inhibe l'activité catalytique de l'intégrase, enzyme nécessaire à la réplication virale. L'inhibition de l'intégrase empêche l'insertion covalente ou l'intégration du génome viral dans le génome de la cellule hôte.

Les génomes du VIH qui ne s'intègrent pas, ne peuvent pas donner lieu à la production de nouvelles particules virales infectieuses, et par conséquent, inhibition de l'intégration empêche la propagation de l'infection virale.

○ **Caractéristiques pharmacocinétiques:**

Désignations	B en %	T _{1/2}	Fp	Elimination	Absorption
Raltegravir	Non obtenu	9	83	-Fèces -Rénale	Bonne en dehors des repas
Elvitegravir	Non obtenu	12,9	98-99	-Rénale	Bonne avec le repas
Dolutegravir	Non obtenu	14	99	-Fèces 53% -Urine 32%	Rapide à jeun

○ **Caractéristiques pharmacodynamiques :**

DCI	DOSAGE FORME	POSOLOGIE	Contre indication
Raltegravir	400mg cp	Ad :400mg *2/j	-Hypersensibilité
Elvitegravir	150mg cp	Ad :150mg/j	-Hypersensibilité
Dolutegravir	50mg cp	Ad :50mg/j ou 50mg*2/j Enf:50mg/j	-Hypersensibilité

❖ **Raltegravir :**

Effets secondaires :

- sensation vertigineux, céphalée
- diarrhée, flatulence, nausées, vomissement

Interactions médicamenteuses

- la rifampicine peut diminuer la concentration plasmatique du Raltegravir.
Si l'association ne peut pas être évitée, un doublement de la dose de Raltegravir peut être envisagé.
- l'omeprazole peut augmenter la concentration plasmatique du Raltegravir.
Ne pas utiliser avec les médicaments qui augmentent le pH gastrique à moins que cela soit inévitable.

5-Les inhibiteurs de fusion :

○ **Mécanisme d'action :**

L'Enfuvirtide est un inhibiteur de fusion. C'est un inhibiteur du réarrangement structural de la gp-41 du VIH, qui agit en se liant spécifiquement à cette protéine virale dans le milieu extracellulaire, bloquant ainsi la fusion entre la membrane virale et la membrane de la cellule cible, et empêchant l'ARN viral d'entrer dans la cellule cible

○ **Caractéristiques pharmacocinétiques:**

Désignations	B en %	T _{1/2} (h)	Fp en %	Elimination	Absorption
Enfuvirtide	84,3		92	3,2	Bonne à l'abdomen, à la cuisse ou au bras

○ **Caractéristiques pharmacodynamiques :**

DCI	DOSAGE ET FORME	POSOLOGIE	Contre indication
Enfuvirtide	90mg/ml injectable	90mg x2/j en sc	Hypersensibilités

❖ Enfuvirtide :

Effets secondaires :

-très fréquents : réaction au site d'injection (induration et/ou érythème)

-fréquents : anxiété, neuropathie périphérique

-rares : perte d'appétit, anorexie, hypertriglyceridemie, dysgueisie

Interaction médicamenteuses :

-aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'est attendue entre l'Enfuvirtide et les médicaments métabolisés par les enzymes du CYP450 administrés en association.

Politique et Protocole de prise en charge antirétrovirale du VIH/sida au Mali [36]

1. Prise en charge thérapeutique du VIH

1.1 Principes du traitement antirétroviral

1.1.1 Objectif

L'objectif du traitement antirétroviral est de rendre et maintenir durablement la charge virale (cv) indétectable afin de restaurer l'immunité, permettant d'augmenter l'espérance de vie et d'améliorer la qualité de vie des patients.

1.1.2 Principes

- C'est un traitement à vie, qui nécessite une excellente observance de la part des patients et un suivi régulier par le personnel soignant et par les organisations communautaires.
- Le traitement antirétroviral est une multithérapie associant généralement deux inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI) à un inhibiteur non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) ou un inhibiteur de protéase (IP) et / ou un inhibiteur d'intégrase ou d'autres classes thérapeutiques
- Les combinaisons thérapeutiques fixes doivent être privilégiées pour favoriser l'observance et diminuer le coût de la prise en charge.
- Les molécules utilisées doivent figurer sur la liste des médicaments essentiels du Mali ou bénéficier d'une autorisation spéciale de mise sur le marché et doivent être nécessairement pré-qualifiées par l'OMS et le PEPFAR.
- Le traitement prendra en compte la prise en charge des co-morbidités.

1.2 Protocoles thérapeutiques antirétroviraux chez l'adulte et l'adolescent

1.2.1 Indications du traitement

L'indication du traitement sera fonction de l'état clinique, immunologique et/ou virologique du patient (cf. classification OMS révisée¹ en annexe).

¹ Interim WHO clinical staging of HIV/AIDS and HIV/AIDS case definitions for surveillance (African Region), WHO/HIV/2005.02

1.2.1.1 Si la numération des lymphocytes T CD4 est disponible

On se basera sur la clinique (et la NFS en se basant notamment sur le taux de lymphocytes totaux)

Stade II ou III ou IV OMS, quelque soit le taux de lymphocytes T CD4

Stade I OMS avec un taux de lymphocytes T CD4 ≤ 500 /mm³

Pour les patients stade I OMS ayant un taux de lymphocytes T CD4 supérieur à 500/mm³, le traitement sera instauré en fonction de :

- l'évolution clinique
- l'existence de co-morbidité : Hépatite B, Hépatite C, néphropathie ou autre atteinte d'organe liée au VIH
- la charge virale quand elle est disponible (charge virale supérieure ou égale à 100000 copies/ml à deux contrôles (à trois mois d'intervalle)
- la motivation du patient.

Pour les patients asymptomatiques avec des lymphocytes T CD4 supérieur à 500/mm³ et une charge virale <100.000copies/ml, le traitement n'est pas recommandé et l'on procédera à une surveillance des lymphocytes T CD4 et de la charge virale tous les 6 mois

1.2.1.2 Si la numération des lymphocytes T CD4 n'est pas disponible

On se basera sur la clinique et le taux des lymphocytes totaux.

Stade IV ou III ou II de l'OMS quel que soit le taux des lymphocytes totaux

Stade I OMS avec un taux des lymphocytes totaux < 2100/mm³

1.2.2 Schémas thérapeutiques²

Est considéré comme schéma de première ligne tout schéma de première intention prescrit chez un sujet naïf de tout traitement antirétroviral. Toute substitution en cas d'intolérance par exemple est aussi considérée comme un schéma alternatif de première ligne.

Est considéré comme schéma de deuxième ligne tout schéma prescrit après échec thérapeutique de 1^{ère} ligne.

1.2.2.1 Schémas de première ligne pour le VIH1

² Antiretroviral drugs for the treatment of HIV infection in adults and adolescent in resource-limited settings
Recommendations for a public health approach (2005-2006 Revision) – Brief meeting report OMS June 2005

Il associe deux inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI) et un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI).

Le régime préférentiel en première intention est le suivant :

Tenofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV)

Les régimes alternatifs suivants sont possibles :

Zidovudine (ZDV, AZT) + Lamivudine (3TC) + Névirapine (NVP)
Zidovudine (ZDV, AZT) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV)
Tenofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) + Névirapine (NVP)
Abacavir (ABC) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV)

TABLEAU III : Toxicité des antirétroviraux de première ligne et substitutions recommandées (OMS)

ARV 1ère ligne	TOXICITE LA PLUS FREQUENTE	CHANGEMENT
ABC	Réaction d'hypersensibilité	AZT ou TDF
AZT	Anémie sévère ou neutropénie < 500/mm ³	TDF ou ABC
	Intolérance gastro-intestinale sévère	ABC
	Acidose lactique	TDF ou ABC
TDF	Toxicité rénale	AZT ou ABC
EFV	Toxicité du système nerveux central persistante et sévère	NVP ou TDF ou ABC
NVP	Hépatite	EFV ou TDF ou ABC
	Réaction d'hypersensibilité	TDF ou ABC

	Rash sévère ou mettant la vie en danger (syndrome de Stevens-Johnson et Lyell)	
--	---	--

Remarque :

- Ne pas utiliser le Tenofovir (TDF) en cas d'insuffisance rénale (IR)
- En cas de troubles neuropsychiatriques graves (hallucination et psychose) imputables à l'Efavirenz cette molécule est remplacée par la Névirapine
- La Névirapine (NVP) doit être administrée à demi-dose (200 mg/jour) pendant les 14 premiers jours de traitement puis en pleine dose (200 mg x 2/jour) par la suite
- En cas d'arrêt de la Névirapine pour une durée excédant 7 jours, sa réintroduction doit toujours se faire à dose progressive
- Si un traitement contenant un INNTI (longue demi-vie) doit être arrêté, les deux INTI doivent être poursuivis pendant 15 jours.
- En cas de toxicité hépatique ou dermatologique imputable à la Névirapine, cette molécule est remplacée par l'Efavirenz (surveillance régulière)
- En cas d'anémie imputable à la zidovudine, cette molécule est remplacée par le Tenofovir (TDF) ou Abacavir (ABC) en tenant compte de leur compatibilité
- En cas d'association Abacavir + Névirapine/Efavirenz il faut une surveillance clinique accrue.
- En cas d'anémie et/ou de neuropathies utiliser un schéma à base d'Abacavir et Tenofovir ou d'Abacavir et Lamivudine.

Il faut proscrire les associations suivantes :

Tenofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) + Abacavir (ABC), en raison de la fréquence élevée des échecs virologiques précoces et de la toxicité pancréatique.
--

1.2.2.2 Cas particuliers

a. Traitement de la coinfection VIH/TB

Le traitement antirétroviral doit être systématique chez toute personne vivant avec le VIH et présentant une tuberculose active quel que soit le taux de lymphocyte T CD4.

IL existe des interactions médicamenteuses entre les INNTI ou les IP et la Rifampicine. La Névirapine (NVP) n'est pas recommandée en raison de son hépatotoxicité additive à celle des antituberculeux. L'Efavirenz (EFV) sera préféré parmi les INNTI.

Les schémas de 1^{ère} ligne proposés sont :

1 ère option : Tenofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV)

2 eme option : Zidovudine (AZT) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV)

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

- Tuberculose révélatrice d'une infection à VIH : Commencer d'abord par le traitement antituberculeux, puis le TARV dès que possible dans 8 jours.
- En cas de découverte de la tuberculose sous traitement ARV, adapter le traitement :
 - Si deux INTI + EFV ne pas changer le schéma en cours
 - Si deux INTI+ NVP substituer la NVP par EFV ou 3 INTI ou continuer deux INTI + NVP en renforçant le contrôle des transaminases : J5, J15, M1, M2 et M3.

En cas de tuberculose chez un patient VIH-2, utiliser préférentiellement **Tenofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) + LPV/r**

Une ligne temporaire composée de 3 INTI : AZT+3TC+ABC pendant les deux premiers mois pourrait être une alternative au schéma préférentiel.

Les schémas de 2^{ème} ligne suivants sont proposés :

Schéma 1ère ligne	Schéma 2 ^{ème} ligne	
	INTI	IP
TDF +3TC +EFV	AZT+3TC	LPV/r ou ATV/r
AZT + 3TC + EFV	TDF + 3TC	
ABC+ 3TC + EFV	TDF + 3TC AZT+ 3TC	

b. Prise en charge des patients infectés par le VIH-2 ou co-infection VIH-1 et VIH-2 (ou patients infectés par le VIH-1 du groupe O)

Le choix thérapeutique doit exclure les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse qui ne sont pas efficaces sur le VIH-2 ou sur le VIH-1 de groupe O.

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

Le traitement préférentiel de première ligne est le suivant:

Tenofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) + Lopinavir / Ritonavir (LPV/r)

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

- Zidovudine (AZT) + Lamivudine (3TC) + ATV/r ou
- Abacavir (ABC) + Lamivudine (3TC) + ATV/r ou
- Zidovudine (AZT) + Lamivudine (3TC) + Abacavir (ABC)

c. Cas des patients ayant déjà reçu un traitement antirétroviral

▪ Patients ayant interrompu leur traitement antirétroviral de 1ère ligne

Certains patients qui ont déjà reçu un traitement ARV de 1^{ère} ligne dans le passé mais l'ont interrompu peuvent se présenter dans les structures de santé.

Un bilan approfondi (histoire thérapeutique, clinique, TCD4, charge virale) sera effectué afin de leur proposer le meilleur traitement en fonction des molécules disponibles.

S'il n'y a pas de résistance aux ARV, le traitement initialement reçu pourra être reconduit.

S'il y a une résistance, il faut le considérer comme en échec thérapeutique et proposer un schéma de 2^{ème} ligne.

▪ Patients ayant interrompu leur traitement antirétroviral de 2ème ligne (Cf échec 2ème ligne)

▪ Patients déjà sous traitement avec d'autres régimes ARV

Les patients observant et traités efficacement par un schéma thérapeutique différent des schémas préférentiels actuels seront maintenus sous cette ligne thérapeutique ou adaptés en tenant compte de la disponibilité des ARV.

d. Coïnfections VIH/ hépatites virales

▪ En cas de coïnfection VIH et hépatite virale B

Un traitement antirétroviral doit être mis en route chez tout patient coïnfecté par le VIH et le VHB quel que soit le stade clinique VIH quand le taux de lymphocytes TCD4 $\leq 500/\text{mm}^3$ ou le taux de lymphocytes TCD4 $> 500/\text{mm}^3$ en présence d'une maladie hépatique sévère.

La définition opérationnelle de la maladie hépatique sévère est l'association de 2 signes cliniques (ictère ou ascite* ou hépatomégalie) plus

- un signe biologique (albumine basse, bloc beta gamma, TP < 70%, ALAT > 2 fois la limite supérieure de la normale, CV du VHB > 2000 UI/ml, Bilirubinémie conjuguée > 30 $\mu\text{mol/l}$)
- et/ou échographie (HTP, dysmorphie hépatique).

On privilégiera également l'Efavirenz à la Névirapine pour le VIH-1 et un IP boosté pour le VIH-2.

Le schéma thérapeutique de 1^{ère} ligne recommandé est le :

- TDF+3TC +EFV, si VIH-1
- TDF+3TC+LPV/r, si VIH-2

Le schéma thérapeutique de 2^{ème} ligne recommandé est le :

- TDF+ AZT+3TC + (LPV/r ou ATV/r)

NB : ATV/r n'est pas efficace sur le VIH-2

Une vaccination contre le virus de l'hépatite B est recommandée aux patients.

- **En cas de coïnfection VIH et virus de l'hépatite C**
 - a. La présence d'anticorps ne signifie pas forcément une affection évolutive
 - b. L'ARN viral est Indispensable pour le diagnostic et la décision thérapeutique
 - c. Le géotypage n'est pas indispensable, pour initier le traitement, mais souhaitable pour le type et la durée du traitement.

En cas d'indication du traitement pour le VIH, il faudra également éviter la Névirapine et référer à un centre spécialisé.

e. En cas de partenaire sérodiscordant (ou serodifférent)

Un traitement antirétroviral doit être mis en route chez le partenaire séropositif quelque soit le taux de CD4 afin de réduire la transmission du VIH au partenaire non infecté. IL est recommandé une utilisation combinée des autres moyens de prévention en particulier le préservatif. Un dépistage intrafamilial doit être systématiquement proposé

f. En cas d'Accidents d'Exposition au Sang (AES) ou à des liquides biologiques

Chaque structure médicale doit mettre en place un dispositif médical de prise en charge de toute personne victime d'un accident d'exposition au sang ou à des liquides biologiques potentiellement contaminés. Cette prise en charge doit concerner non seulement le VIH mais également les infections par les virus des hépatites B et C.

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

Le dispositif de prise en charge des AES repose sur :

- La formation initiale et continue des personnels de soins et d'appui;
- L'application stricte des précautions universelles ;
- L'affichage des précautions immédiates de premiers soins dans les centres ;
- La mise à disposition permanente de kits de traitement prophylactique ARV ;
- La conduite à tenir après l'accident (voir tableau ci-dessous) consiste à :
- Administrer immédiatement les premiers soins en cas d'accident percutané (lavage, antiseptie) ;
- Consulter en urgence un médecin formé à la prise en charge des AES qui procédera à :
 - L'évaluation du risque en fonction de la nature du liquide contaminant et de la gravité de la lésion ;
 - La recherche du statut du patient source et de l'accidenté en respectant la confidentialité et le consentement éclairé ;
 - La prescription éventuelle de la prophylaxie antirétrovirale;
 - Le suivi du traitement ARV et l'évaluation du statut vaccinal;
 - Enregistrer l'accident dans un registre spécifique;
 - En cas d'accident professionnel déclarer l'accident de travail auprès du chef de service et/ou du médecin du travail.

Le traitement antirétroviral est proposé de préférence dans les 4 premières heures (au plus tard dans les 48h) pour une durée totale de 4 semaines. Il repose sur une trithérapie:

- Le schéma de 1^{ère} intention est le Tenofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) + Lopinavir/Ritonavir (LVP/r)
Le schéma alternatif proposé est : Zidovudine (AZT) + Lamivudine (3TC) + l'Atazanavir/Ritonavir (ATV/r)

La vaccination à l'hépatite virale B sera faite à la personne victime si l'antigène HBs et les anti-HBc sont négatifs.

La surveillance du traitement sera :

- hebdomadaire et portera sur la clinique, l'évaluation de l'observance et des effets secondaires
- biologique avec sérologies VIH (J0, 1 mois, 3 mois après l'accident).
- biologique avec sérologies hépatites virales B, C (J0, 1 mois et 4 mois après l'accident).

NB : Il est important de réaliser une sérologie VIH à la personne source immédiatement

1.2.2.3 Traitement de 2^{ème} ligne

Il est indiqué chez un patient en échec thérapeutique documenté. Chez un patient en échec thérapeutique du fait d'une inobservance caractérisée, il faudra

reprendre l'éducation thérapeutique du patient et renforcer l'observance avant d'envisager tout changement de ligne thérapeutique.

a. Définition de l'échec thérapeutique

La documentation d'un échec thérapeutique est basée sur des critères cliniques, immunologiques et virologiques.

▪ **Echec clinique**

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">- Détérioration clinique avec apparition de nouvelles maladies opportunistes ou récurrence de maladies opportunistes autres que la tuberculose.- Survenue ou récurrence d'une affection du stade OMS III ou IV |
|---|

Chez les patients sévèrement immunodéprimés, l'apparition de nouveaux signes au cours des 3 premiers mois de traitement ARV ne signifie pas obligatoirement un échec clinique. Il peut en effet s'agir d'un syndrome de restauration immunitaire (cf. annexes), qui doit être traité pour lui-même sans modification des ARV. La décision de changer de traitement devra donc également tenir compte de l'évolution immunologique (TCD4) et, virologique (CV).

▪ **Echec immunologique**

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">- Si le taux de lymphocytes TCD4 reste $< 100 / \text{mm}^3$ à M12- Retour du nombre de lymphocytes TCD4 au niveau ou sous le niveau pré thérapeutique, en l'absence de la survenue d'une infection concomitante pouvant expliquer cette baisse- Baisse de plus de 50% du nombre de lymphocytes TCD4 par rapport au pic atteint sous traitement en l'absence de survenue d'une infection concomitante pouvant expliquer cette baisse. |
|---|

Remarque :

Si le patient est asymptomatique et que l'échec n'est évoqué que sur des critères immunologiques, une confirmation par un deuxième dosage des lymphocytes TCD4 est immédiatement indiquée.

Si le taux de lymphocytes TCD4 reste bas après deux dosages consécutifs, il faut considérer qu'il s'agit d'un échec immunologique.

▪ **Echec virologique**

- Impossibilité de réduire la charge virale à un niveau indétectable après 6 mois de traitement bien conduit.
- Une charge virale détectable après une période de succès virologique

Un échec thérapeutique sera documenté par deux mesures de la charge virale à trois mois d'intervalle, avec un renforcement de l'observance. Mais la constatation d'un échec clinique et immunologique patent permettra d'affirmer l'échec de la première ligne de traitement.

b. Schémas proposés

▪ **Echec de 1^{ère} ligne**

Pour les échecs de 1^{ère} ligne

Si la CV plasmatique est inférieure à 1000 copies/ml :

- Vérifier et renforcer l'observance
- Contrôler la CV trois mois plus tard

Si la CV plasmatique est \geq 1000 copies/ml, modifier le traitement dès que possible et passer en 2^{ème} ligne. Si la charge virale reste inférieure à 1000 copies/ml, maintenir le traitement de 1^{ère} ligne

Le schéma de 2^e ligne doit inclure au moins 2 nouvelles molécules dont l'une issue d'une famille différente des familles utilisées en première ligne. La lamivudine (3TC) doit être toujours maintenue en 2^{ème} ligne.

En cas d'échec thérapeutique confirmé VIH 1 et 2 de la 1^{ère} ligne, le schéma préférentiel de deuxième ligne suivant est recommandé:

2 inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques + 1 inhibiteur de protéase boosté

Les IP préférentiels sont:

Lopinavir-r (LPV/r)

Atazanavir-r (ATV/r).

TABLEAU IV : Les alternatives de seconde ligne possibles en fonction des schémas utilisés en première ligne et en cas de contre-indication ou de toxicité de l'une des molécules du schéma préférentiel.

Schéma 1ère ligne	Schéma 2ère ligne	
	INTI	IP
AZT +3TC + (EFV ou NVP)	(ABC ou TDF)+ 3TC	LPV/r ou ATV/r
TDF + 3TC + (EFV ou NVP)	(AZT ou ABC) + 3TC	
ABC+ 3TC + (EFV ou NVP)	3TC + (AZT ou TDF)	
AZT +3TC + (ABC ou TDF)	EFV ou NVP	

▪ **Echec de 2^e ligne thérapeutique**

Pour les échecs de 2^{ème} ligne

Si la CV plasmatique est inférieure à 1000 copies/ml

- Vérifier et renforcer l'adhésion
- Contrôler la CV trois mois plus tard

Si la CV plasmatique est supérieure ou égale à 1000 copies/ml, modifier le traitement dès que possible en tenant compte du résultat du test de résistance :

- En cas d'absence de mutation de résistance : renforcer l'observance au traitement
- En cas de présence de mutation de résistance : remplacer par une combinaison de molécules actives (discussion multidisciplinaire) et renforcer l'observance

Si le contrôle de la CV plasmatique est inférieur à 1000 copies/ml, maintenir le traitement de 2^{ème} ligne

Objectif du nouveau traitement : réduction de la CV d'au moins 2log à M3 et indétectabilité à M 6.

- Utiliser 2 ou 3 molécules actives au sein de la nouvelle combinaison (y compris des molécules appartenant à des classes déjà utilisées)
- Toute combinaison doit comprendre au moins une molécule complètement active plus une nouvelle molécule comme le Darunavir/ritonavir (DRV/r) ou le Raltégravir (RAL) en fonction du résultat du test de résistance.
- Différer le changement si 2 molécules sont actives au vue du résultat du test de résistance sauf chez les patients très immunodéprimés et ceux ayant un risque élevé de dégradation clinique et/ou immunologique.
- Si les options thérapeutiques sont limitées demander une utilisation compassionnelle des nouvelles molécules et la participation des essais cliniques sur des nouvelles molécules.

Les patients en échec de seconde ligne sans nouvelles molécules doivent continuer avec une combinaison bien tolérée.

▪ **Choix des molécules de 3^e ligne :**

Les patients en échec virologique de 2^e ligne doivent être gérés en fonction du résultat du test de génotypage de résistance

Optimisation de la nouvelle combinaison thérapeutique de 3^{ème} ligne

- ✓ En cas de multi résistance aux INTI, éviter cette classe mais
 - Envisager de maintenir la Lamivudine (3TC) même en cas de présence de résistance documentée (mutation M184V)
- ✓ Sélectionner un IP boosté actif et éviter autant que possible l'utilisation de 2 IP boostés.

Le schéma de troisième ligne recommandé sera :

- ✓ en fonction des molécules actives issues du génotypage.

‘- Si absence du génotypage, le staff proposerait.

Darunavir/r (DRV/r)+ 1INTI sensible (3TC) + Raltégravir (RAL)

1.2.2.4 Traitements associés aux antirétroviraux

a. Prophylaxie des infections opportunistes³

Le cotrimoxazole doit être prescrit (faible 400/80 mg 2 comprimés par jour ou fort 800/160 mg un comprimé /jour) chez :

Tout adulte symptomatique (stade II, III et IV)

Tout patient ayant un taux de lymphocyte TCD4 $\leq 350 / \text{mm}^3$

En cas de réaction au Cotrimoxazole, on procèdera, sous étroite surveillance, à un test de réintroduction progressive à raison de $\frac{1}{4}$ de comprimé à augmenter progressivement de $\frac{1}{4}$ de comprimé tous les deux jours jusqu'à la dose normale. On y associera un traitement symptomatique antihistaminique.

NB : Si le taux des lymphocytes TCD4 est supérieur à $350/\text{mm}^3$ et reste stable pendant au moins 6 mois, la prophylaxie peut être interrompue.

La chimio prophylaxie à l'isoniazide 5 mg/kg/j pendant 6 mois chez les malades indemnes d'une tuberculose active.

Une vaccination contre le virus de l'hépatite B sera proposée si l'antigène HBs et les anti-HBc sont négatifs. En cas de Lymphocyte TCD4 $\leq 500 / \text{mm}^3$, une double dose du vaccin ($40 \mu\text{g}=20\mu\text{g}\times 2$) en une seule injection intramusculaire dans le deltoïde est administrée à M0, M1, M6 et M12.

En cas de Lymphocyte TCD4 $>500/\text{mm}^3$, il est administré la dose standard de 20 μg en injection intramusculaire dans le deltoïde à M0, M1 et M6.

b. Traitement curatif des Infections Opportunistes

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

En pratique, il est préférable de ne pas débiter au même moment les traitements des infections opportunistes (prophylaxie ou traitement d'attaque) et les antirétroviraux. Par exemple, on évitera de débiter conjointement le Cotrimoxazole et la Névirapine/Abacavir (risque majoré de rash cutané). Toutefois, il n'est pas nécessaire d'attendre plus d'un mois pour prescrire la Névirapine après le début d'un traitement par le Cotrimoxazole.

c. Traitement prophylactique des infections opportunistes

Les pathologies opportunistes infectieuses (exemple : la toxoplasmose cérébrale, la cryptococcose, la pneumocystose) nécessitent une prophylaxie

³ Guidelines on co-trimoxazole prophylaxis for HIV-related infections among children, adolescents and adults in resource-limited settings. Recommendations for a public health approach - OMS 2006

secondaire jusqu'à obtenir une stabilité du taux des lymphocytes TCD4 supérieur à 350 / mm³ pendant au moins 6 mois.

1.2.3 Suivi des patients adultes et adolescents

1.2.3.1 Information et préparation du patient

Compte tenu de la chronicité du traitement ARV et de l'importance de l'observance pour son efficacité, chaque patient recevra une éducation thérapeutique avant le début de son traitement. Au cours des consultations qui suivront, une évaluation et un soutien à l'observance seront régulièrement effectués.

Le dépistage intrafamilial doit être systématiquement proposé afin de connaître le statut de l'ensemble de la famille.

La prévention secondaire du patient doit être envisagée avec ses partenaires sexuels.

1.2.3.2 Bilan initial et de suivi du patient

- **Bilan clinique pré-thérapeutique:** examen clinique minutieux (incluant poids, taille, IMC, pression artérielle) et recherche d'une grossesse chez les femmes en âge de procréer.

Pré inclusion : sérologie VIH (typage) et numération des lymphocytes TCD4

- **Le bilan initial** recommandé à l'initiation du traitement est le suivant :
 - Numération Formule Sanguine (NFS)
 - Transaminases (ALAT)
 - Glycémie
 - Protéinurie (quantitative ou qualitative)
 - Créatininémie et calcul de la clairance,
 - Radiographie du Thorax
 - Recherche de BAAR en cas de suspicion TB
 - Antigène HBs
 - Ac anti-VHC ou HCV
 - Groupage Rhésus
 - CV pour les malades asymptomatiques qui ont des TCD4 > 500/mm³
- L'éducation thérapeutique du patient est indispensable.
- **Jour 15** évaluation de l'observance et de la tolérance, transaminases chez les patients sous Névirapine, recherche de la protéinurie et de créatininémie chez les malades traités par le Tenofovir (TDF)

- **Mois 1** : examen clinique incluant le poids, évaluation de l'observance et le bilan biologique suivant :
 - Numération Formule Sanguine (NFS)
 - Transaminases (ALAT)
 - Protéinurie
 - Créatininémie/Clairance
 - Glycémie
 - Recherche de BAAR systématique

Après le 1^{er} mois de traitement, le suivi clinique sera maintenu à un rythme mensuel jusqu'au 3^{ème} mois.

NB : chez les patients sous TDF surveillance régulière de la créatininémie et clairance tous les mois jusqu'au 3^{ème} mois puis trimestriellement.

- **Mois 2** : examen clinique incluant le poids, prise de la PA et l'évaluation de l'observance et de la tolérance.
- **Mois 3** : examen clinique incluant le poids, la prise de la PA, l'évaluation de l'observance, et le bilan biologique suivant
 - Numération Formule Sanguine (NFS)
 - Transaminases (ALAT)
 - Protéinurie
 - Créatininémie/ clairance
 - Glycémie.
 - Cholestérol et triglycérides
 - Recherche de BAAR en présence ou non de signes d'appel TB

Mois 6, M12 et tous les 6 mois : examen clinique incluant le poids, l'évaluation de l'IMC, la prise de la PA, l'évaluation de l'observance et de la tolérance, l'efficacité clinique, le bilan biologique standard.

Après le troisième mois de traitement, le suivi clinique sera maintenu à un rythme au maximum trimestriel.

L'évaluation de la réponse immuno-virologique (numération des lymphocytes T CD4 et CV) au cours du traitement ARV sera effectuée tous les six mois ou au moins une fois par an et au besoin.

-OBSERVANCE :

-DEFINITION : L'observance est définie comme [22]

Un comportement selon lequel la personne prend son traitement médicamenteux avec l' assiduité et la régularité optimale, selon les conditions prescrites et expliquées par le médecin :suivi exact des modalités de prises médicamenteuses en terme de dosage , de forme, de voie d' administration , de la quantité par prise et par jour , respect des intervalles entre les prises et les conditions spécifiques d'alimentation , de jeun de boissons ou de substances pouvant modifier la cinétique du traitement.

-LES FACTEURS INFLUENCANT LA BONNE OBSERVANCE :

Dans les pays à ressources limitées, les obstacles à l'observance sont récurrents et dépendent encore plus des contextes politique, économique et social. De nombreux facteurs influencent le degré d'observance du patient :

- La complexité des traitements (nombre élevé de comprimés et horaires difficiles à respecter).
- Les représentations et les connaissances que le patient possède sur sa maladie.
- Les compétences qu'il développe pour gérer son traitement de façon autonome.
- Son état psychologique ou sa manière de faire face à la maladie.
- La qualité de son environnement social.
- Ses moyens économiques.
- Les moyens mis en œuvre par les soignants pour accompagner et aider le patient dans sa prise en charge.

AUTRES ;

- Oubli.
- Manque de domicile fixe.
- Les effets secondaires.
- Les voyages.
- Les personnes très malades.
- La dépression.
- La peur de la stigmatisation, barrières culturelles et sociales.

-COMMENT GERER L'OBSERVANCE ? [5]

Dès le début du traitement il faut tenir compte :

- De la représentation psychique et de l'acceptation de l'infection à VIH.
- De la représentation psychique et de l'acceptation du traitement antirétroviral.
- De l'entourage affectif.
- Du niveau de connaissance et d'éducation.
- De sa condition de vie.
- De ses antécédents psychologiques.
- Du contexte culturel et de la barrière linguistique.

Pour améliorer l'observance il faut nécessairement la mise en place des séances d'éducation thérapeutique car elles permettent au patient d'adhérer au traitement.

L'éducation thérapeutique étant un ensemble d'activités, d'informations, de conseils et d'apprentissage permettant au patient de mobiliser des compétences et des attitudes dans le but de vivre le mieux possible sa vie avec sa maladie et son traitement. [23]

L'Adhésion : Engagement réfléchi et volontaire pour adopter le comportement de prendre les médicaments selon la posologie, l'ordre établi, et en tenant compte des conditions alimentaires c'est-à-dire une bonne observance

Cet engagement implique une coopération et une approche réfléchie plutôt qu'une soumission aux ordres médicaux. [24]

Une bonne observance est le résultat de l'adhésion au traitement.

Selon les études 90-95% d'adhérence est nécessaire pour une suppression optimale de la charge virale. [5]

- LES RISQUES D'UNE MAUVAISE OBSERVANCE [5]

- Augmentation du contrôle de la charge virale.
- Diminution des CD4.
- Réapparition des infections opportunistes et donc augmentation de la mortalité et de la morbidité.
- Apparition des résistances.

- MESURES DE L'OBSERVANCE [5]

Il n'existe pas de mesures standards mais des méthodes possibles, on distingue :

✓ **Méthodes dites « Subjectives ».**

*Evaluation par le prescripteur : cette méthode est rarement utilisée et peu fiable car dépendante des représentations des médecins et de leurs relations avec leurs patients.

*Auto questionnaire (évaluer par le patient) : la plus simple et la plus utilisée dans les champs de la recherche. Elle se fonde sur la déclaration des patients, recueillies soit par un questionnaire auto administré ou au cours d'un entretien.

Cette méthode semble présenter une bonne fiabilité car on observe une meilleure relation statistique entre l'observance auto déclarée et le succès virologique.

✓ **Méthodes dites « objectives ».**

*Compte des comprimés : Le comptage des comprimés emportés et ramenés dans les pharmacies hospitalières paraît plus sensible pour détecter les problèmes de non observance que les autos questionnaires mais la signification de l'oubli de ramener les boites vides à la pharmacie est mal connue.

*Piluliers électroniques : difficile dans la pratique.

Il s'agit d'un outil technique, où certains experts biomédicaux espèrent trouver une mesure plus objective de la prise réelle de médicament.

Cette technique est plus sensible pour détecter les non observant plus que les deux précédents mais n'est pas à l'abri du détournement de la part des Patients.

✓ **Les Marqueurs biologiques.**

*Dosage des ARN VIH plasmatiques : La charge virale n'est pas le Marqueur biologique des comportements d'observance des patients.

D'autres facteurs sont associés au succès virologique, comme l'histoire pré thérapeutique du patient, le niveau d'immunodépression lors de l'initiation du traitement ou encore la puissance de la combinaison antirétrovirale.

- LES FACTEURS PREDICATEURS DE NON ADHERENCE AU TRAITEMENT ARV [5]

-Manque de confiance du patient envers le clinicien.

- Usage d'alcool et drogues.
- Instabilité psychique (ex : dépression).
- Bas niveau d'éducation avec incapacité du patient à identifier ses médicaments.
- Inaccessibilité aux soins de santé primaire fiable et médicaments.
- Traitement d'un malade asymptomatique.
- Traitement complexe et coût du traitement.
- Manque de confiance dans le bénéfice du traitement.

-LES FACTEURS PREDICATEURS D'ADHERENCE AU TRAITEMENT ARV [5]

- Disponibilité d'un soutien émotionnel et dans la vie courante,
- Capacité du patient à introduire ses horaires de médicament dans sa vie quotidienne,
- Capacité de comprendre qu'une mauvaise adhérence entraîne l'apparition des résistances,
- Reconnaître que la prise de toutes les doses est cruciale,
- Absence de gêne à prendre ses médicaments devant les autres,
- Respect des rendez-vous médicaux.

-LES STRATEGIES POUR OPTIMALISER L'ADHERENCE [5]

***Concernant le patient :**

- Négocier avec le patient un plan de traitement qu'il comprend et auquel il adhère.

-Eduquer le patient sur les objectifs de la thérapie, les résultats attendus, les raisons et mécanismes d'adhérence.

-Faire comprendre au patient que le premier régime a plus de chance d'aboutir à un succès durable,

-Informé le patient sur les effets secondaires possibles et quand ils peuvent survenir,

-Evaluer le niveau d'éducation du patient avant toute prescription pour adopter un plan spécifique (audio-visuelle pour les illettrés, infos écrites pour les mieux éduqués

-Encourager le patient à intégrer les associations des PV/VIH ou de soutien.

***Concernant le personnel de santé :**

-Les relations de confiance entre le malade et le clinicien ou l'équipe de soins sont essentielles.

-doit soutenir le patient et s'abstenir des attitudes de jugement.

-Toute absence ou remplacement du clinicien doit être signifiée clairement au patient à l'avance.

-La surveillance régulière de l'adhérence est impérative pour détecter l'apparition et la mise à jour régulière des connaissances de l'équipe de soins concernant l'adhérence

***Concernant le régime de traitement :**

-Il doit être le plus simple possible en réduisant le nombre de comprimé, la fréquence de doses et les effets secondaires.

-Discuter des interactions avec les aliments et les autres traitements.

METHODOLOGIE

III- METHODOLOGIE

1- Lieu d'étude :

Notre étude a été réalisée au service d'hépatogastroentérologie où se font les prescriptions et le suivi clinique, et à la pharmacie qui assurait la dispensation des ARV et le suivi de l'observance des patients au CHU-Gabriel TOURE.

2- Type et période d'étude :

Il s'agissait d'une étude rétrospective sur la période de juin 2010 à décembre 2012 et prospective sur la période allant de janvier 2013 à juin 2013

3- Population d'étude :

L'étude avait porté sur les patients adultes réguliers sous traitement anti-rétroviral pendant au moins 6 mois.

4- Critère d'inclusion :

Patients adultes VIH+ sous traitement antirétroviral depuis au moins 6 mois.

5- Critère de non inclusion :

- Patients adultes VIH+ sous traitement anti-rétroviral depuis au moins 6 mois ayant refusé de participer à l'étude.
- Patients adultes VIH+ sous traitement anti-rétroviral ayant moins de 6 mois.

6- Les variables d'étude :

- Données socio-démographiques : âge, sexe, activités menées, résidence, statut matrimonial... .
- Variables cliniques stade OMS.
- Variables biologiques : type de VIH, taux de CD4, charge virale.
- Variables thérapeutiques : schémas thérapeutiques...

7- Méthodes de collecte des données :

La collecte des données s'est effectuée sur une fiche d'enquête individuelle préétablie à partir du logiciel Esope (logiciel de suivi des PVVIH) dans le service d'hépatogastroentérologie et du fichier Excel (fichier d'enregistrement et de suivi des PVVIH sous ARV) à la pharmacie.

8- Méthodes d'analyses et de traitement des données :

Les données ont été enregistrées, traitées et analysées avec le logiciel SPSS 16.0 et Excel 2007.

9- Aspect éthique :

Le consentement verbal de chaque malade a été demandé avant son inclusion dans l'étude. Les principes de confidentialité des dossiers médicaux ont été respectés.

RESULTATS

IV- RESULTATS

Notre étude portait sur 242 patients répondant aux critères d'inclusion établis 235 avaient le VIH de type 1, 4 avaient le VIH de type 2 et 3 avaient le VIH de type 1+2.

1- Données sociodémographiques des patients :

1-1- Âge des patients :

Tableau I : Répartition des patients selon la tranche d'âge

Tranche d'âge (ans)	Effectifs	Pourcentage (%)
18-25	31	12,8
26-35	89	36.8
36-45	73	30,2
>45	49	20,2
Total	242	100

La tranche d'âge (26-35) était la plus représentée avec 36,8% des cas.

L'âge médian était de 36 ans, le plus jeune avait 19 ans et le plus âgé 70ans.

1-2- Sexe des patients :

Tableau II : Répartition des patients selon le sexe

Sexe	Effectifs	Pourcentage (%)
Féminin	176	72,7
Masculin	66	27,3
Total	242	100

Le sexe féminin était le plus représenté, soit 72,7% des cas et le *Sex ratio* était de 0,375 en faveur des femmes.

1-3- Principales activités des patients :

Tableau III : Répartition des patients selon l'activité menée

Activités menées	A l'inclusion		A 6 mois	
	N	P(%)	N	P(%)
Ménagère	86	(35,5)	75	(31,0)
commerçant	63	(26,0)	75	(31,0)
Fonctionnaire	42	(17,4)	44	(18,2)
Autres	42	(17,4)	41	(16,9)
Étudiant	9	(3,7)	7	(2,9)
Total	242	(100,0)	242	(100,0)

Les ménagères étaient les plus représentées à l'inclusion avec 35,5% des cas. A 6 mois de suivi, les commerçants et les ménagères représentaient 31,0% des cas chacun.

*Autres : 7 ouvrier(e)s, 6 coiffeuses, 2 coiffeurs, 2 mécaniciens, 3 menuisiers, 4 chauffeurs, 4 prostituées, 6 agriculteurs, 4 vigils, 4 servantes.

1-4- État matrimonial des patients :

Tableau IV : Répartition des patients selon le statut matrimonial

État matrimonial	A l'inclusion		A 6 mois	
	N	P(%)	N	P(%)
Marié(e)	162	(66,9)	165	(68,1)
Célibataire	39	(16,1)	34	(14,1)
Veuf(Ve)	34	(14,1)	34	(14,1)
Divorcé(e)	7	(2,9)	9	(3,7)
Total	242	(100,0)	242	(100,0)

A l'inclusion et au 6eme mois de suivi, les patients mariés étaient majoritaires avec respectivement 66,9% et 68,1% des cas.

1-5- Résidence des patients :

Tableau V : Répartition des patients selon la résidence

Résidence	Effectifs	Pourcentage (%)
Bamako	197	81,4
Autres localités du Mali	36	14,9
Guinée	8	3,3
Cote d'ivoire	1	0,4
Total	242	100,0

Les patients résidant à Bamako étaient le plus représentés, avec 81,4% des cas.

2- Données cliniques des patients :

2-1- Hospitalisation des patients :

Tableau VI : Répartition des patients selon l'hospitalisation

Hospitalisation	A l'inclusion		A 6 mois	
	N	P(%)	N	P(%)
Non	178	(73,6)	242	(100,0)
Oui	64	(26,4)	0	(0,0)
Total	242	(100,0)	242	(100,0)

Les patients hospitalisés à l'inclusion représentaient 26,4% des cas et au 6eme de suivi aucuns malades n'étaient pas hospitalisés.

2-2- Stade clinique selon la classification de l'OMS :

Tableau VII : Répartition des patients selon la classification de l'OMS

Stade OMS	Effectifs	Pourcentage (%)
I	23	9,5
II	44	18,2
III	158	65,3
IV	17	7,0
Total	242	100,0

Les patients du stade III de la classification de l'OMS représentaient la majorité avec 65,3% des cas.

3- Variables biologiques :

3-1- Type de VIH des patients :

Tableau VIII : Répartition des patients selon le type de VIH

Type VIH	Effectifs	Pourcentage (%)
1	235	97,2
2	4	1,7
1+2	3	1,2
Total	242	100,0

La majorité des patients était porteuse du VIH de type 1, soit 97,1% des cas.

3-2- Taux des lymphocytes T CD4+ des patients :

Tableau IX: Répartition des patients selon le taux des lymphocytes T CD4+

T CD4 (cellules/mm ³)	A l'inclusion		A 6 mois	
	N	P(%)	N	P(%)
0-200	153	(63,8)	30	(26,5)
201-350	63	(26,2)	36	(31,9)
> 350	24	(10,0)	47	(41,6)
Total	240*	(100,0)	113	(100,0)

Deux(2) patients ne possédaient pas de T CD4+ .

Les patients ayant un taux de CD4 compris entre **[0-200]** cellules/mm³ représentaient **63,8%** des cas à l'inclusion.

Au 6eme mois de suivi, 113 patients possédaient un bilan, 47 avaient un taux de CD4 supérieur à 350, soit 41,6% des cas.

3-3- Charge virale des patients :

Tableau X: Répartition des patients selon la charge virale

Charge virale (copies/ml)	A l'inclusion		A 6 mois	
	N	P(%)	N	P(%)
<400	2	(14,3)	2	(50,0)
[400-10 000]	1	(7,1)	1	(25,0)
>10 000	11	(78,6)	1	(25,0)
Total	14	(100,0)	4	(100,0)

A l'inclusion, les patients ayant une charge virale supérieure à 10 000 copies/ml représentaient 78,6% des cas.

A M6, 50,0% des malades avaient une charge virale inférieure à **400 copies/ml**.

4- Observance des patients :

4-1- Observance :

Tableau XI : Répartition des patients selon l'observance

Observance	Effectifs	Pourcentage (%)
Non	41	17,0
Oui	201	83,0
Total	242	100,0

Les patients observant représentaient 83% de l'échantillon.

4-2- Motifs d'inobservance :

Tableau XII : Fréquence des motifs de non observance des patients

Motifs de non observance	Effectifs	Pourcentage (%)
Oubli	19	46,3
Travail	11	26,8
Changement de produit	5	12,2
Voyage	4	9,7
Incompréhension	2	5,0
Total	41	100,0

L'oubli constituait 46,3% des motifs de non observance.

5- Variables thérapeutiques des patients :

5-1- Schémas utilisés :

Tableau XIII : Fréquence des schémas thérapeutiques des patients

Type de schéma	A l'inclusion		A 6 mois	
	N	P(%)	N	P(%)
2INTI+1INNTI	231	(95,5)	231	(95,5)
2INTI+1IP	10	(4,1)	11	(4,5)
3INTI	1	(0,4)	0	(0,0)
Total	242	(100,0)	242	(100,0)

Le schéma thérapeutique 2INTI+1INNTI était majoritairement utilisé, soit 95,5% de l'échantillon aussi bien à l'inclusion qu'au 6eme mois.

5-2- Combinaison des molécules utilisées :

Tableau XIV: Fréquence de combinaison de molécules utilisées par les patients

Molécules utilisées	A l'inclusion		A 6 mois	
	N	P(%)	N	P(%)
AZT/3TC/NVP	77	(31,8)	70	(28,9)
TDF/3TC/EFV	46	(19,0)	15	(6,2)
TDF/FTC+EFV	45	(18,6)	54	(22,3)
TDF/3TC+NVP	21	(8,7)	15	(6,2)
AZT/3TC+EFV	20	(8,3)	61	(25,2)
ABC+3TC+EFV	11	(4,5)	9	(3,7)
ABC+3TC+NVP	5	(2,1)	5	(2,1)
d4T/3TC+NVP	4	(1,7)	2	(0,8)
AZT/3TC+LPV/r	4	(1,7)	6	(2,5)
TDF/3TC+LPV/r	6	(2,4)	4	(1,7)
AZT/3TC/ABC	1	(0,4)	0	(0,0)
d4T/3TC+EFV	1	(0,4)	0	(0,0)
TDF/FTC+NVP	1	(0,4)	1	(0,4)
Total	242	(100,0)	242	(100,0)

La combinaison thérapeutique AZT/3TC/NVP a été la plus utilisée pour la prise en charge des patients avec 31,8% à l'inclusion et 28,9% au 6eme mois.

5-3- Changement de traitement :

Tableau XV : Fréquence de changements de traitements

Changement de traitement	Effectifs	Pourcentage (%)
Non	150	62,0
Oui	92	38,0
Total	242	100,0

Le changement de traitement a été observé chez 38,0% des patients.

5-4- Nombre de changement :

Tableau XVI : Fréquence des patients selon le nombre de changement de traitement

Nombre de changement	Effectifs	Pourcentage (%)
1	87	94,6
2	3	3,2
3	2	2,2
Total	92	100,0

Les patients ayant subi un seul changement de traitement représentaient 94,6% de l'échantillon.

5-5- Nombre de changements par combinaison thérapeutique :

Tableau XVII : Répartition selon le nombre de changements par combinaison thérapeutique

Combinaisons	Nombre de changements		
	1	2	3
TDF/3TC+EFV	34	0	0
AZT/3TC/NVP	13	3	1
TDF/FTC+EFV	14	0	0
TDF/3TC+NVP	10	0	0
AZT/3TC+EFV	4	0	0
ABC+3TC+EFV	6	0	0
ABC+3TC+NVP	2	0	0
D4T/3TC/NVP	2	0	0
D4T/3TC+EFV	1	0	0
TDF/3TC+LPV/r	1	0	0
AZT/3TC+ABC	0	0	1
Total	87	3	2

La combinaison thérapeutique la plus incriminée dans le changement de traitement était TDF/3TC/EFV.

5-6- Motifs de changement :

Tableau XVIII: Fréquence des motifs de changement des molécules

Motifs de changement	Effectifs	Pourcentage (%)
Rupture de produit	57	61,9
Effets secondaires	26	28,3
Améliorer l'observance	9	9,8
Total	92	100,0

La rupture des molécules constituait le principal motif de changement, soit 57,9% des cas.

Tableau XIX : Fréquence des patients selon la ligne thérapeutique à M6

Ligne thérapeutique	Effectifs	Pourcentage (%)
1^{ère} ligne	238	98,3
2 ^{ème} ligne	4	1,7
Total	242	100,0

A M6, 1,7% des patients étaient sur la 2ème ligne thérapeutique.

COMMENTAIRES
ET DISCUSSION

V- COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS

Les femmes étaient plus représentées. Le *sex ratio* était de 0,375 en faveur des femmes. Cette prédominance féminine a été aussi retrouvée dans les études de KONE MC, et SIBY M [26,5]. Au Mali, les femmes sont plus nombreuses, constat fait par SIBY M [5] également par EDS-V [3].

La grande surface de contact génital et les infections génitales récurrentes rendent les femmes vulnérables à cette infection. On peut aussi estimer que les femmes sont plus dépistées que les hommes en raison des maternités qui les amènent à faire la PTME. Dans plusieurs études menées au Mali, on retrouve cette prédominance du sexe féminin [25, 26, 30].

La tranche d'âge [26-35] était la plus représentée. DIAKITE S [30] avait trouvé la même tranche d'âge comparable à notre résultat.

L'âge médian de nos patients était de 36 ans, le plus jeune avait 19 ans et le plus âgé 70ans. DIAKITE S [30] a rapporté un âge médian de 38 ans avec des extrêmes de 15 ans pour le plus jeune et de 63 ans pour le plus âgé.

Cette période correspond à celle d'une activité sexuelle maximale souvent non protégée exposant au risque de transmission des infections sexuellement transmissibles et au VIH.

La prédominance des ménagères a été observée à l'inclusion avec 35,5% et 31,0% au 6ème mois et aussi constatée par ISSOUFI I et MALLE A [25,32].

Les mariés représentent 69,9% à M1 et 68,2% à M6 de notre étude, ces résultats sont comparables à ceux obtenus par DIAKITE S [30], ceci peut entraîner une grave conséquence à cause du risque de propagation du virus dans les familles polygames.

Les patients résidant à Bamako étaient les plus nombreux. Ce constant fut aussi celui de KONE MC [26] à Ségou, ISSOUFI I [25] à Gao et COULIBALY B [27] au CESAC à Bamako avec une prédominance respective des résidents à Ségou, Gao et Bamako.

Les patients hospitalisés à M1 représentaient 26,4% des cas et à M6, ils étaient tous non hospitalisés.

Les patients du stade III de la classification de l'OMS étaient majoritaires avec 65,3% des cas contrairement à ISSOUFI I [25] qui trouva que la plus part de ses malades ont débuté le traitement à un stade avancé : au stade IV de l'OMS. Et KONE MC [26], à Ségou avait trouvé un résultat différent avec 50% au stade III de la classification OMS proche des nos résultats.

Les patients porteurs du VIH de type 1 étaient les plus nombreux, MAIGA AP [28] et KOUMARE M [33] étaient arrivés au même constat : au Mali, le VIH de type 1 est prédominant.

Avant le traitement antirétroviral, les patients ayant un taux de lymphocytes T CD4+ à M1 compris entre [0-200] cellules/mm³ représentaient 63,8% des cas. DIAKITE S [30] et COULIBALY B [27] avaient obtenu un résultat proche avec 64,25% et 51,8% respectivement. Ce déficit est certainement la conséquence d'un dépistage tardif du VIH. Et à M6, les études de KONE MC [26] et KOUMARE M [33] démontrèrent respectivement que 38,1% et 30,3 % avaient un taux inférieur à 200cellules/ mm³ comparable à notre résultat (26,5%). Cela confirme l'augmentation du taux de lymphocytes T CD4, preuve de l'efficacité des molécules et la bonne observance des patients.

A M1, les patients ayant une charge virale supérieure à 10 000 copies/ml représentaient 78,6% des cas. SOUGOULE MT [35] avait obtenu qu'à M1 plus de 90% des malades avaient une charge virale supérieure à 100000 copies/mm³.

A M6, 50,0% des malades avaient une charge virale inférieure à **400 copies/ml**. Selon DIAKITE S [30] 90,08% des patients avaient leur charge virale indétectable, résultat largement supérieur au nôtre. Ceci peut s'expliquer par le fait que, seulement 4 de nos patients avaient un bilan de charge virale à M6.

Le taux d'observance était de 83%. MOUALA et al [29] à Bangui en 2006, ont trouvé exactement le même résultat ; contrairement à ISSOUFI I [25], à l'hôpital de Gao, qui avait obtenu un taux d'observance de 58%, situation qui peut s'expliquer par la nouveauté de leur site en 2008.

Notre étude illustra que l'oubli constituait le principal motif de non observance (46,3%). ISSOUFI I [25] était parvenu au même constat avec 45,2% de son échantillon ; contrairement à BAKAYOGO KD [31] qui trouva que l'inobservance au traitement résultait de la rupture de stock dans 33,3% des cas.

COULIBALY B [27] évoqua le manque de moyen de transport comme motif d'inobservance.

Le schéma thérapeutique 2INTI+1INNTI était majoritairement utilisé dans 95,5% des cas. Nos résultats sont proches de ceux obtenus par KONE MC [26] 90,5%, BAKAYOGO KD [31] 94,6%. Ce résultat peut s'expliquer par le fait que le protocole demande à ce que 80% des patients soient mis sous ce schéma.

Nous constatâmes que la ligne thérapeutique AZT/3TC/NVP a été largement utilisée dans la prise en charge des patients à M1 et M6, or KOUMARE M [33] et GOITA ZM [34] trouvèrent que la combinaison 3TC/d4T/NVP était la plus utilisée; le retrait de cette combinaison (3TC/d4T/NVP) et la prescription en 1^{ère} intention de la combinaison AZT/3TC/NVP peut expliquer nos résultats.

A l'issu des nos résultats, le changement de traitement a été observé chez 38,0% des patients dont le principal motif était la rupture de stock ou la non exécution à temps des commandes au niveau de la PPM ; le même motif fut constaté par KOUMARE M [33]. Selon DIAKITE S [30] et GOITA MZ [34], les effets secondaires étaient la cause 1^{ère} du changement de traitement. La combinaison thérapeutique la plus incriminée dans le changement de traitement était TDF/3TC/EFV et 1,7% des patients étaient sur la 2^{ème} ligne thérapeutique.

CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

VI- CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

A-CONCLUSION

Notre étude retro prospective a permis d'évaluer le devenir des patients adultes VIH+ 6 mois après initiation au traitement ARV au CHU Gabriel TOURE du district de Bamako.

Nous avons pu recenser 242 patients au cours de notre étude.

Les femmes étaient les plus nombreuses, le sex ratio était de 0,375 en faveur des femmes. L'âge médian était de 36 ans.

Les ménagères prédominaient.

Les patients résidant à Bamako représentaient la majorité de notre échantillon.

Les mariés étaient prédominants.

Nous avons constaté que l'observance était bonne au début et à la fin du traitement.

L'effet secondaire prédominant était le vertige, avec quelques cas d'inobservance. Les patients du stade III étaient majoritaires; le bénéfice du traitement était apporté par 100% des patients.

Le principal motif de changements était dû aux ruptures de stock.

L'association AZT/3TC/NVP était la plus prescrite.

B- RECOMMADATIONS

A la lumière de ce travail, voici nos recommandations :

AUX AUTORITES :

Dans chaque structure de prise en charge des PVVIH :

- Mettre à disposition un bureau spécifique pour l'inclusion et l'éducation thérapeutique.
- Affecter un psychologue dans chaque unité de prise en charge des PVVIH,
- Former et recycler les médecins prescripteurs et pharmaciens dispensateurs dans le domaine de la prise en charge globale des PVVIH,
- Elargir les campagnes de prévention de l'infection par le VIH et le sida dans les établissements scolaires, les milieux ruraux ainsi que dans la population en générale afin de minimiser l'incidence de la maladie.
- Encourager au dépistage volontaire.
- Pérenniser les moyens de diagnostic et la disponibilité de médicaments contre les infections opportunistes liées au VIH et au sida.
- Exécuter les commandes à temps afin d'éviter les ruptures de stock des ARV,

AUX MEDECINS PRESCRIPTEURS :

Pour améliorer l'adhérence au traitement :

- Etablir une relation de confiance avec le patient pour lui permettre d'aborder sans tabous les éventuelles difficultés liées à la prise des ARV,
- Etre particulièrement attentif aux difficultés évoquées par le patient,
- Renforcer l'information et la sensibilisation et rassurer le patient d'un éventuel progrès,
- Faire le bilan de suivi régulier à chaque six(6) mois (prioriser la charge virale comme cela ressort dans les recommandations au Mali et à l'OMS).
- Essayer de correspondre la date de rendez-vous à celle de fin de traitement,

- Démontrer au patient la nécessité de partager son statut avec au moins un proche,
- Développer des stratégies thérapeutiques simplifiées comme la combinaison TDF/3TC/EFV.

AUX PHARMACIENS :

- Faire des séances d'éducation thérapeutique à chaque 6 mois aux PVVIH.
- Limiter à deux(2) le nombre de personnels lors d'une inclusion.
- Lors de l'éducation thérapeutique, tenir des conversations interactives avec les patients afin qu'ils expriment leurs difficultés pour une meilleure prise en charge.
- Se conformer aux recommandations nationales sur la prise en charge des PVVIH.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

REFERENCES

1-ONU/SIDA. (2012). Communiqué de presse .GENEVE :
publicationpermission@unaids.org.

2- WIKIPEDIA. (2008, NOVEMBRE 18). VIRUS DE
L'IMMUNODEFICIENCE HUMAINE Consulté le MAI 08,2013, sur
WIKIPEDIA :
http://fr.wikipedia.org/wiki/virus_de_l'immunod%C3%A9ficiency_humaine

3 –Cinquième Enquête Démographique et de Santé au Mali 2012 (EDSV);
CPS/MSHP

4-Anonymes : les effets secondaires du traitement

ARV<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droit/protection.htm>

5-SIBY M.

Suivi de l'observance des patients sous antirétroviraux au service de Médecine
du CHU Gabriel Touré

Thèse Pharm, Bamako, 2006 ; n°37

6-(2000, février). Consulté le 1 mai, 2013, sur Google:
<http://www.pasteur.fr/actu/presse/dossiers/Sida/decouverte.htm>

7- CHAN, Margaret. Statistiques sanitaires mondiales[en ligne]. Genève. OMS,
2013. [Consulté le 03/4/14]. ISBN : 978 92 42564564587. Disponible à
l'adresse : <http://www.who.int/gho>

8 –FLEURY, Hervé J-A. Virologie humaine (physiopathologie de l'infection à
VIH). Paris : Masson, 2002.

10- HURAU, VIROLOGIE. DCEM1. Paris : 2006 [Consulté le 11 JUIN
2013], à l'adresse : <http://chups.junien.fr/polys/virologie/poly/antiretroviraux.html>

11- DOLIVO, M. SUCHET, J Henry. ORFILA, J. Maladies transmissibles par
voie sexuelle (transmission du VIH/Sida). Paris : Masson, 2004.

12- PILLY, E. HORN, Bruno. MAY, Thierry. Maladies infectieuses et tropicales. Paris: Vivactie, 2006.

13-(2010, janvier). Consulté le 11 juin 2013, sur google:
http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/11_pharmacologie_des_ARV.pdf

14-CALOP, J ; LIMAT, S ; FERNANDEZ, C. Pharmacie clinique et thérapeutique «traitement de l'infection par le VIH de l'immunodéficience humaine».Paris : Masson, 2009.

15- PILLY, E. Maladies infectieuses et tropicales (physiopathologie de l'infection à VIH). Paris : Vivactie, 2005.

16- GENTILINI, Marc. ROSENHEIM, M. NGAPORO, A Itoua. Sida et infection à VIH : aspect en zone tropicale. Paris : Ellipses, 2004.

17- Le cycle du VIH. (mai 2005), consulté le juin 2 2013 sur Google :
[http:// www.ac-versailles.fr](http://www.ac-versailles.fr)

18-PECHERE, J C ; GRENIER, B. Les infections (Manifestation clinique de l'infection à VIH). Paris : Edisem, 2001.

19-DOROSZ, Ph ; DURAND, Denis ; JEUNNE, C. Guide pratique des médicaments (les Antiviraux). Paris : Maloine, 2011.

20-FM. PMC PC PHARMACOLOGIE. DCEM1. (mars, 2009). Consulté le 11 JUIN 2013, sur google: <http://chups.junien.fr/polys/pharmaco/poly/antiretroviraux.html>

21- Grima,M. Pharmacologie des Antiretroviraux. Paris 2011. Consulté le 1 mai 2013, à l'adresse: http://www.ulpmedvstrasbg.fr/medecine/cours_en_ligne/cour/pharmacologie/pdf/DCM3/DECM3

22- DOGONI O.

Les changements de schémas thérapeutiques au cours du traitement antirétroviral de l'infection par le VIH (CESAC).

Thèse Pharm, Bamako, 2007.

23- MAIGA ZH.

Suivi à court terme des patients sous traitement ARV :

Thèse Phar, Bamako, 2003 ; n°44.

24-DELFRAISY JF.

Prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH. Rapport 1999, ministère de l'emploi et de la solidarité,

Secrétariat d'état à la santé. Paris : Flammarion, 1999.

25- ISSOUFI I.

Etude de l'observance du traitement ARV des patients suivis à l'hôpital de Gao.

Thèse Med, Bamako, 2008 ; n°20.

26- KONE MC.

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

Thèse Med, Bamako, 2006 ; n°79.

27- COULIBALY B.

Suivi du bilan biologique chez les personnes vivant avec le VIH et le SIDA sous traitement antirétroviral au CESAC de Bamako du 1^{er} janvier 2009 au 31 janvier 2010.

Thèse Pharm, Bamako, 2010 ; n°62.

28- MAIGA AP.

Le suivi biologique des malades infectés par le VIH/Sida sous chimiothérapie antirétrovirale à l'hôpital Sominé Dolo de Mopti.

Thèse Med, Bamako, 2011 ; n°89.

29- MOUALA C, ROUX P, OKOME M, ET AL.

Assessment of compliance with ARV treatment in Africa. Med Trop 2006; 66 (6):610-4.

30-DIAKITE S.

Suivi du traitement antirétroviral (ARV) à base de l'association 3TC/D4T/NVP dans l'USAC de la commune I du District de Bamako.

Thèse Pharm, Bamako, 2010 ; n°26.

31-BAGAYOKO DK.

Evaluation de l'observance du traitement antirétroviral dans le service de médecine du centre hospitalier "Mère-enfant" "le Luxembourg".

Thèse Med, Bamako, 2010 ; n°502.

32-MALLE A.

Efficacité et tolérance de la Triomune® : bilan de trois mois de suivi dans le service des Maladies Infectieuses du CHU du Point G.

Thèse Med, Bamako, 2007 ; n°242.

33-KOUMARE M.

Etude sur les changements des régimes thérapeutiques chez les personnes vivants avec le VIH/sida sous traitement ARV et suivies au Centre Hospitalier Universitaire du Point G.

Thèse Pharm, Bamako, 2010 ; n°95.

34-GOITA MZ.

L'observance au traitement antirétroviral chez les patients vivant avec le VIH et le SIDA au centre de référence Kéné Dougou solidarité (CERKES) de Sikasso.

Thèse Pharm, Bamako, 2008 ; n°92.

35-SOUGOULE TM.

Evaluation de l'observance au traitement antirétroviral (ARV) et de l'évolution des patients vivant avec le VIH traités depuis au moins 24 mois à l'Unité de Soins, d'Accompagnement et de Conseils (USAC) de la Commune V de Bamako.

Thèse Pharm, Bamako, 2010 ; n°61.

36-Cellule Sectorielle de Lutte Contre le Sida

Politique et protocole de prise en charge antirétrovirale du VIH/sida au Mali, Décembre, 2013, 28-40p.

37-Oumar AA ; Dao S ; Diamoutene A ; Coulibaly S ; Koumare S; Maiga II; Mariko E. Les facteurs associés à l'observance du traitement antirétroviral à l'hôpital du point G : Mali Med 2007 22 :18-22.

ANNEXES

FICHE D'ENQUETE

1. N° DE LA FICHE/ _____/

IDENTIFICATION

2. Date début de traitement : /___//___//___/ 3. Nombre de mois de suivi : /___/

4.N° IMARV : /_____/

DONNEES SOCIO DEMOGRAPHIQUES

5. Age : /___/

6. Sexe : /___/

7. Activité menée à j1 :

8. Activité menée à M6 :

9. Résidence :

10. Etat matrimonial à j1 :

11. Etat matrimonial à M6

12. Stade OMS: I: /___/ II: /___/ III: /___/ IV: /___/

13. Malade hospitalisé à j1 Oui /___/ Non /___/ 14. Malade hospitalisé à M6 Oui /___/ Non /___/

OBSERVANCE

15. Respectez-vous les heures de prise ? Oui/___/ Non/___/ 16. Si non pourquoi ? _____

17. Respectez-vous la dose prescrite? Oui /___/ Non /___/ 18. Si non pourquoi ? _____

19. Avez-vous omis de prendre vos produits? Oui /___/ Non /___/ 20. Si oui combien de fois? 1 /___/ 2/___/ Plusieurs /___/ Si oui pourquoi ? _____

21. Avez-vous fait un arrêt de traitement ? Oui /___/ Non /___/ 22. Si Oui pourquoi ? _____

VARIABLES BIOLOGIQUES

A j1 :

23. Type de VIH : VIH1/___/ VIH2/___/ VIH1+2/___/

24. Taux de CD4:

25. ALAT : Nd/___/ En cours/___/

26. CREAT : Nd/___/ En cours/___/

27. CV : Nd /___/ En cours/___/

A M6:

28. Type de VIH : VIH1/__/ VIH2/__/ VIH1+2/__/

29. Taux de CD4 :

30. ALAT : Nd/__/ En cours/__/

31. CREAT : Nd/__/ En cours/__/

32. CV : Nd/__/ En cours/__/

VARIABLES THERAPEUTIQUES

33. 1 : 2INTI+1INNTI ; 2 : 2INTI+1IP ; 3 : INTI /____/

34. Molécules utilisées à M1 : Molecule1 /_____/ Molecule2/_____/ Molecule3/_____/

35. Avez-vous changé de traitement ? Oui /__/ Non /__/ 36. Si Oui combien de fois? 1/__/ 2/__/
Plusieurs /__/ 37. Et pourquoi ? _____

38. Avez-vous fait des effets secondaires ? Oui /__/ Non /__/ 39. Si oui quel type ? /_____

40. quand avez-vous fait un bilan ? M1/__/ M6 /__/ Nd /__/

FICHE SIGNALÉTIQUE

Nom : SIDIBE

Prénom : Abdourhamane dit Seye

Contact : tél. (00 223) 66 52 89 99

Nationalité : Malienne

Titre : Le Devenir des patients adultes VIH+ 6 mois après initiation au traitement anti rétroviral.

Année académique : 2013-2014

Ville de soutenance : Bamako

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la Faculté de Pharmacie (FAPH), Bamako.

Secteur d'intérêt : Santé publique, Gastro-entérologie, Maladies infectieuses.

Résumé

Notre étude rétro prospective portait sur le devenir des patients adultes VIH+ à 6 mois de suivi après initiation au traitement antirétroviral au Centre Hospitalier Universitaire Gabriel Touré.

Notre échantillon était composé de 242 patients recensés de Juin 2010 à Juin 2013 ayant au moins 6 mois de suivi.

Le sexe féminin était prédominant soit 72,7%, le *sex* était 0,375 en faveur des femmes. L'âge médian était de 36ans.

La majorité des patients était mariée, les ménagères occupaient 35,5% de l'échantillon à l'inclusion et 31,0% avec les commerçants à M6.

Le 81,4% des patients venait du District de Bamako.

La majorité des patients était porteuse du VIH de type 1, soit 97,1% des cas.

Le stade clinique III représentait la majorité avec 65,3% des cas.

Les patients hospitalisés à l'inclusion représentaient 26,4% des cas et au sixième mois de suivi aucun malade n'était hospitalisé.

Le voyage constituait le motif principal d'arrêt de traitement.

L'association AZT/3TC/NVP était la plus utilisée.

Les patients ayant subi un changement de schéma, qui était généralement dû à la rupture de stock, représentaient 38,0% des cas.

Le motif principal d'inobservance était l'oubli dans 46,3% des cas.

La combinaison thérapeutique la plus incriminée dans le changement de traitement était TDF/3TC/EFV.

Mots clés : Devenir, VIH, ARV, Gabriel Touré.

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des Pharmaciens et de 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 de sa dignité humaine.

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

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

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

Je le jure.