

Ministère de l'Éducation

République du Mali

Nationale

Un Peuple - Un But - Une Foi



U.S.T.T-B

Université des Sciences des Techniques et des
Technologies de Bamako



Faculté de Pharmacie

Année universitaire 2017-2018

N°.....

THEME

**ETUDE DES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES
POTENTIELLES ENTRE LES ARV ET LES
MEDICAMENTS CO-PRESCRITS AU SERVICE DES
MALADIES INFECTIEUSE**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement, le .../.../2018

devant la Faculté de Pharmacie de Bamako, MALI

Par : M. Mohamed MAIGA

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

Président :

Président : Professeur Saïbou MAIGA

Membre : Docteur Mohamed TOURE

Codirecteur : Docteur Issa KONATE

DEDICACES ET REMERCIEMENTS

DEDICACES

Au nom d'Allah Le Tout Miséricordieux Le Très Miséricordieux.

Louange à Allah Seigneur de l'univers.

Maitre du jour de la rétribution.

C'est Toi Seul que nous adorons, et c'est Toi Seul dont nous implorons secours.

Guide-nous dans le droit chemin,

Le chemin de ceux que Tu as comblé de faveurs, et pardonne nos péchés.

j'ai eu la chance de soutenir dans les moments difficiles, Tu T'es Occupé de moi sans aucune condition. C'est pourquoi je Te dédie en premier lieu ce travail en guise de reconnaissance.

Merci, merci et grand merci.

CETTE THESE EST DEDIEE. . .

A feu mes deux parents Cheikh Nouradine MAIGA et Djenebou TRAORE.

Qu'Allah, Le Miséricordieux, vous accueille dans son éternel paradis.

Je vous dédie aujourd'hui ma réussite.

A ma grande sœur Aminata Abdoulaye BAGAYOKO

Autant de phrases et d'expressions aussi éloquentes soient-elles ne sauraient exprimer ma gratitude et ma reconnaissance.

Tu as su m'inculquer le sens de la responsabilité, de l'optimisme et de la confiance en soi face aux difficultés de la vie.

Tes conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite.

Ta patience sans fin, ta compréhension et ton encouragement sont pour moi le soutien indispensable que tu as toujours su m'apporter.

Qu'Allah Le Tout Puissant te préserve, t'accorde santé, bonheur, quiétude de l'esprit et te protège de tout mal.

A ma femme Mme MaigaOumou MALE

Autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour toi.

Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études, tu as toujours été présente à mes côtés pour me consoler quand il fallait.

En ce jour mémorable, pour moi ainsi que pour toi, reçois ce travail en signe de ma vive reconnaissance et de ma profonde estime.

Puisse Le Tout Puissant te donner santé, bonheur et longue vie afin que je puisse te combler à mon tour. Je t'aime chérie.

A mon frère Mohamed DEMBELE avec qui j'ai partagé toutes les souffrances du Point-G

En souvenir du long moment dont nous avons partagé les meilleurs et les plus agréables. Pour toute la complicité et l'entente qui nous unissent, ce travail est un témoignage de mon attachement. Merci mon frère Qu'Allah te récompense en bien.

A mon beau père Brehima MALLE sa femme Fatoumata BAGAYOGO et leurs enfants qui ont toujours été là pour nous qu'Allah les récompense en bien.

A ma tutrice Assan SYLLA (Ya) et sa famille

Qui nous a pris ma femme et moi comme ses enfants qu'Allah vous récompense vous et vos enfants par un bien plus grand.

Ma gratitude va tout d'abord:

Au DOCTEUR ISSA KONATE qui a assuré la codirection de cette thèse en me faisant bénéficier de son érudition et de ses critiques constructives.

Je tiens à vous remercier pour le meilleur accueil que vous m'avez réservé, pour l'opportunité que vous m'avez donnée en me permettant de réaliser ce travail dans votre service.

Vos qualités scientifiques, pédagogiques et surtout humaines seront pour nous un exemple à suivre dans l'exercice de notre profession.

Veillez croire à l'expression de notre grande admiration et notre profond respect. Merci

Qu'Allah vous récompense en bien.

Aux Docteurs : SISSOKO YAKOUBA, DICKO Mariam SOUMARE, OUMAR MAGASSOUBA, DOURO OUELEGUEM, TIDIANE CISSE, ASSETOU SIDIBE, KABORE, CISSE, Bintou, ZARE Abdoulaye. Dès mon premier pas dans le service des maladies infectieuses et tropicales, j'ai été impressionné par vos humanismes, rigueurs et disponibilités. Merci pour tous !

Au Major samaké qui nous a beaucoup aidés.

Au corps professoral et au personnel de la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odontostomatologie F.M.O.S et de la F.A.P.H

Pour votre enseignement et éducation scientifique. En plus du savoir, vous nous avez appris le savoir-faire et le savoir être. Nous sommes très fiers d'avoir été l'un de vos élèves. Trouvez ici l'expression de toute notre gratitude.

Au Personnel de la pharmacie de l'Hôpital du Point G,

Au Professeur SEKOU BAH chef de service de la pharmacie hospitalière du Point G. Cher Maître merci pour tout l'effort que vous avez fourni pour le bon déroulement de ce travail. Que le Tout Puissant vous prête une longue vie au service de tous.

Au Docteur SIAKA ZANGA DEMBELE, Merci pour l'encadrement reçu concernant la prise en charge des PVVIH et pour la qualité de votre collaboration pour ce travail. Que Dieu vous bénisse !

Au Dr TOURE : mes sincères remerciements pour votre courtoisie, votre soutien sans faille, votre bienveillance, votre disponibilité et vos conseils qui ne m'ont jamais fait défaut. Que Dieu vous aide à réaliser vos projets les plus chers.

A mes camarades thésards du service de la pharmacie et du service des maladies infectieuses et tropicales du CHU du Point G :

Abdramane GUINDO, COULIBALY Seydou, SACKO Binta M, Kofel, Perine, Sophie, Moise, Laurenche, Thiery, TAMBOURA Kadi, CAMARA Alhousseine, KANTE Hassane, Tembsougue, Agnes Berthe, ArboncanaMaiga, Alima Traoré ; pour les moments agréables et inoubliables passés ensemble. Bonne carrière professionnelle à tous. Amicalement !

A mes amis de la FAPHDrissa Sagara et Seydou Sagara et leurs enfants, Bouacar le Gardien a la fac, Madou Diarra à tous les autres que je n'ai pas pu citer ici. Merci pour les bons et difficiles moments passés ensemble.

A Docteur Moussa DAO et ses collègues pour leurs aides et leurs enseignements qu'ils m'ont donnés.

Aux membres de la LIEEMA : pour leurs enseignements coraniques Qu'Allah vous récompense en bien.

A mes disciples et maître de karaté : maître Moussa DIARRA, maître Moctar Alpha Baba ALDJOUBARKOYE, maître Oumar SANOGO, maître Bakary SINAYOKO, maître Adama KONE, maître Bachaka, maître Soumaila MAIGA, maître Ousmane TOURE, maître Saouti KONE, maître Sandibè DIARRA, Christophe AKONTEGNON, Souleymane SAMATE, Souleymane TOGALA, Aliou SIDIBE, YahyaKONATE, Youssouf KONATE, AdizatouWalette ALBACHAR, Fatoumata SIDIBE, Lalla TRAORE et à tous les autres que je n'ai pas pu citer ici. Merci pour les bons et difficiles moments passés ensemble.

A mes chers (ères) cousins et cousines

Au membre de mon groupe d'étude Almadane GOITA, Alhousseini CAMARA, et tous les autres.

Aux membres de la 10^{ème} promotion d'élite de la FAPH,

**HOMMAGES
AUX
MEMBRES
DU
JURY**

Hommages aux membres du jury

A notre maître et Président du jury

Professeur Saïbou MAIGA

Professeur titulaire en législation a la faculté de pharmacie.

Membre du comité national de la Pharmacovigilance.

Pharmacien titulaire de l'officine du Point-G.

Membre du comité d'éthique de la faculté de pharmacie de médecine et d'odontostomatologie.

Chevalier de l'ordre du mérite de la santé du Mali.

Honorable maître

Toutes les dédicaces à votre endroit ne sauraient suffire pour nous exprimer aujourd'hui toute notre reconnaissance.

Formateur émérite, votre générosité, votre modestie, votre rigueur et amour du travail bien fait font de vous un maître exemplaire et reconnu de tous.

L'occasion nous est donnée d'exprimer notre profonde gratitude.

A notre Maître et juge

Dr Mohamed TOURE

Titulaire d'un mastère en développement pharmacologique des médicaments.

Chef de l'unité de dispensation des médicaments anticancéreux à la pharmacie hospitalière du CHU Point-G.

Cher Maître,

Vous nous aviez été accessible, du début de ce travail jusqu'à la fin.

Votre disponibilité et votre ouverture d'esprit au monde des apprenants vous procure respect et considération.

Ce fut un honneur pour nous de vous avoir connu et intégré votre école.

C'est donc l'occasion pour nous de vous exprimer nos vives émotions.

Permettez-nous cher Maître de vous adresser nos remerciements les plus sincères.

A notre maître et co-directeur de thèse

Dr Issa KONATE

- ✓ **Spécialiste des maladies infectieuses et tropicales ;**
- ✓ **Maitre-assistant en maladies infectieuses et tropicales à la FMOS ;**
- ✓ **Praticien hospitalier au CHU du point G.**
- ✓ **Secrétaire administratif de la SOMAPIT**

Cher maître, Vous nous avez fait honneur en acceptant l'encadrement de ce travail malgré vos multiples occupations. Vos qualités humaines et intellectuelles, votre simplicité, et vos qualités scientifiques nous ont impressionnés pendant tout le long de ce travail. Nous vous remercions sincèrement. Qu'ALLAH vous protège. Amen

A Notre maître et Directeur de thèse

PROFESSEUR SOUNKALO DAO

- ✓ **Professeur titulaire des maladies infectieuses à la FMOS ;**
- ✓ **Ancien chef du DER en Médecine et spécialises médicales ;**
- ✓ **Chef de Service des Maladies Infectieuses au CHU du point G ;**
- ✓ **Président de la société Malienne de pathologies Infectieuses et tropicales (SOMAPIT) ;**
- ✓ **Membre de la Société Africaine de Pathologie Infectieuse (SAPI) ;**
- ✓ **Membre de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF).**

Cher Maître, Ce travail est le fruit de tous vos efforts. Les mots ne peuvent pas exprimer avec exactitude notre profonde admiration et notre profond respect. Vous nous avez suivi et guidé pas à pas dans l'élaboration de ce travail. Votre rigueur dans le travail, votre dévouement sans limite et votre générosité sont des qualités que nous nous efforcerons d'approcher. Nous sommes aujourd'hui comblés d'une immense joie de vous connaître et d'être votre éternel disciple. Nous vous remercions, cher Maître, pour la patience que vous avez eue à notre égard durant toute notre formation. Recevez ici notre gratitude et notre attachement. Qu'ALLAH vous donne longue et heureuse vie. Amen.

SIGLES ET ABREVIATIONS

LISTE DES SIGLES ET ABREVIATIONS

ABC :	Abacavir
ADNc / ARN :	Acide désoxyribonucléique / Acide ribonucléique
AES :	Accident d'Exposition au Sang
AMM :	Autorisation de Mise sur le Marché
APV :	Amprenavir
ART :	Antirétroviral thérapie
ARV :	Antirétroviral
ATV/r:	Atazanavir/ritonavir
AZT:	Zidovudine
CCR5 :	Récepteurs de β Chemokines
CD4 :	Cluster of differentiation 4
CESAC :	Centre d'Ecoute, de Soins, d'Animation et de Conseil
CNAM :	Centre National d'Appui à la lutte contre la Maladie
CPK :	Créatinine Phospho-Kinase
CYP450 :	Cytochrome P450
DIE :	Une fois par jours
DRV :	Darunavir
EDS V :	Enquête Démographique et Santé phase V
EFV :	Efavirenz

FAPH :	Faculté de Pharmacie
Gp:	Glycoprotéine
IDV/r :	Indinavir / ritonavir
IF :	Inhibiteur de fusion
INNTI:	Inhibiteur Non Nucléosidique de la Transcriptase Inverse
INTI:	Inhibiteur Nucléosidique de la Transcriptase Inverse
IO:	Infections Opportunistes
IP :	Inhibiteur de Protéase
IST :	Infections Sexuellement transmissibles
3TC :	Lamivudine
LPV/r :	Lopinavir / ritonavir
Nef:	Negative regulatory factor
NFS:	Numeration Formule Sanguine
NS :	Chlorure de sodium 0.9%
NVP :	Névirapine
PEPFAR:	Plan d'Urgence du Président des Etats-Unis contre le Sida
PO :	Par voie orale
Pol :	polymérase
PVVIH	Personne vivant avec le VIH
R:	Ritonavir

Rev:	Regulator of expression of virion protein
SIDA :	Syndrome d'immunodéficience acquise
SQV/r :	Saquinavir / Ritonavir
TAR :	Traitement antirétroviral
Tat :	Transactivating protéine
TB:	Tuberculose
TDF:	Tenofovir
UGT :	Uridinediphosphateglucuronosyltransferase
USACCIV:	Unité de soins, d'accompagnement et de conseil de la commune IV
VHB :	Virus hépatite B
VHC:	Virus de l'Hépatite C
VIH :	Virus d'Immunodéficience Humaine
Vif:	Virus Infectivity Factor

LISTE DES TABLEAUX :

TABLEAU I : Liste des ARV disponibles au Mali(1).....	Page 72
TABLEAU II: Toxicité des antirétroviraux de première ligne et substitutions recommandées (OMS).....	Page 22
Tableau III : Proposition des schémas de 1 ^{ière} ligne et 2 ^{ème} ligne.....	Page 25
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.....	Page 28
Tableau V: répartition des patients selon la tranche d'âge.....	Page 47
Tableau VI: répartition selon la profession des patients.....	Page 48
Tableau VII: répartition selon la résidence des patients.....	Page 48
Tableau VIII : représentation des patients selon la présence interaction de faible potentielle.....	Page 50
TableauIX : représentation des patients selon la présence d'interaction potentielle.....	Page 50
Tableau X : représentation des patients selon la présence d'interaction à ne pas Co-administré.....	Page 50
Tableau XI: représentation des patients selon la présence à la fois une interaction de faible potentielle et une interaction potentielle.....	Page 51
Tableau XII : représentation des patients selon la présence à la fois d'une interaction de faible potentielle, une interaction potentielle et à ne pas Co-administré.....	Page 51
Tableau XIII : Explicatif des interactions entre les molécules ARV et les molécules Co prescrit et le traitement alternatif.....	Page 52

LISTE DES FIGURES:

Figure1: Les schémas structural du VIH.....	Page 05
Figure2: Etapas du cycle de réplication du VIH.....	Page 05
Figure3: répartition des patients selon le sexe.....	Page 46
Figure4: répartition des patients selon le statut matrimonial.....	Page 47
Figure 5 : Répartition des patients selon le schéma thérapeutique utilisé. Les patients sous le schéma 2INTI+1INNTI étaient les plus nombreux soit 90%.....	Page 49
Figure 6 : Répartition des patients selon les molécules autre que les ARV.....	Page 49

SOMMAIRE

INTRODUCTION:	Page 01
I-GENERALITES :	Page 04
1- STRUCTURES DU VIRUS	
2- PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DU VIH	
3- PROTOCOLES THERAPEUTIQUES ANTIRETROVIRAUX CHEZ L'ADULTE ET L'ADOLESCENT	
4- LES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES	
II-MATERIEL ET METHODES :	Page 41
1-Lieu et cadre de l'étude	
2-Type et période de l'étude	
3-Population d'étude	
4-Echantillon	
5-Saisies et analyse des données	
6-Définitions opérationnelles	
7- Procédure	
8-Aspect éthique	
9- Diagramme de GANTT	
III- RESULTATS :	Page 46
1-Données sociodémographiques	
2-Données thérapeutiques	
IV- COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS:	Page 52
V- CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS:	Page 64
1-Conclusion	
2- Recommandations	
VI- RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES :	Page 66
ANNEXES:	Page 69

Introduction :

Depuis l'identification du virus de l'immunodéficience humaine en 1983, jamais dans l'histoire de la médecine, le passage à la chronicité d'une maladie n'a été aussi rapide que dans le cas du SIDA. De fait, depuis l'initiation de la monothérapie par AZT (Zidovudine) au milieu des années 1980, le tournant vers la chronicité de la maladie se situe en 1996 en Europe de l'Ouest, avec l'adjonction des inhibiteurs de protéase à deux analogues nucléosidiques pour faire une trithérapie antirétrovirale. Par la suite, la découverte et la facilité d'administration des analogues non nucléosidiques de la reverse transcriptase à la fin du 20^e siècle, a permis une vulgarisation encore plus large du traitement antirétroviral, notamment dans les pays en voie de développement. Ainsi, l'espérance de vie actuelle d'un patient séropositif bien suivi, au diagnostic est d'environ vingt à trente ans, superposable à celle de la population générale pour la tranche d'âge considérée. L'infection à VIH est donc bien devenue une maladie chronique, grâce à la trithérapie antirétrovirale (1).

Avec plus de 35 millions de morts à ce jour, le VIH continue de représenter un problème mondial majeur de santé publique. En 2016, 1 million de personnes sont décédées d'une ou des causes liées au VIH dans le monde (2).

Fin 2016, on comptait dans le monde environ 36,7 millions de personnes vivant avec le VIH, dont 1,8 million de nouvelles infections (2).

Grâce aux percées dans le domaine des traitements antirétroviraux, le VIH est une maladie chronique qui peut maintenant être prise en charge (3).

Près de 54% des adultes et 43% des enfants vivant avec le VIH reçoivent actuellement un traitement antirétroviral (TAR) à vie dans le monde(2).

Le taux de couverture mondiale par le traitement antirétroviral des femmes enceintes et des femmes allaitantes vivant avec le VIH s'élève à 76% (2).

Les patients atteints du VIH doivent souvent recevoir d'autres traitements pour des affections concomitantes. Les interactions médicamenteuses entre les antirétroviraux (ARV) et les médicaments d'autres classes sont donc de plus en plus préoccupantes (3).

On parle d'interaction médicamenteuse quand l'administration simultanée de deux médicaments, ou plus, conduit à potentialiser ou à opposer les effets désirés ou indésirables d'au moins un de ces médicaments (4).

Certaines interactions médicamenteuses ont des conséquences cliniques graves. D'autres n'ont que des effets anodins (4).

Il est donc essentiel que des études contrôlées se mettent en place pour répondre aux nombreuses questions qui se posent lors de cette interaction médicamenteuse.

C'est ainsi que nous avons entrepris cette étude pour savoir davantage sur les interactions au cours de la prise en charge des PVVIH dans le service des maladies infectieuses du CHU du Point G.

Ainsi nous nous sommes fixés des objectifs :

OBJECTIFS

OBJECTIF GENERAL :

Etudier les interactions médicamenteuses potentielles entre les ARVs et les autres médicaments prescrits chez les personnes vivant avec le VIH dans le service des maladies infectieuses du CHU du Point-G.

OBJECTIFS SPECIFIQUES :

1. Décrire les caractères socio-démographiques de nos patients.
2. Identifier les schémas ARV chez les personnes vivant avec le VIH pendant notre période d'étude.
3. Identifier les médicaments prescrits chez les personnes vivant avec le VIH en dehors des ARVs pendant la période de l'étude.
4. Préciser le type d'interaction médicamenteuse entre ARV et autres molécules selon le niveau de risque.

I. GENERALITES :

1) STRUCTURES DU VIRUS :

Il a un aspect globalement sphérique pour un diamètre variant de 90 à 120 nm. Il possède une enveloppe d'origine cellulaire dans laquelle sont ancrées les molécules de glycoprotéine d'enveloppe externe (gp120 pour le VIH1 et gp 125 pour le VIH2) et de glycoprotéine transmembranaire (gp 41 pour le VIH1 et gp 36 pour le VIH2). La nucléocapside virale est présentée sous une forme de trapèze au centre de la particule virale. Elle est constituée par une protéine interne majeure (car la plus abondante), la p24 pour le VIH1 et la p26 pour le VIH2. C'est à l'intérieur de la capsid que sont présentes les protéines de la nucléocapside, les enzymes (reverse transcriptase et intégrase) et les deux molécules d'ARN (Figure1)(5)

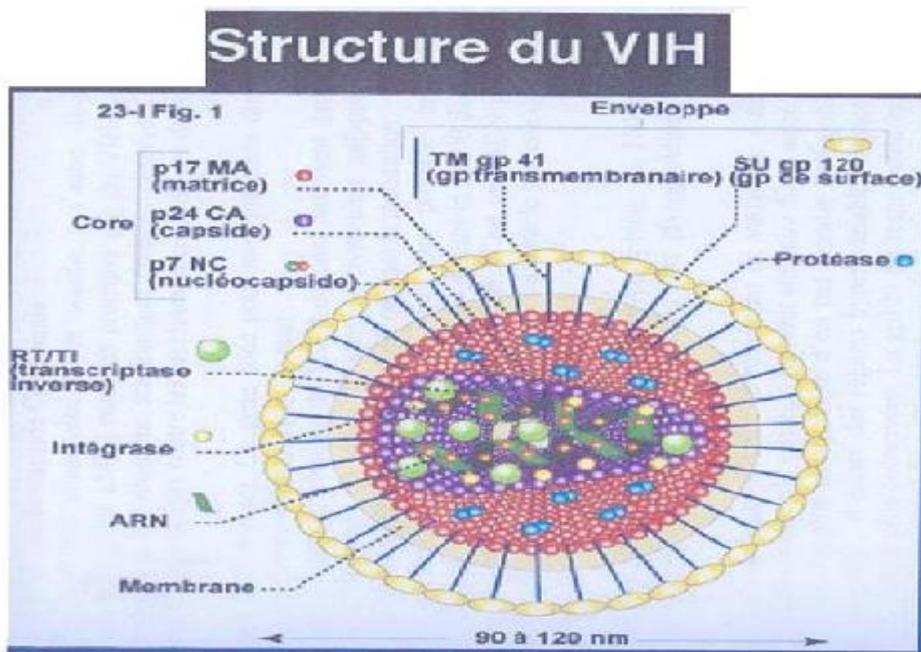


Figure 1 : Le schéma structural du VIH(6).

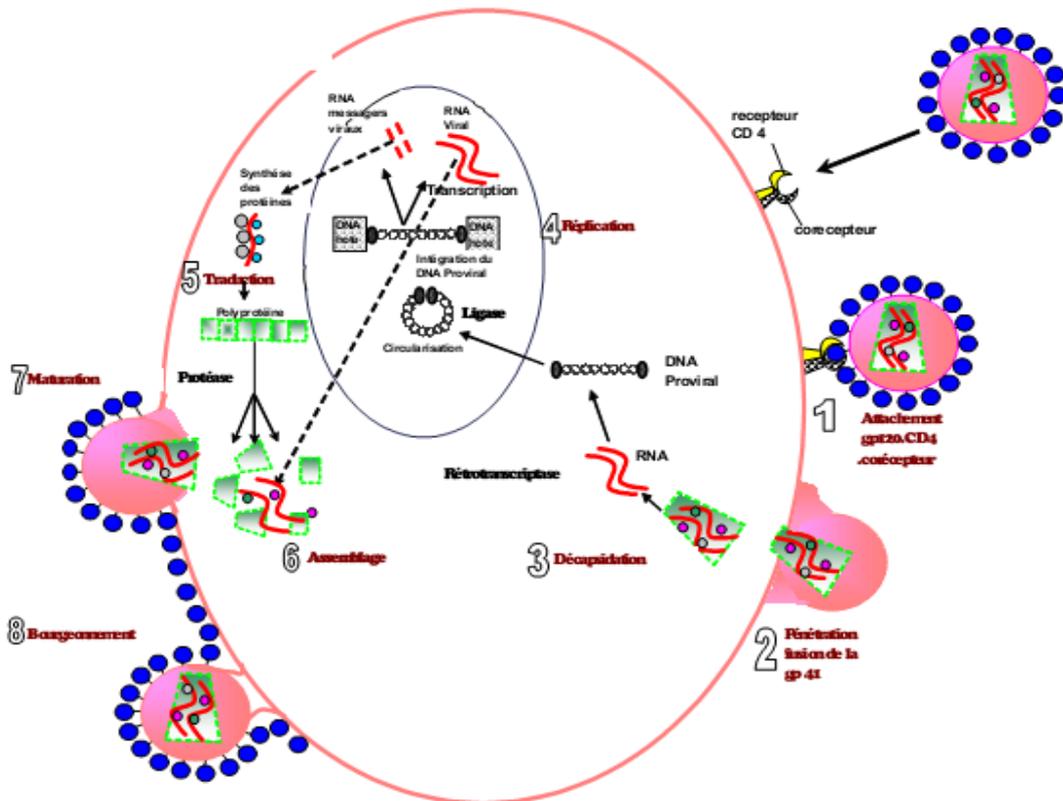


Figure 2 : Etapes du cycle de réplication du VIH(5)

2) PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DU VIH :

2-1 Objectif

- Au plan clinique : prolongation et meilleure qualité de vie des PVVIH.
- Au plan virologique : réduction de la charge virale au stade de l'indétectabilité (<50 copies/ml) aussi longtemps que possible.
- Au plan immunologique : reconstitution tant qualitative que quantitative du système immunitaire (CD4>500/mm³).
- Au plan thérapeutique : atteinte virologique avec peu d'effets secondaires corollaire d'une meilleure adhérence au traitement.
- Au plan épidémiologique : réduction de la transmission du VIH(7).

2-2 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 fixées 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.

2-3-Clasification des médicaments antirétroviraux :

Il existe actuellement 19 molécules antirétrovirales disponibles pour le traitement de l'infection à VIH appartenant à 4 grandes familles :

- ❖ **Les Inhibiteurs Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse : INTI**

Ils sont au nombre de 7 : Zidovudine, Stavudine, Lamivudine, Didanosine, Abacavir, Entricitabine, Tenofovir.

- ❖ **Les Inhibiteurs Non Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse : INNTI**

Ils sont au nombre de 3 : Efavirenz, Névirapine, Delaviridine.

Ces deux familles agissent sur la transcriptase inverse (enzymes nécessaires à la réplication du virus) pour fabriquer une mauvaise copie d'ADN.

- ❖ **Les Inhibiteurs de la Protéase : IP**

Ils sont au nombre de 8 : Ritonavir, Indinavir, Saquinavir, Nelfinavir, Amprenavir, Lopinavir+Ritonavir, Atazanavir, Tripanavir.

Cette famille agit sur la protéase (enzymes nécessaires à la réplication du virus) pour empêcher le clivage des précurseurs polypeptidiques viraux pour la production des protéines virales.

- ❖ **Les Inhibiteurs de la Fusion : IF Il n'existe qu'une seule molécule**

Enfuvirtide. Cette famille empêche la fixation du virus à la cellule cible (le lymphocyte T CD4+).

2-3-1- LES ANTIRETROVIRAUX. (ARV)

a. Définition des ARV :

Les antirétroviraux constituent un ensemble de médicaments anti-infectieux actifs sur les virus du syndrome de l'immunodéficience acquise (VIH1 et VIH2). Il s'agit des médicaments essentiellement virostatiques qui agissent par inhibition enzymatique(7).

b. Histoire de la molécule antirétrovirale :

La Zidovudine (AZT) première molécule antirétrovirale à être mise sur le marché, est une molécule connue depuis 1964 (étudiée pour ses propriétés anticancéreuses).

Son activité antirétrovirale (sur le virus du frein) fut démontrée en 1975 ; son activité contre le VIH a été démontrée au National Cancer Institute (USA) ensuite son développement clinique subventionné conduit dans un temps record aboutit à une autorisation de mise sur le marché en 1987(8).

Molécule simple dérivée de la thymidine, en traite de la laitance de Hareng, la zidovudine a bénéficié rapidement d'un mode de production moins coûteux, à partir de D- Xylose(8).

En 1987, la Food and Drug Administration (FDA) aux USA a homologué l'AZT.

Les années suivantes, d'autres nouveaux médicaments de la même famille ont été introduits (Didanosine, Stavudine, Abacavir, Lamivudine).

Les principaux problèmes rencontrés avec tous ces produits, y compris l'AZT sont leur activité limitée, leur toxicité, et l'apparition de résistances avec le temps, ce qui diminue leur intérêt.

En 1996 une autre famille d'antirétroviraux fut disponible, les inhibiteurs de la protéase qui feront naître de nouveaux espoirs, par la trithérapie(9).

c. Différentes molécules ARV et leurs monographies :

c-1 Les Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) :

Ils sont dérivés des nucléosides naturels et sont actifs sur le VIH1 et VIH2.

Ils sont considérés comme des pro-drogues car ils sont triphosphorylés par les enzymes cellulaires en métabolites actifs analogues aux nucléosides naturels afin d'être incorporés à la transcriptase inverse dans l'ADN pro viral en formation.

Sous cette forme triphosphorylée, ils inhibent la transcriptase inverse par inhibition de l'élongation de l'ADN en se substituant aux nucléosides normaux : Leur demi-vie est courte.

Monographie des INRT

c-1-1 Zidovudine (AZT) :

C'est un analogue de la thymidine. L'AZT est le premier INTR dont l'efficacité a été prouvée en 1987.

Présentation :

Gélules à 100 mg et 250 mg boîte de 100 gélules ;

Comprimés pelliculés à 300 mg ; boîte de 60 ;

Solution buvable à 50 mg / 5ml, flacon de 200 ml et 100 ml.

Solution injectable dosée à 200mg/20ml flacon de 20ml.

Biologique : La toxicité la plus fréquente de l'AZT est hématologique : anémie, leucopénie à type de neutropénie. Elle est dose dépendante, elle s'observe surtout au stade avancé de l'infection à VIH lorsque le taux des lymphocytes CD4+ est inférieur à 100/ul ou lorsqu'il existe des troubles médullaires préexistants. Un hémogramme de contrôle est alors recommandé au cours du traitement.

Interactions médicamenteuses :

L'aspirine, la cimétidine, la codéine et l'indométacine sont utilisées de façon prolongée, inhibent la glucurono-conjugaison augmentant ainsi l'incidence des effets indésirables. Le probénécide augmente la demi-vie de l'AZT avec un risque de rash. Son utilisation concomitante avec les médicaments néphrologiques tels que (l'amphotéricine B, la pentamidine IV, le cotrimoxazole etc..), nécessite une surveillance. Le ganciclovir, les anticancéreux et la pyriméthamine augmentent la toxicité hématologique.

Pharmacocinétique :

$\frac{1}{2}$ vie intracellulaire = 3 heures.

Absorption digestive 60-70%.

Glucurono-conjugaison (50 à 80%).

Élimination rénale.

Contre-indications : hypersensibilité au produit, Troubles hématologiques sévères et Association à la Stavudine.

c-1-2 LA LAMIVUDINE (3TC) :

C'est un analogue nucléotidique de la cytosine, énantiomère négatif de la 2Désoxy-3 thiocytidine.

Présentation :

Comprimés pelliculés à 150 mg, boîte de 60 comprimés :

Solution buvable à 10mg / ml flacon de 100ml et de 200ml.

Indications :

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

Prophylaxie après exposition

Hépatite B chronique active.

Posologie :

Adulte : 300mg / jour en 2 prises de 150mg (toutes les 12 heures).

Si insuffisance rénale : adapter la posologie à la clairance de la créatinine.

- 26-49ml / mn 150mg / jour

-< 25ml / mn 150mg puis 25 à 50mg /jour

- Enfant : 4 mg / kg en 2 prises toutes les 12 heures.

Effets secondaires : la Lamivudine est, en général bien tolérée.

Clinique : mitochondriopathies observées parfois après un traitement prolongé de manifestations variées ; hépatites, pancréatites, neuropathies etc.

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

Interactions médicamenteuses :

Il existe une compétition entre l'emtricitabine, la DDC et la 3TC pour la phosphorylation.

L'amprenavir et la ténofovir baissent les concentrations de la lamivudine. La cimétidine, le cotrimoxazole, le triméthoprim et la ranitidine élèvent de 40% l'aire sous la courbe de 3TC avec accroissement des effets secondaires. Il est déconseillé d'associer le foscarnet et le ganciclovir au 3TC.

Interactions alimentaires :

Absorption de 80 à 85% à prendre pendant ou en dehors des repas.

Pharmacocinétique :

½ vie intracellulaire = 12 heures :

Elimination rénale.

Contre-Indications :

Allergie connue à l'un des constituants, association à la Zalcitabine.

c-1-4 L'ABACAVIR (ABC) :

C'est un analogue nucléotidique de la transcriptase inverse.

Présentation :

Comprimés à 300mg, boîte de 60 comprimés :

Solution buvable à 20mg / ml, flacon de 240 ml.

Indications : Infection à VIH de l'adulte et de l'adolescent.

Posologie :

- Adulte 600mg / jour en 2 prises toutes les 12 heures :

En cas d'insuffisance hépatique : adapter les doses :

Légère : 300mg X2 /jour

Modérée : le traitement est à éviter

Sévère : contre-indiqué

- Adolescent de plus de 12 ans : 16mg / kg /jour en 2 prises.

Effets secondaires :

Clinique : réactions allergiques à type d'éruptions cutanées, fièvres, vomissements et diarrhées ; troubles respiratoires et musculaires.

Biologique : Lymphopénie, élévation de la créatinémie, élévation de la créatinine phosphokinase.

Interactions médicamenteuses :

En cas d'association à la méthadone, les doses de celle-ci doivent être augmentées car l'ABC baisse les concentrations de la méthadone de 22%.

La lopinavir, le phénobarbital, la rifampicine, le ritonavir sont des inducteurs de la glucuronoconjugaison, ils peuvent diminuer les concentrations plasmatiques de l'ABC.

Interactions alimentaires :

Absorption 83%, peut être prise au cours ou en dehors des repas.

Pharmacocinétique :

½ vie intracellulaire = 3,3 heures

Catabolisé par le foie

Elimination urinaire à 83%

Contre-indications :

Allergie connue à l'un des constituants : insuffisance hépatique sévère, grossesse, allaitement et insuffisance rénale terminale.

c-2 LES INHIBITEURS NON NUCLEOSIDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE (INNTI)

Ils sont de structure et de chimies différentes des analogues nucléosidiques. Ils sont inactifs sur le VIH2. Ils ne sont pas pro drogues et ne sont pas triphosphorylés comme les INTI. Ils se fixent directement sur le site catalytique de l'enzyme en l'inhibant. Leur demi-vie est longue, ils sont presque exclusivement métabolisés par le foie. On distingue : la névirapine (NVP), l'efavirenz (EFV) et la délavidine.

c-2-1 LA NEVIRAPINE (NVP) :

C'est un dérivé de la dipyridodiazépinone.

Présentation :

Comprimés à 200mg, boîte de 60 ; suspension buvable 50mg / 5ml flacon de 240ml et de 100ml.

Indications : infection à VIH1 de l'adulte et de l'adolescent de plus de 16 ans, de l'enfant de plus de 2 mois et du nourrisson dès la naissance, la grossesse

Posologie :

Adulte : 200mg / jour en une prise pendant 14 jours (phase initiale) puis 400mg / jour en 2 prises toutes les 12 heures, dose définitive.

Enfant - <8 ans : 4 mg / kg pendant 14 jours, puis 7 mg / kg 2 fois / jour.

->8 ans : 4 mg / kg pendant 14 jours, puis 14mg / kg 2 fois / jour.

Effets secondaires :

Clinique : Rash cutané pouvant être sévère (y compris le syndrome de stevensjonhsonfatal), céphalées, fièvre, nausées et vomissements.

Biologique : anomalie des paramètres fonctionnels hépatiques dans les 6 premiers mois.

Interactions médicamenteuses: La concentration de kétoconazole diminue de 63% en association, avec la NVP, en revanche celle de la NVP augmente de 15 à 28% par inhibition du CYP3A4. La rifampicine baisse les concentrations de la nevirapine de 68%. D'autres inhibiteurs du CYP3A tels que la cimétidine, les azolés élèvent la concentration de NVP. Le claritromycine, le phénobarbital, l'efavirenz et le dexaméthasone interfèrent avec la névirapine.

Interactions alimentaires :

L'absorption digestive est de 90% ; et elle peut être prise pendant ou dehors des repas.

Elimination urinaire 80%, 10% fécale

Contre-indications :

Allergie connue à un des constituants, insuffisance rénale ou hépatique ; association avec le kétoconazole et la rifampicine.

c-2-2 L'EFVIRENZ (EFV) :

C'est un inhibiteur spécifique non nucléosidique de la transcriptase inverse, sans activité sur le VIH2 ni sur les DNA polymérase humains.

Présentation : Gélules à 600mg boîte de 30 gélules, à 200mg boîte de 90, Solution buvable à 30mg /ml, flacon de 180 ml

Indications : infection à VIH1 chez l'adulte, l'adolescent, et l'enfant de plus de 3 ans,

Posologie : Gélules ; 600mg /jour en une prise au coucher.

Solution orale : 720 mg (=24 ml)

Effets secondaires :

Clinique : Eruption cutanée cédant généralement avec la poursuite du traitement, troubles neurologiques (vertiges, insomnies, troubles de l'attention, somnolences), troubles psychologiques (cauchemars, dépression aiguë, idées suicidaires), troubles digestifs (nausées, diarrhées, douleurs abdominales).

Biologique : Elévation des aminotransférases, élévation du cholestérol total.

Interactions médicamenteuses :

Les substrats du CYP3A4 tels que le cisapride, les dérivés de l'ergot de seigle, les inhibiteurs calciques, les opiacés ont des effets majorés en présence de l'efavirenz.

Eviter l'association avec la delavidine des inhibiteurs calciques, le diltiazem, car elle entraîne l'aggravation des effets indésirables. Il existe des interactions avec l'amprenavir, l'atazanavir carbamazépine, dexaméthasone etc.

Interactions alimentaires :

Absorption un peu augmentée par les repas, peut être pris pendant ou après les repas, selon la nature des repas.

Pharmacocinétique : $\frac{1}{2}$ vie plasmatique = 45 à 55 heures

Métabolisé par le cytochrome P450

Elimination 14-34% urinaire 16-61% Fécale

Contre-indications : La grossesse, allergie connue à l'un des constituants ; insuffisance hépatique et rénale ; l'allaitement, association avec les substrats du CYP3A4 (dérivés de l'ergot de seigle, le cisapride, le midazolam et le triazolam).

c-3 LES INHIBITEURS DE PROTEASES (IP) :

Leur découverte en 1996 a constitué un élan important dans la prise en charge thérapeutique des personnes vivant avec le VIH.

Ils agissent au stade tardif de la réplication virale. Ils sont actifs sur le VIH1 et le VIH2 et sont directement actifs sans passer par des étapes de phosphorylation intracellulaire. Ils agissent au niveau du processus d'assemblage des protéines virales nouvellement synthétisées en inhibant l'action de la protéase (enzyme nécessaire au clivage des précurseurs polypeptidiques viraux pour la production des protéines virales). L'accès de la molécule au site actif de la protéase nécessite que des précurseurs polypeptidiques aient été préalablement synthétisés par les cellules ayant intégré l'ADN proviral. L'inhibition de cette étape clé de la réplication virale conduit à la production de virions défectifs qui sont incapables d'infecter de nouvelles cellules.

Les différentes molécules, on distingue :

L'indinavir, le ritonavir, le saquinavir et le nelfinavir.

c-3-1 LE RITONAVIR (R) :

Présentation :

Gélules à 100 mg, boîte de 84 gélules ;

Solution buvable à 80mg / ml.

Indications : infection à VIH de l'adulte et de l'enfant de plus de 2 ans.

Posologie : dose croissante les 14 premiers jours.

Adulte : J1 : 300 mg x 2 / jour.

J2 – J3 : 400mg x 2 / jour.

J4 : 500 mg x 2 / jour

J5 et suivants : 600 mg x 2 / jour.

Enfant : 250 mg / m² x 2 / jour et augmenter de 50mg tous les 2-3 jours jusqu'à 700 mg / m² / jour en 2 prises toutes les 12 heures.

Le ritonavir peut être associé à un autre IP ce qui permet une action aussi efficace et une diminution du nombre des prises et des comprimés.

Exemple avec l'indinavir ; 800mg / jour en deux prises d'indinavir et de ritonavir

200 mg x 2 / jour.

Effets Secondaires :

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

Troubles neurologiques (paresthésies péri-buccales, neuropathies périphériques).

Biologique : augmentation de l'activité des aminotransférases, des gammas GT, des triglycérides, du cholestérol, des CPK, et de la bilirubine.

Interactions médicamenteuses :

La rifampicine diminue l'efficacité du produit en baissant sa concentration de 35%. Le piroxicam, la quinidine, les dérivés de l'ergot de seigle, le cisapride, le dextropropoxyphène sont potentialisés par le ritonavir. Autres interactions : le Kétoconazole, le phénobarbital, les antiacides, la zidovudine, le paracétamol etc.

Interactions alimentaires :

Absorption favorisée par les repas (+ 15%) à prendre pendant les repas.

Pharmacocinétique :

½ vie plasmatiques = 3h30mns-5 heures.

Métabolisé par le cytochrome P450E

c-4 AUTRES IP :

Amprénavir, lopinavir, Atazanavir, Fosamprénavir.

c-5 LES INHIBITEURS D'ENTREE DU VIH DANS LA CELLULE : (10)

Les inhibiteurs de fusion.

ENFUVIRTIDE : (fuzéon)

Seule molécule disponible dans cette classe ; il bloque l'interaction entre la GP41 et la membrane des cellules cibles. Administré en monothérapie chez des patients lourdement prétraités ; il entraîne une réduction transitoire de la charge virale.

3) PROTOCOLES THERAPEUTIQUES ANTIRETROVIRAUX CHEZ L'ADULTE ET L'ADOLESCENT

3-1-INDICATIONS DU TRAITEMENT

La recommandation actuelle est de dépister et traiter.

3-2-SCHEMAS THERAPEUTIQUES

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 1ère ligne.

3-2-1-Schémas de première ligne pour le VIH1

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 (AZT) + Lamivudine (3TC) + Névirapine (NVP)

Zidovudine (AZT) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV)

Tenofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) + Névirapine (NVP)

Abacavir (ABC) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV)

TABLEAU II: 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.
--

3-2-2 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 :

Tableau III : Proposition des schémas de 1^{ère} ligne et 2^{ème} ligne

Schéma 1 ^{ère} 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 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)

3-2-3-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.

f Echec clinique

- 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

Echec immunologique

- 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

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

b- Schémas proposés

f 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 ≥ 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 2e 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 2ème 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 1 ^{ère} ligne	Schéma 2 ^{ème} 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	

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 3ème ligne

- En cas de multi résistance aux INTI, éviter cette classe mais
 - o 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)

3-2-4-Traitements associés aux antirétroviraux

a- Prophylaxie des infections opportunistes

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 / mm³

En cas de réaction au Cotrimoxazole, on procèdera, sous étroite surveillance, à un test de réintroduction progressive à raison de ¼ 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.

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 μg =20 μg X2) 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 prophylactique des infections opportunistes

Les pathologies opportunistes infectieuses (exemple : la toxoplasmose cérébrale, la cryptococcose, la pneumocystose) nécessitent une prophylaxie secondaire jusqu'à obtenir une stabilité du taux des lymphocytes TCD4 supérieur à 350 / mm^3 pendant au moins 6 mois.

4) LES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Principes généraux des interactions médicamenteuses.

Définition : on parle d'interaction médicamenteuse quand l'administration simultanée de deux médicaments, ou plus, conduit à potentialiser ou à opposer les effets désirés ou indésirables d'au moins un de ces médicaments(4).

Certaines interactions médicamenteuses ont des conséquences cliniques graves. D'autres n'ont que des effets anodins(4).

4-1-RAPPELS SUR LES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES :

Les interactions médicamenteuses relèvent de deux mécanismes : l'un pharmacodynamique et l'autre pharmacocinétique(4).

4-1-1-Interactions médicamenteuses pharmacodynamiques :

Ce type d'interactions peut résulter de l'action des deux médicaments sur la même cible pharmacologique.

Si les deux molécules vont dans le même sens de stimulation / inhibition, un effet de potentialisation de l'effet est observé, comme par exemple lors de l'association de deux molécules IP.

En revanche, si les deux molécules sont antagonistes, un effet d'inhibition de la première par la deuxième, survient comme par exemple lors de l'association d'un d4T et AZT. Ces effets de potentialisation et d'inhibition peuvent aussi se retrouver sans que les deux médicaments agissent sur la même cible pharmacologique. En effet, il peut également y avoir une interaction si deux médicaments agissent sur deux systèmes physiologiques différents mais dont l'un régule l'action de l'autre(11).

4-1-2-Interactions médicamenteuses pharmacocinétiques :

Ces interactions interviennent lors des grandes étapes pharmacocinétiques.

a. Absorption :

Les interactions concernées par la phase d'absorption résultent essentiellement de modification de la solubilité illustrée par la complexation des fluoroquinolones par les sels de fer ou le sucralfate, d'effet barrière entre la molécule et la muqueuse digestive survenant lors de l'administration d'un médicament avec un pansement gastrique (11).

b. La distribution :

Les interactions médicamenteuses survenant lors de la phase de distribution concernent principalement les phénomènes de déplacement d'un principe actif lié aux protéines plasmatiques par un autre principe actif de plus grande affinité. Le médicament déplacé voit alors sa fraction libre augmenter (11).

c. Métabolisme :

Les xénobiotiques sont métabolisés par deux types de réactions :

- réactions de phase I : ce sont des réactions d'oxydation notamment par les cytochromes hépatiques (essentiellement CYP 3A4, 1A2, 2D6, 2C9, 2C19),
- réactions de phase II : ce sont des réactions de conjugaison avec les molécules endogènes (glucuro ou sulfo conjugaison).

Les interactions observées concernent surtout les réactions de phase I. Une inhibition peut être observée comme par exemple lors de l'association de fluconazole et la Nevirapine où le fluconazole inhibe le métabolisme de la Nevirapine. A l'inverse, une induction enzymatique peut survenir par exemple dans l'association entre le phénobarbital et les contraceptifs oraux où le barbiturique stimule le métabolisme de l'oestro-progestatif (12).

d. Elimination :

Les interactions observées à ce niveau concernent essentiellement l'élimination rénale.

Elles sont en nombre limité et agissent par : compétition / inhibition au niveau de la sécrétion tubulaire active comme par exemple lors de l'association d'une pénicilline avec du probénécide, modification de la fraction de la forme ionisée

de la molécule comme par exemple lors de l'association de phénobarbital avec un alcalinisant urinaire (trométamol comme exemple) (11).

4-2-INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES SPECIFIQUES AUX ANTI RETROVIRAUX:

Les interactions les plus fréquemment rencontrées concernent les INNTI et les IP, métabolisés par les cytochromes P450 (13).

Les IP ont des propriétés inhibitrices importantes du fait de leur affinité pour les CYP3A (CYP3A4 et CYP3A5). La névirapine, l'efavirenz et l'étravirine sont des inducteurs enzymatiques.

L'étravirine est, de plus, métabolisée par le CYP2C19, ce qui lui confère un profil d'interactions différent. Le ritonavir, le lopinavir, l'amprénavir, le darunavir et surtout le tipranavir sont également inducteurs de certaines enzymes du métabolisme et de transporteurs, rendant très complexe la prévision des interactions médicamenteuses chez des malades recevant une multithérapie. Rappelons que zidovudine, abacavir, didanosine, raltégravir sont métabolisés par des enzymes n'appartenant pas à la classe des CYP(ils sont métabolisés par glucuronyltransferase) mais qui sont sensibles aux inducteurs enzymatiques. Les interactions par inhibition sont plus rares (voir plus loin, didanosine-ténofovir et atazanavir-raltégravir) (14)

Les conséquences pharmacocinétiques et thérapeutiques de l'induction et/ou de l'inhibition enzymatique, ainsi que les principaux antirétroviraux concernés sont résumés ci-dessous:

-Inhibition des enzymes et transporteurs : elle est le plus souvent due à une compétition de deux médicaments sur le site de fixation de l'enzyme qui les métabolise, le médicament qui a la plus forte affinité diminuant le métabolisme du médicament associé. La survenue d'interaction est immédiate, dès que les

deux médicaments sont associés. Les conséquences sur la pharmacocinétique du médicament associé sont donc une diminution de sa clairance, une augmentation de ses concentrations plasmatiques et une diminution de la formation de ses métabolites. L'activité thérapeutique de médicament associé est augmentée, ainsi que le risque de survenue d'effets indésirables. Le ritonavir, même à faible dose, est l'un des inhibiteurs le plus puissant CYP3A4 (14).

-induction des enzymes et des transporteurs : elle est due à une augmentation de synthèse des CYP (ou d'une façon plus générale, de toute enzyme qui participe au métabolisme des médicaments, y compris les UGT). La capacité de synthèse de ces protéines est maximale en 6 à 10 jours. Les conséquences sur la pharmacocinétique du médicament associé sont donc une augmentation de sa clairance, une diminution de ses concentrations plasmatiques et une augmentation de la formation de métabolites. L'activité d'un médicament associé à un antirétroviral inducteur enzymatique pourrait être modifiée (diminuer ou augmenter) selon le type de médicament(14)

4- 2-1-Interaction entre les antirétroviraux :

a. Interaction entre les INTI (Inhibiteur Nucléosidique/nucléotidique de la transcriptase inverse). Les interactions n'expliquent pas la moindre efficacité des trithérapies d'INTI par rapport aux trithérapies comportant deux classes d'antirétroviraux (2INTI+1NNTI ou 2 INTI +1 IP/r).Une seule interaction pharmacocinétique a été décrite à ce jour : en présence de ténofovir, les concentrations plasmatiques de didanosine augmentent. Le ténofovir inhibe la purine nucléoside phosphorylase(14)

b. Interaction tenofovir et inhibiteur de protéases (IP) :

Compte tenu des profils métaboliques différents, ces interactions sont rares et imprévisibles. Il a été montré que le tenofovir diminue les concentrations d'atazanavir (ATV/r) → pas changements des doses ; par contre ATV/r et lopinavir (LPV/r) augmentent les concentrations de tenofovir (TDF) ce qui nécessite une surveillance rénale étroite (15).

c. Interactions entre INNTI et IP :

Elles sont la conséquence du caractère inducteur des INNTI, qui diminuent les concentrations et donc l'efficacité des IP associés. L'utilisation des IP/r diminue les conséquences de l'effet inducteur. Les posologies d'IP à utiliser en association aux INNTI n'ont pas toutes été validées (14).

d. Interactions entre les IP :

Associations de deux IP à une faible dose de ritonavir ont fait l'objet de nombreuses études.

Cependant, leur prescription doit être prudente car l'efficacité de certaines de ces associations n'a pas été validée et les interactions ne sont pas toujours prévisibles(14).

Par ailleurs l'utilisation de nouvelles classes d'antirétroviraux permet souvent d'obtenir une efficacité supérieure à l'association de deux IP/r (14).

Ritonavir puissant inhibiteur augmente des concentrations des IP « effet boost » (16).

Autres IP associés : intrication inhibition et induction de dosage plasmatiques recommandés

e. Interactions avec les nouveaux antirétroviraux : raltegravir

L'atazanavir associé au ritonavir augmente d'environ 50% les concentrations de raltegravir par inhibition de l'UGT1A1, Cependant, il n'y a pas d'indication spécifiquement pharmacologique à une association de ces deux médicaments (14).

4-2-2-Interactions entre antirétroviraux et autres médicaments :

Il s'agit de médicaments qui peuvent être pris :

- ❖ pour traiter les symptômes liés au VIH/SIDA
- ❖ pour la prophylaxie des infections opportunistes;
- ❖ pour le traitement des infections opportunistes et des tumeurs;
- ❖ pour le traitement d'autres infections intercurrentes.

a-Inducteurs et IP

Contre-indication : l'association avec rifampicine, millepertuis

Précaution emplois (PE) avec phénobarbital, carbamazépine, Phénytoïne(11).

b- Inhibiteurs et IP

Contre-indication avec Kétoconazole.

PE : autres thiazoles ; préférer Fluconazole

Précaution emplois :Macrolides érythromycine, clarithromycine, telithromycine.

c- Névirapine : étant un substrat et un inducteur puissant du CYP3A4 et duCYP2B6 baisse de la concentration des contraceptifs oraux (ethinyl estradiol): augmentent le risque de grossesse.

- ❖ **Kétoconazole:** diminution de la concentration de 63% ;

- ❖ **Fluconazole** : peut doubler la dose de névirapine. Les deux peuvent causer des rashes et la toxicité hépatique.

Rifampicine et rifabutin peuvent diminuer le niveau (17).

d- Efavirenz (EFV) : est un inducteur de CYP3A4 et inhibe certaines isoenzymes CYP dont CYP3A4. D'autres composés qui sont des substrats de CYP3A4 sont susceptibles de voir leurs concentrations plasmatiques diminuer lorsqu'ils sont administrés en association avec efavirenz.

Peut diminuer la concentration des contraceptifs oraux (ethinyl estradiol) mais il est important d'utiliser les méthodes de barrière en plus.

Dose à augmenter à 800mg avec la prise de Rifampicine dans le cadre du traitement de la Tuberculose (17).

e- certains anticancéreux : tel que

- ❖ TM Doxorubicine 50 mg/m² IV Jour 1
- ❖ TM Vincristine 1,4 mg/m² IV Jour 1
- ❖ TM Cyclophosphamide 750 mg/m² IV dans 250 ml de NS Jour 1

Résumé des interactions possibles avec les antirétroviraux :

Antirétroviraux à éviter

- ❖ Éviter les régimes antirétroviraux comportant de la zidovudine en raison d'éventuels effets indésirables additifs sur le plan hématologique.
- ❖ Éviter la stavudine, la didanosine en raison d'une éventuelle neuropathie périphérique additive (18).

Interactions liées à l'inhibition d'enzymes1

- ❖ Augmentation possible des effets indésirables de la vincristine (toxicité du système nerveux autonome).

- ❖ Augmentation possible des effets indésirables de la cyclophosphamide en raison d'une diminution de la clairance du médicament étude pharmacocinétique de portée clinique (18).

Interactions liées à l'induction d'enzymes²

- ❖ Diminution possible de l'efficacité de la doxorubicine et de la vincristine.
- ❖ Possibilité d'une diminution de l'efficacité et d'une augmentation des effets indésirables de la cyclophosphamide en raison d'une inactivation accrue du médicament en métabolites toxiques (18).

Médicaments n'ayant pas d'effet sur les enzymes³ : interactions peu probables

- ❖ D'après le profil de métabolisation de chaque médicament, les interactions pharmacocinétiques sont peu probables. Néanmoins, la possibilité d'effets indésirables additifs demeure avec la prise de certains médicaments, selon leur profil d'innocuité (18).

Prednisone : La prednisone est convertie en prednisolone, métabolite actif, par une voie non médiée par le CYP. La prednisone et la prednisolone sont des substrats du CYP450, y compris le CYP3A4.

L'administration concomitante avec un inhibiteur de la protéase ou un régime antirétroviral à base de cobicistat peut entraîner une augmentation du risque d'effets indésirables liés aux corticostéroïdes (18).

4-3-TRAITEMENTS DE SOUTIEN (IO)

-Fluconazole

La névirapine est un substrat et un inducteur puissant du CYP3A4 et du CYP2B6. Le fluconazole est un substrat du CYP3A4 et un inhibiteur faible du CYP3A4, du CYP2C9 et du CYP2C19. L'administration concomitante de la névirapine et du fluconazole (même à des doses faibles) peut entraîner une hausse des concentrations plasmatiques de névirapine, ce qui peut provoquer une augmentation des effets indésirables de la névirapine. Évitez, si possible, l'administration concomitante de ces médicaments. S'il est nécessaire d'administrer ces médicaments en concomitance, surveillez l'apparition de signes d'effets indésirables de la névirapine (hépatotoxicité) (18).

-Acyclovir

-Ténofovir : l'acyclovir peut faire diminuer l'excrétion du ténofovir, ce qui peut entraîner une augmentation des effets indésirables du ténofovir, comme l'insuffisance rénale (18).

-Cotrimoxazole : l'utilisation est possible avec lopinavir, nevirapine, ritonavir, atazanavir et précaution d'emplois avec emtricitabine, lamivudine.

-Métronidazole : une interaction avec plusieurs antirétroviraux avec risque d'apparition ou d'accroissement de toxicités du type neuropathie périphérique avec zalcitabine et stavudine, toxicité au propylène glycol avec nelfinavir et fosamprenavir. Par ailleurs, le **métronidazole** et **la ciprofloxacine** augmenter les effets secondaires et la toxicité des inhibiteurs de la protéase. La prise de doxycycline entraîne un accroissement du niveau, des effets de l'indinavir et de l'atazanavir (19).

Enfin, lors de la prise de didanosine tamponnée, les antibiotiques tétracyclines, doxycycline, minocycline et ciprofloxacine voient leur absorption diminuée.

-Suppresseurs de l'acidité gastrique :

Les suppresseurs de l'acidité gastrique peuvent interagir avec les antirétroviraux par le biais de divers mécanismes, comme :

- ❖ Le changement du pH gastrique. Certains antirétroviraux nécessitent un pH acide pour être absorbés de façon optimale. Ces interactions peuvent parfois être prises en charge en espaçant l'administration des antirétroviraux et des antiacides ou des anti-H2 et/ou en ajustant la dose des antirétroviraux. Les inhibiteurs de la pompe à protons peuvent être contre-indiqués dans certains cas.
- ❖ Chélation : Les antiacides réduisent de manière significative la biodisponibilité orale des inhibiteurs de l'intégrase en raison de la formation de complexes cationiques non absorbables. Les inhibiteurs de l'intégrase et les antiacides doivent être administrés séparément afin d'éviter ce type d'interaction.

Raltegravir espacer de ≥ 2 heures la prise du médicament et des antiacides.

Prendre l'antiacide 1 heure avant ou 2 heures après l'atazanavir

Espacer la prise des doses d'indinavir et d'antiacides de 1 heure.

Indinavir espacer la prise des doses d'indinavir et d'antiacides de 1 heure (18).

II. Matériels et méthodes

1-Cadre et lieu d'étude (20) :

Notre étude s'est déroulée dans le Service des Maladies Infectieuses (SMI) au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) du Point G, situé en commune III de Bamako. Il est situé à Bamako à 8Km du centre-ville perché sur la colline du Point G.

En effet, ce service est la référence en matière de prise en charge de toutes les pathologies infectieuses et un service de niveau trois de prise en charge dans la pyramide sanitaire du Mali. C'est le seul service du pays.

Son personnel est composé de: deux professeurs agrégés dont un chef de service, deux maitres assistants infectiologues, deux médecins infectiologues attachés de recherche, trois médecins généralistes d'appui à la prise en charge du VIH, un technicien supérieur de santé assurant la fonction de major du service (surveillant), deux infirmiers d'appui à la prise en charge du VIH, quatre techniciens de surface.

En plus de ce personnel permanent, il compte de nombreux médecins en spécialisation en maladies infectieuses et tropicales, des étudiants thésards et stagiaires de différentes écoles de santé nationales et étrangères. Le SMI a une capacité d'hospitalisation de 36 lits répartie comme suit: 8 salles de 2 lits, 4 salles de 4 lits et 4 salles d'un lit chacun.

Le CHU du Point G comporte 19 services spécialisés, répartis comme suit:

- Le service des maladies infectieuses
- Le service de réanimation et des urgences médicales
- Le service de chirurgie A
- Le service de chirurgie B
- Le service d'urologie
- Le service de gynéco-obstétrique
- Le service de néphrologie

- Le service de cardiologie A
- Le service de cardiologie B
- Le service de pneumologie
- Le service de psychiatrie
- Le service de médecine interne
- Le service d'hématologie et d'oncologie médicale
- Le service de rhumatologie
- Le service de neurologie
- Le service d'imagerie médicale
- Le service d'anatomo-pathologie
- Le laboratoire de biologie médicale et hygiène hospitalière
- La pharmacie hospitalière

Le Mali est un pays enclavé dont la capitale est Bamako avec une superficie de 1,24 millions de km², et une population estimée à 17467108 d'habitants en juillet selon l'AMS.

2-Type et période d'étude :

Il s'agit d'une étude rétro prospective et transversale. Les données ont été collectées de 1^{er} mars à 30 juin 2017 pour la partie rétrospective et du 1^{er} Mars au 30 Aout 2018 pour la partie prospective.

3-Population d'étude :

Toutes les personnes vivant avec le VIH sous ARVs traitées pour une autre pathologie dans le service des maladies infectieuses du CHU du Point G, constituent notre population d'étude.

3.1-Critère d'inclusion :

Tous les patients vivant avec le VIH hospitalisés ou non traités par une autre molécule en plus des ARVs pendant la période de l'étude.

3.2-Critère de non inclusion :

Tous les patients vivant avec le VIH hospitalisés ou non traités par une autre molécule en plus des ARVs pendant la période de l'étude chez qui le dossier médical n'a pas été retrouvé ou incomplet et ceux n'ayant pas accepté le consentement verbale éclairé.

4-Echantillon :

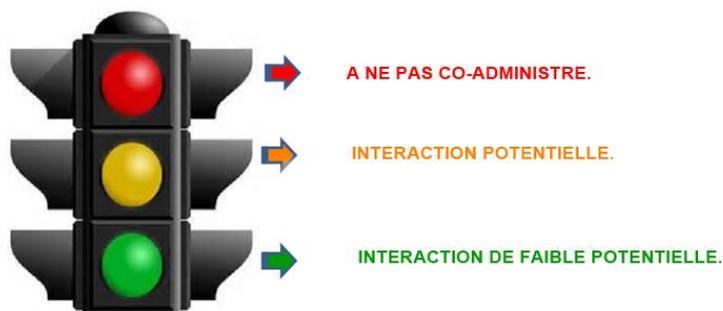
Toutes ordonnances qui seront prescrites aux personnes vivant avec le VIH sous ARV.

L'échantillon est de type exhaustif pour tous les patients HIV+ hospitalisés ou suivis dans le service des maladies infectieuses durant la période de l'étude, et répondant aux critères d'inclusion.

5-Saisie et Analyse des données :

Les données ont été saisies sur le logiciel Microsoft Word et Excel 2010 + ZOTERO et photoshop CS5, puis traitées et analysées par le logiciel SPSS version 21.0.

6-Definition opérationnelles (21)



6.1 Interaction de faible potentielle :

Pas d'interaction cliniquement significative attendue.

6.2 Interaction potentielle :

Interaction potentielle à n'associer qu'en absence d'alternative et sous surveillance étroite.

6.3 A ne pas Co-administré :

Cette association est contre-indiquée.

7-Procédure :

-Le matériel utilisé était le site web du Liverpool Pharmacology Group.

-Les paires de médicaments ARV et médicament Co-prescrits ont été évaluées pour les interactions potentielles en utilisant le site Web du Liverpool Pharmacology Group.

Toutes les paires de médicaments co-prescrits et ARV ont été examinées pour des interactions potentielles en utilisant le site Web du Liverpool Public Pharmacology Group. Ce site comprend une base de données complète de plus de 5000 paires d'interactions médicamenteuses et utilise un système de feux de signalisation. Afin d'éviter une surestimation des interactions médicamenteuses

cliniquement significatives, toutes les interactions signalées comme rouge ou orange ont été examinées plus en détail et la qualité des preuves sous-jacentes à ces recommandations a été évaluée à l'aide de critères dérivés du système GRADE(Grading of Recommendations, Assessment,DevelopmentandEvaluation).

8-Aspect éthique :

La confidentialité sur l'identité des patients et les informations recueillies au cours de cette étude a été respectée. Pour cela nous avons attribué à chaque patient un numéro d'anonymat sans avoir mentionner leur adresse sur les fiches d'enquête. Ce sont ces numéros qui ont été utilisés pour la saisie et l'analyse des données.

9- Diagramme de GANTT

Activités	Janv. 2018	Fév. 2018	Mars 2018	Avril 2018	Mai 2018	Juin 2018	Juil. 2018	Août 2018	Sept. 2018	Oct. 2018	Nov. 2018	Déc. 2018	Jan. 2019
Protocole	Orange	Orange											
Revue Littérature	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red					
Enquête			Green	Green	Green	Green	Green	Green					
Généralités	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue					
Analyse Données						Brown	Brown	Brown	Brown				
Correction Thèse									Purple	Purple	Purple	Purple	Purple
Soutenance											Red	Red	Red

III. RESULTATS :

Au cours de notre période d'étude de six (10) mois allant de mars-juin 2017 pour la partie retro et Mars-Aout2018 pour la partie prospective, nous avons colligé 30 patients répondant à nos critères d'inclusion.

Les résultats obtenus sont présentés dans les tableaux et les figures ci-dessous.

1-DONNEES SOCIODEMOGRAPHIQUE :

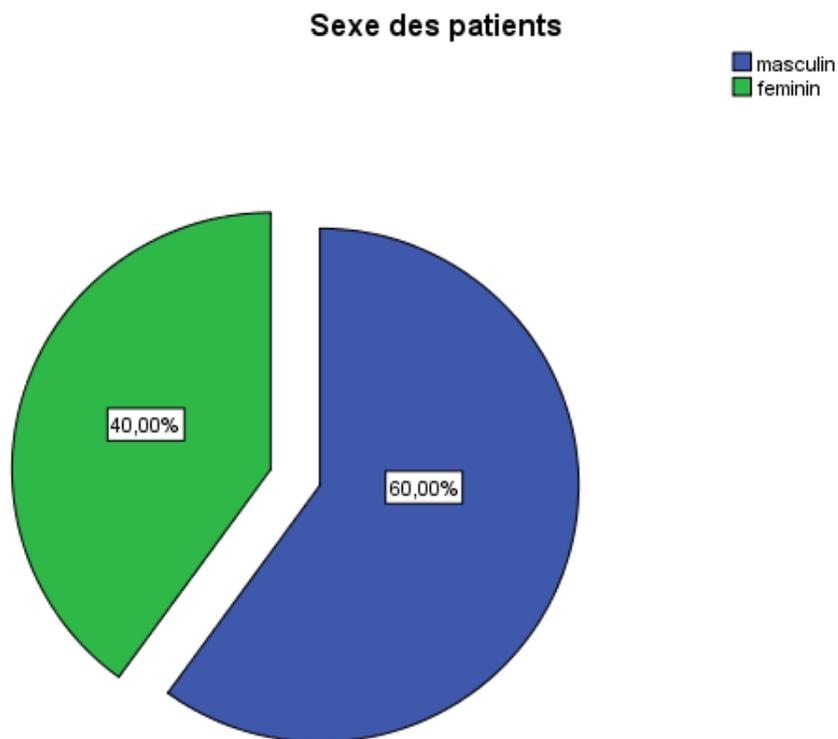


Figure 3: répartition des patients selon le sexe.

Le sexe masculin était le plus représenté dans 60% des cas.

Tableau V: répartition des patients selon la tranche d'âge.

sexe	Effectif	Pourcentage
< 21 ans	3	10,0
de 20 a 40 ans	16	53,3
>40 ans	11	36,7
Total	30	100,0

La tranche d'âge de [20-40] ans était prédominante soit 53,3%. L'âge moyen a été de 40 ans, l'âge minimum de 16 ans et le maximum de 67 ans.

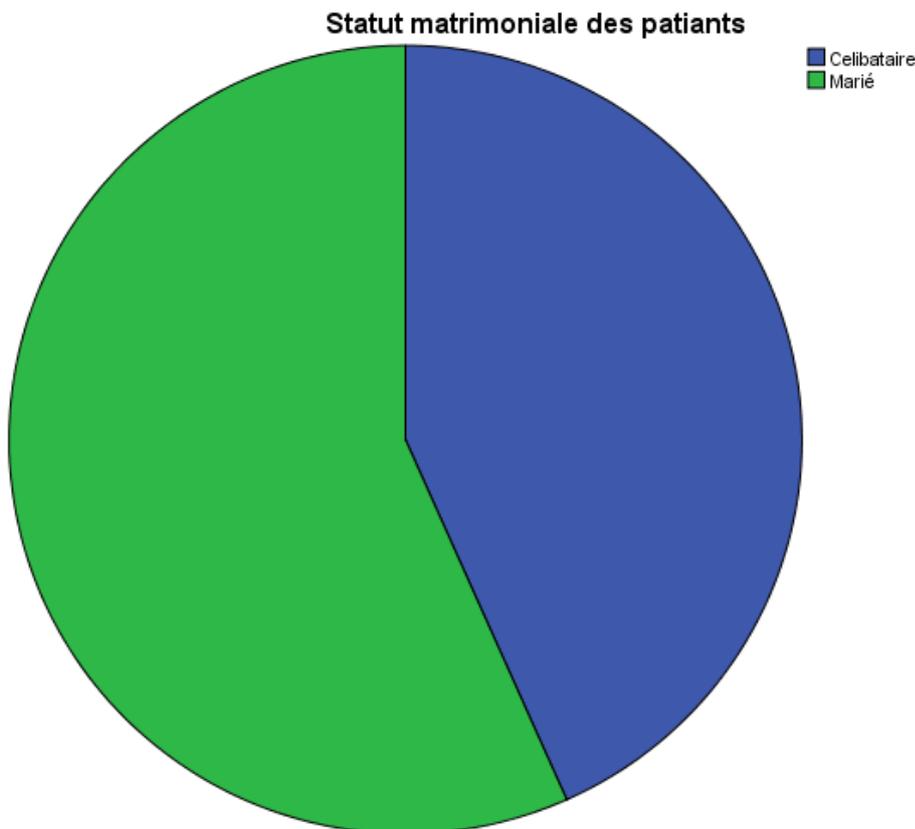


Figure 4: répartition des patients selon le statut matrimonial.

Les mariés prédominaient dans 56,7% des cas.

Tableau VI: répartition selon la profession des patients.

profession	Effectif	Pourcentage
Fonctionnaire	6	20,0
Menagere	4	13,3
Commerçant	9	30,0
Cultivateur	1	3,3
Autres	8	30
Total	29	96,7
Total	30	100,0

Les commerçants prédominaient avec 30,0% de l'effectif total.

Autres : Chauffeur, 2 Elève, Exploitant de sable, Hôtelier, Maçon, Nettoyeuse d'OZONE, Soudeur, sans emploi.

Tableau VII: répartition selon la résidence des patients.

Residence	Effectifs	Pourcentage
Bamako	26	86,7
Hors de Bamako	3	10,0
Système manquant	1	3,3
Total	30	100,0

Les patients résidant à Bamako étaient les plus nombreux avec 86.7% des cas.

*Système manquant : La résidence d'un patient n'a pas été retrouvé dans son dossier.

Données thérapeutiques :

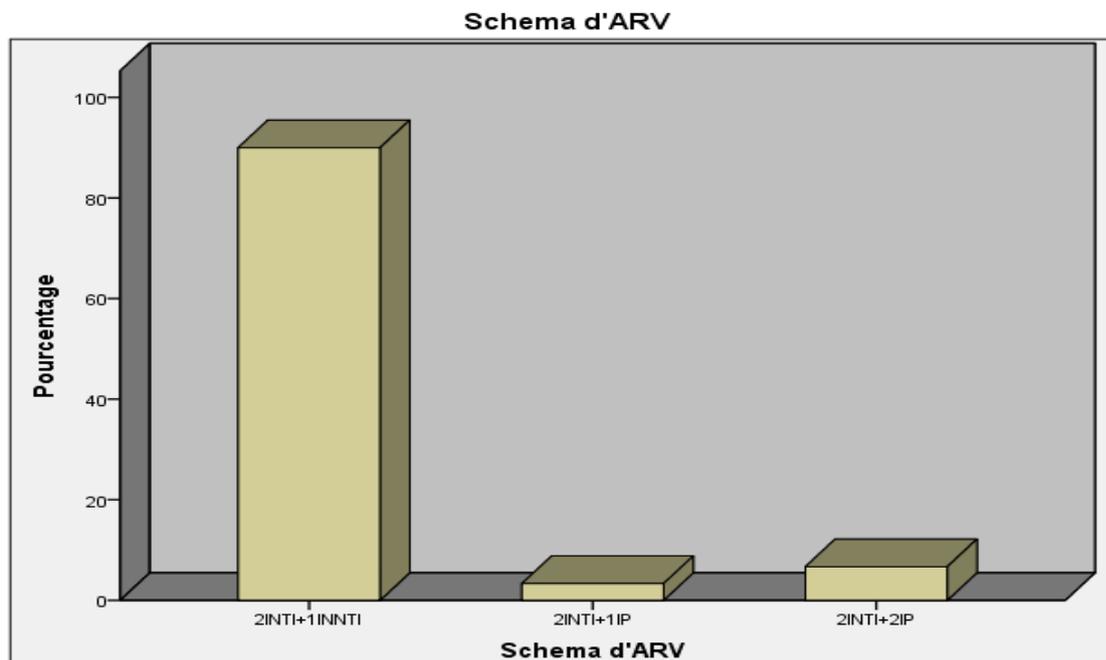


Figure 5: Répartition des patients selon le schéma thérapeutique utilisé.

Les patients sous le schéma 2INTI+1INNTI étaient les plus nombreux soit 90%

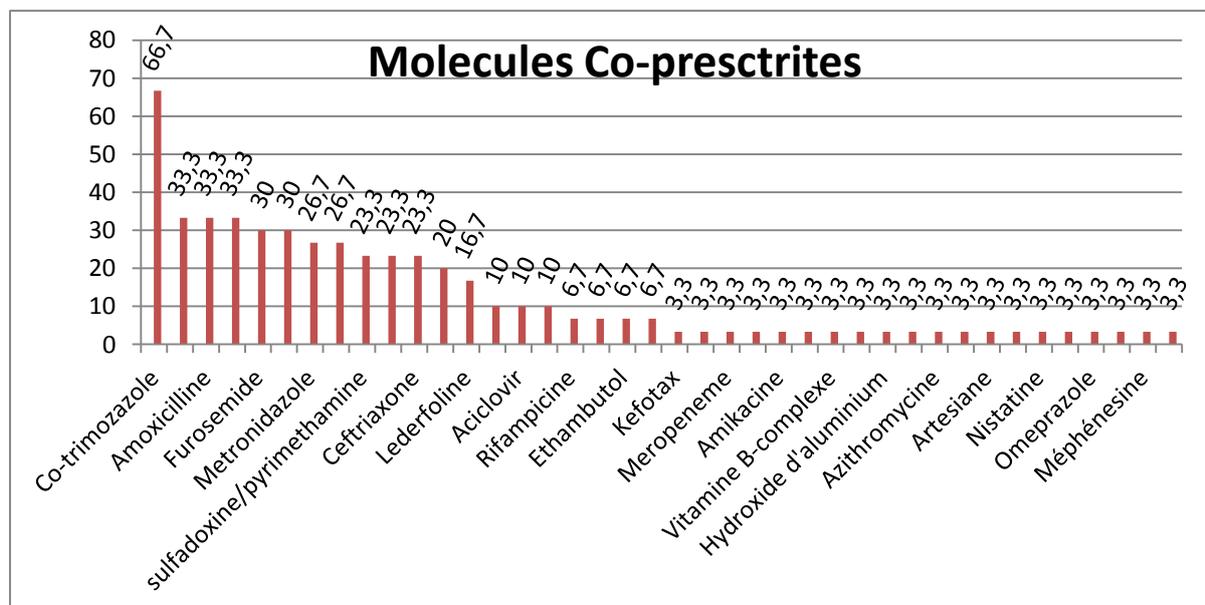


Figure 6 : Répartition des patients selon les molécules autre que les ARV.

La majorité de nos patients étaient sous cotrimoxazole soit 66,7% des cas.

Tableau VIII : représentation des patients selon la présence interaction de faible potentielle

Interaction	Effectifs	Pourcentage
Oui	20	66,7
Non	10	33,3
Total	30	100,0

Les patients représentant une interaction de faible potentielle sont les plus représentatifs avec un pourcentage de 66.7%.

Tableau IX : représentation des patients selon la présence interaction potentielle.

Interaction	Effectifs	Pourcentage
Oui	19	63,3
Non	11	36,7
Total	30	100,0

Les patients représentant une interaction potentielle étaient de 63.3% des cas.

Tableau X : représentation des patients selon la présence interaction à ne pas Co-administré.

Interaction	Effectifs	Pourcentage
Oui	1	3,3
Non	29	96,7
Total	30	100,0

Les patients représentant une interaction de a ne pas Co administré étaient de 3.3%.

Tableau XI: représentation des patients selon la présence à la fois une interaction de faible potentielle et une interaction potentielle.

Interaction	Effectifs	Pourcentage
Oui	12	40,0
Non	18	60,0
Total	30	100,0

Les patients représentant à la fois une interaction de faible potentielle et une interaction potentielle est de 40%.

Tableau XII : représentation des patients selon la présence à la fois une interaction de faible potentielle, interaction potentielle et à ne pas Co-administré.

Interaction	Effectifs	Pourcentage
Oui	1	3,3
Non	29	96,7
Total	30	100,0

Les patients représentant à la fois une interaction de faible potentielle, interaction potentielle et à ne pas Co-administré étaient de 3.3%.

Tableau XIII :Explicatif des interactions entre les molécules ARV et les molécules Co prescrit et le traitement alternatif.

ARV et Médicament Co-prescrit avec interaction	Interaction potentielle	Médicament alternatif / remarque.
Nevirapine + artéméther / Lumefantrine	Diminution de l'étendue et du taux d'absorption de la nevirapine et artemether / lumefantrine.(29) Echec thérapeutique potentiellement accru.(29)	La quinine mais peut nécessiter des études cliniques et surveillance du patient en laboratoire.(21)
Nevirapine+Fluconazole	Augmentation du taux et de l'ampleur de l'absorption de la nevirapine.(29) Diminution de la demi-vie de la nevirapine entrainant l'effets accrus.(29) Effets potentiellement accrus de la nevirapine.(29)	Ajustement de la posologie de la nevirapine ou du fluconazole n'est pas nécessaire et la surveillance du patient au laboratoire est nécessaire.(29)
Zidovudine + fluconazole	La demi-vie de la zidovudine est augmentée, entrainant l'effet accrus.	Ketoconazole.(21)
Zidovudine +Rifampicine	Diminue l'absorption de la zidovudine.(30)	Rifabutine.(29)
Nevirapine+Prednisolone	Pyrexie et vomissement.(31)	Ajustement de la posologie de la nevirapine ou de la prednisolone n'est pas nécessaire ; suivi clinique et

		suivi de laboratoire du patient est requis.(32)
Efavirenz+Rifampicine	Diminution de l'étendue et du taux d'absorption de l'efavirenz.(29) Réduction de l'effet de l'efavirenz.(29)	Rifabutine.(21)
Zidovudine+clarithromicine	Diminution du taux et du degré d'absorption de la zidovudine.(21) Diminution du taux plasmatique de la zidovudine.(21)	Azithromycine.(21)
Nevirapine+clarithromicine	Diminution du taux et de l'ampleur d'absorption de la nevirapine.(29) Augmentation du taux sanguin de la claritromicine. (29)	Azithromycine.(21)
Lamivudine+furosemide	Le furosémide est un substrat et un inhibiteur potentiels des transporteurs rénaux impliqués dans l'élimination de la lamivudine.(21)	L'ajustement de la posologie de la lamivudine ou du furosémide n'est pas nécessaire chez les patients présentant une fonction rénale normale, mais une surveillance clinique est nécessaire.(29)
Nevirapine+furosémide	La nevirapine peut potentiellement interférer avec les enzymes impliquées dans l'élimination du furosémide.(21)	L'ajustement de la posologie de la névirapine pour le furosémide n'est pas nécessaire pour les patients présentant une fonction rénale

		normale, mais une surveillance clinique est nécessaire.(29)
Abacavir+Metronidazole	Le taux plasmatique d'abacavir peut être augmenté.(21)	Ajustement de la posologie de l'abacavir ou du métronidazole est inutile. Une suivi clinique et de laboratoire du patient peut être nécessaire.(21)
Lopinavir / Ritonavir + Artemisinine	Le ritonavire peut augmenter les taux plasmatique de l'artémizinine.(21)	Ajustement de la posologie de lompinavir/ritonavir ou de l'artemisinine est inutile. Une suivi clinique et de laboratoire du patient peut etres necessaire. (21)
Efavirenz+Artemisinine	Diminution de l'artemether dihydroartémisinine et expositions a la lumefantrine.(21)	La quinine, mais son exposition pourrait etre diminué.(21)
Nevirapine+Rifampicine	Diminution du taux et du degré d'absorption de la nevirapine.(29) Diminution de la demi-vie de la nevirapine.(29) Effet de la nevirapine potentiellement diminués.(29)	Rifabutine.(29)
Lamivudine+Sulfadoxine/ pyrimethamine	L'élimination rénale de la lamivudine est potentiellement diminuée en tant que données in vitro suggèrent que la	Proguanil. L'augmentation de la posologie de la sulfadoxine / pyrimethamine est inutile chez les

	pyrimetamine inhibe les transporteurs rénaux impliqué dans l'élimination de la lamivudine.(21)	patients ayant une fonction rénale normale, mais une surveillance clinique du patient est requis.(21)
Lopinavir /ritonavir + Artemisinine/ Amodiaquine	Le ritonavir peut augmenter les concentrations plasmatiques de l'artémisinines. Le lopinavir / ritonavir pourrait potentiellement l'exposition à l'amodiaquine.(21)	L'ajustement de la posologie de l'un ou l'autre des médicaments est unitives. La surveillance étroite de l'artemisinine et amodiaquine sont nécessaire liée à leurs effets indésirables et leurs toxicité.(21)
Efavirenz+Artemisinine / Amodiaquine	Diminution de l'arthemether et exposition a la dihydroartémisine.(21) Augmentation de l'exposition a l'amodiaquine.(21)	La quinine, mais sont exposition sera diminué. Ajustement de la posologie de la quinine ou de l'efavirenz n'est pas nécessaire.(21) Surveillance clinique et laboratoire du patient peut être nécessaire.(21)
Efavirenz+Clarithromisine	Diminution de l'exposition a la claritromycine et de ces effets.(29),(21) Augmentation du taux d'absorption de l'éfavirenz.(29),(21)	Azithromycine. (29),(21)
Nevirapine+Ketoconazole	Diminution du taux et du degré d'absorption de	Efavirenz avec fluconazole.(21)

	ketoconazole.(29) Effets potentiellement diminués du ketoconazole et et augmentation de l'effet de la nevirapine.(29)	
Lopinavir / ritonavir + furosemide	Le lopinavir / ritonavir peut potentiellement interférer avec les enzymes impliquées dans le rein l'élimination du furosemide.(21)	Un ajustement de la posologie de lopinavir / ritonavir ou de furosémide n'est pas nécessaire Chez les patients présentant une fonction rénale normale, mais une surveillance clinique peut être nécessaire.(21)
Lopinavir / ritonavir + Prednisolone	Augmente le degré d'absorption de la prednisolone .(29) Augmentation est possible de effet de la prednisolone.(29)	Ajustement de la dose de lopinavir/ ritonavir ou prednisolone est inutile. (29)

IV. COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS:

-La force de notre étude était liée à son caractère retro prospectif sur plusieurs mois et à l'aspect hospitalier de l'étude.

-Les limites se résumaient à la restriction de l'étude au service des maladies infectieuses et à la méconnaissance de la période et durée d'utilisation des autres médicaments en dehors de la consultation.

Difficultés de l'étude :

Refus de collaboration de certain patient.

Des dossiers non retrouvés.

Inexploitation de certains dossiers liée à l'insuffisance des informations.

Absence d'informations pour les patients de l'étude prospective n'ayant pas été interviewée.

Le gros de notre étude se faisait sur internet donc ça nous a demandé un peu de financement.

1- CARACTERES SOCIODEMOGRAPHIES :

Age et sexe :

La tranche d'âge de [20-40] a été la plus représentée avec 53,3% avec un âge moyen de 40 ans, l'âge minimum de 16 ans et le maximum de 67 ans.

Notre résultat est différent de celui de THIAM P.(22) qui a obtenu 69,4% d'âge pour [20-39].

La période d'activité sexuelle maximale évoque que la tranche d'âge [20-39] expose le maximum risque de transmission des IST ce qui pourrait expliquer sa prédominance.

Situation matrimoniale:

Les mariés étaient représentés dans 56,7% des cas.

Ce résultat est proche à ceux de Diamouténé A.(23) et Koné MM.(24) qui ont obtenus respectivement 62% et 68,2%.

Ceci pourrait s'expliquer par plusieurs facteurs entre autres : le manque de dépistage pré-nuptial, le lévirat le sororat et la polygamie.

Résidence :

Les patients résidant à Bamako étaient les plus nombreux avec 86.7% dans chaque cas.

Profession :

Les commerçants étaient représentés dans 30,0% des cas.

Ce résultat est proche à celui de Diarra MK.(25) qui a obtenu 27,4%.

L'infection par le VIH touche toutes les catégories socioprofessionnelles.

Mais les patients d'un niveau économique bas tels que les ménagères, les employés du secteur informel et les commerçants exerçant une activité génératrice de faible revenu sont beaucoup touchés.

TYPES DE VIH :

Dans notre étude tous nos patients étaient infectés par le VIH de type 1.

Ces données concordent avec les études réalisées au Mali en particulier celle de SOMSE M. (26) à Bamako qui a trouvé pour le VIH 1 une prévalence de 94,9% et celle de TRAORE M.(27) au CHU du GT avec 95,5% de VIH1 qui, est proche à la valeur obtenue par notre étude.

Cela s'expliquerait par la prédominance du VIH-1 en Afrique subsaharienne bien que le VIH-2 soit considéré comme un virus autochtone de l'Afrique de l'Ouest (28).

4- DONNEES THERAPEUTIQUES :

Antirétroviraux associés:

Le schéma thérapeutique le plus prescrit a été l'association de 2INT + 1INNT, suivi de 2INT + 1IP boosté. Ces prescriptions sont conformes à la politique et aux protocoles de prise en charge révisés en 2016.

La ligne thérapeutique

La ligne thérapeutique largement prescrit a été TDF/3TC/EFV, ensuite arrive AZT /3TC/LPV/r.

5- DONNEES CLINIQUES :

Malgré l'association des médicaments contre le Virus de l'immunodéficience Humaine, l'activité des combinaisons thérapeutiques pourrait augmenter ou diminuer, soit par mauvaise absorption ou soit par modification du système enzymatique nécessaire à leurs métabolismes.

L'association ARV et médicaments contre les infections opportunistes:

-Cotrimoxazole 960mgcp était le médicament le plus utilisé soit 96,7% des cas.

La possibilité d'interaction était minime. L'association **TDF/3TC/EFV** et **cotrimoxazole 960mg cp** conduit dans la majorité des cas à un effet de potentialisation. Cette possibilité d'interaction existe entre la triméthoprime et la 3TC.

Le triméthoprime a augmenté l'exposition à la lamuvidine de 40%. Aucun ajustement posologique chez les patients ayant une fonction rénale normale.

L'interaction médicamenteuse à ne pas co-administrer rencontrée dans notre étude était l'association efavirenz et ketoconazole. L'efavirenz peut potentiellement réduire les concentrations de kétoconazole.

L'association ARV et médicaments conventionnels :

Cela entraîne soit une augmentation ou diminution de l'activité des combinaisons thérapeutiques, cela pourrait s'expliquer soit par mauvaise absorption ou soit par modification du système enzymatique nécessaire au métabolisme des ARV.

Certains médicaments conventionnels utilisés par nos patients ont montré des propriétés inhibitrices de la réplication virale du VIH1 et du VIH2.

Dans notre étude, la minorité des patients pouvait avoir une possibilité d'interactions médicamenteuses avec l'association ARV et médicaments conventionnels.

Cette interaction survient dans le cas d'association de certains antipaludéens et TDF/3TC/LPV/r les molécules impliquées étaient artemisinine et LPV/r dans 100% des cas, qui conduisent à une augmentation des taux plasmatiques de l'artémizinine.

La plupart des interactions médicamenteuses identifiées dans cette étude étaient de faible potentielle (modérément significatifs) et nécessitaient un ajustement posologique; Cependant, le site Web du Liverpool HIV Pharmacology Group ne fournit pas de pertinence clinique ou de stratégies détaillées pour la gestion des interactions. Cela peut nécessiter que les cliniciens prescrivent les ARV et les médicaments co-prescrits pour éviter toutes les combinaisons de médicaments identifiées comme interagissant, alors que les interactions sont cliniquement insignifiantes. Une telle pratique peut éviter inutilement des options thérapeutiques utiles pour les patients et empêcher des approches de traitement optimales. Des études antérieures ont documenté que de nombreuses interactions notées modérément significatives par les bases de données Micromedex et Lexicomp étaient cliniquement insignifiantes par les médecins et les pharmaciens. Les cliniciens devraient donc bien comprendre les infections opportunistes et les comorbidités associées à l'infection par le VIH, et de la nécessité de traiter les patients avec une combinaison médicamenteuse spécifique tout en surveillant les interactions médicamenteuses indésirables.

Certaines interaction potentielles (NVP et artéméther / luméfantrine, EFV et ACT, NVP et rifampicine, EFV et artémisinine / amodiaquine, et NVP et kétoconazole) ont été évaluées comme des interactions contre-indiquées ou moyennement significatives. Bien qu'il soit important d'éviter toutes les interactions médicamenteuses contre-indiquées, nous avons estimé que les médicaments étaient prescrits conformément aux meilleures pratiques des cliniciens après avoir évalué la situation par rapport aux risques et aux avantages. De plus, les cliniciens peuvent avoir évalué les interactions cliniquement insignifiantes ou modérément significatives dans le contexte des données sur les soins aux patients. Des études antérieures comparant les interactions médicamenteuses chez des patients sous médicaments cardiovasculaires ont rapporté que les bases de données d'interactions

médicamenteuses propriétaires ont évalué l'interaction médicamenteuse plus sévèrement que les pharmaciens et les cliniciens impliqués dans la prise en charge des patients.

Bien que de nombreuses études précédentes aient utilisé le site Web d'interaction médicamenteuse de Liverpool HIV Pharmacology Group, autres ont utilisé la base de données Micromedex, le résumé des caractéristiques du produit⁴ ou les directives du Département de la santé et des services sociaux des États-Unis, **nous avons utilisé la base de données de Liverpool HIV Pharmacology Group parce qu'elle est spécifiquement conçue pour les interactions médicamenteuses ARV, largement utilisée dans la pratique clinique, et ne nécessite aucun frais d'abonnement.**

Il y avait un certain nombre de limites à notre étude.

Nous avons spécifiquement évalué le potentiel d'interactions médicamenteuses cliniquement significatives et n'avons pas évalué les résultats cliniques défavorables découlant de ces interactions. La documentation incomplète des charges virales et de la biochimie hépatique au départ et au suivi a rendu difficile l'évaluation de l'impact des interactions médicamenteuses indésirables. Nous n'avons pas non plus évalué la relation entre le risque pour les interactions médicamenteuses cliniquement significatives et la réponse au traitement. Nous avons probablement sous-estimé ou surestimé la prévalence des interactions médicamenteuses cliniquement significatives avec des médicaments ARV en raison du manque d'informations sur les médicaments auto-administrés tels que les antipaludéens, les remèdes maison et les plantes médicinales traditionnelles. Une détermination précise de la prévalence réelle des interactions médicamenteuses cliniquement significatives nécessiterait donc un historique détaillé des médicaments des patients. Nous avons également exclu les interactions médicamenteuses potentielles entre les médicaments non-VIH ou

entre les médicaments ARV, et nous ne savions pas si les patients recevaient un traitement ailleurs que dans notre lieu d'étude.

V. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS:

1- CONCLUSION

Une proportion considérable de patients ayant reçu un traitement antirétroviral au service des maladies infectieuses du CHU Point-G, présentaient un risque de développer des interactions médicamenteuses cliniquement significatives susceptibles de provoquer des niveaux sous-thérapeutiques de médicaments ARV chez certains patients ainsi que des niveaux sous- ou supra thérapeutiques de médicaments concomitants. Bien que le cotrimaxazole 960mg utilisés pour les infections opportunistes représente une proportion significative des interactions médicamenteuses cliniquement significatives, la rifampicine utilisée pour la tuberculose était la plus fréquemment impliquée dans une interaction contre-indiquée. De grandes études de cohorte prospectives sont nécessaires pour confirmer que nos résultats sont généralisables à d'autres centres de traitement du VIH en Afrique. L'augmentation de la disponibilité des ARV au Mali nécessiterait l'élaboration de stratégies visant à éviter les importantes interactions médicamenteuses cliniquement significatives, à identifier les marqueurs précoces de la toxicité et à gérer les interactions inévitables afin de réduire le risque de nuire aux médicaments ARV.

2- RECOMMANDATIONS :

Au terme de notre étude nous avons formulé les recommandations suivantes :

2-1- Aux Médecins prescripteurs et Aux pharmaciens dispensateurs:

-Sensibiliser les patients des méfaits de co-utilisation des plantes, médicaments conventionnels avec les ARV.

-Prendre soin de poser des questions aux patients, concernant l'utilisation des autres médicaments, quand ils développent des manifestations ou des interactions médicamenteuses.

-Echanger avec les patients en vue de leur faire comprendre que la co-utilisation des autres médicaments et des antirétroviraux peut être à l'origine des interactions médicamenteuses.

-Favoriser la prescription des bilans thérapeutiques au cours des traitements.

2-2-Au Haut Conseil National de Lutte contre le VIH/SIDA :

-Former les praticiens de la santé conventionnelle sur l'utilisation des autres médicaments en cas d'association pour que ces médicaments et antirétroviraux soient bien ajustés.

-Mettre les moyens à la disposition du corps médical pour permettre la mise en place des dispositifs d'évaluation de l'impact des médicaments sur les paramètres de la qualité de vie, la charge virale et l'observance des patients.

- Outiller le corps médical d'automates de dispensation pour permettre un gain de temps et surtout une réduction du taux d'erreur.

2-3-Aux patients :

-suivre les règles et les conseils des prescripteurs et des dispensateurs (pharmaciens).

2-4- Aux chercheurs:

- De mener des études in vitro ou in vivo pour élucider les interactions entre plantes médicinales, médicaments conventionnels et ARV.

- D'étendre l'étude à d'autres sites de dispensation des ARV.

VI. REFERENCES :

1. Dr Zoung–Kanyi Bissek Anne–Cécile, Dr Njie Kinge Thomson, Dr Abena Messomo Pascale, Dr Njamnshi Alfred, Dr Akam Wilfried, Dr Essomba Claudine, et al. Guide national de prise en charge des personnes vivant avec le VIH/SIDA – Cameroun.
2. Aide memoire actualisé en juillet 2018 [Internet]. organisation mondiale de la santé. 2018. Disponible sur: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs360/fr/
3. L'Association canadienne des pharmaciens en VIH/SIDA (ACPV). OUTIL DE PRISE EN CHARGE DES INTERACTIONS MÉDICAMENT-MÉDICAMENT CONTRE LE HIV [Internet]. 2016; Disponible sur: OUTIL DE PRISE EN CHARGE DES INTERACTIONS MÉDICAMENT-MÉDICAMENT CONTRE LE HIV .pdf sur google
4. Philippe MURA. EVITER LES EFFETS INDESIRABLES PAR INTERACTION MEDICAMENTEUSE COMPRENDRE ET DECIDER [Internet]. 2013^e éd. Vol. le guide 2013. Bruno Toussaint; 556 p. Disponible sur: www.prescrire.org
5. Guide national sur le diagnostic biologique de l'infection à VIH/SIDA. [Internet]. 2013. Disponible sur: <http://www.sante.dz/jmsida2014/guide.nationalpdf>.
6. Jay A. Levy. VIH and the pathogenesis of AIDS. 2nd éd. Presse ASM; 1998.
7. LaunayoJV, Yeni P. Place des inhibiteurs non nucléosidique de la transcriptase inverse dans la stratégie thérapeutique antirétrovirale. 1998.
8. Drame M. Hypercholestérolémie au cours du traitement antirétroviral au CESAC de Bamako [Thèse]. [Bamako]: Médecine; 2010.
9. OMS/ONUSIDA. Module d'information module n° 1 : présentation des traitements antirétroviraux Genève. 1998.
10. Chirac P. Médecins sans frontière les enjeux économiques et réglementaires de l'accès aux antirétroviraux Transcriptase, hiver 2001 ; 6 : 48-54.
11. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. La therapieantiretroviral pour les adultes infectes par le VIH U.S.Morbidity and Mortality Weekly Report, vol. 51, n° RR-07, 17 mai 2002.

12. Frédéric M. Etude rétrospective des interactions médicamenteuses dans un hôpital pédiatrique [Thèse]. Pharmacie: Paris; 2003-2004. 85p.
13. Boffito MA, Costa E, Burger D. Current status and future prospects of therapeutic drug monitoring and applied clinical pharmacology in antiretroviral therapy. *AntivirTher*, 2005, 10:375-92.
14. Taburet AM. Pharmacologie des Antirétroviraux. In : Yeni P, dir. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Paris : Flammarion ; 2008. p. 211-25. 33. Maladies parodontales et ARV. Mise à jour 1er octobre 2010 ; consulter le 17/10/2015 disponible à l'URL : <http://www.actupparis.org/spip.php?article4304>.
15. Aburet AM, Piketty C, Chazallon C. Interactions Between atazanavir/ritonavir and tenofovir in heavily pretreated HIV-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother*, 2004, 48:2091-96.
16. AgnesCentain ALIS 75, réseau de sante Paris Nord antirétroviraux et interactions médicamenteuses. 29. Boffito M, Maitland D, Samara Singhe Y. The Pharmacokinetic of HIV Protease inhibitor combinations. *Curr Opin Infect Dis*, 2005, 18:1-7.
17. Ministère de la santé, Centre Hospitalier Universitaire du Point G, mise en place de capacités durables de gestion au sein de l'hôpital: Manuel de Procédures Jun 2010.
18. Wong A, Tseng A. VIH et oncologie guide thérapeutique. *VIH Onc*. 22 sept 2014;80 :6571.
19. Maladies parodontales et ARV. Mise à jour 1er octobre 2010 ; consulter le 17/10/2015 disponible à l'URL : <http://www.actupparis.org/spip.php?article4304>.
20. BALLA Kegam Grace A. Facteurs associés à la mortalité du tétanos [these]. [Bamako]: Lieu de dépôt : Bibliothèque de Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie; 2017.
21. Liverpool HIV Pharmacology Group (LHPG) [Accessed December 1, 2011]. Available from: <http://www.hiv-druginteractions.org/main.aspx?PageId=7>. In.
22. THIAM P. Les changements de schémas thérapeutiques au cours du traitement antirétroviral de l'infection par le VIH [PhD Thesis]. Thèse, Pharm, Bamako; 2006.

23. Diamouténé A. Evaluation de l'observance du traitement antirétroviral au centre hospitalier universitaire de Bamako [Thèse]. Pharmacie : Bamako ; 2006, 134p.
24. Koné MM. La prévalence et déterminants des perdus de vue de la cohorte des personnes vivant avec le VIH suivie au CHU du Point G [Thèse]. Médecine : Bamako ; 2013. 92p.
25. Diarra, Maimouna Koni. Effets indésirables des ARV chez les patients adultes infectés par le VIH au CERKES et à l'Hôpital de Sikasso. [Internet]. 2012. Disponible sur: <http://www.keneya.net/fmpos/theses/2012/med/pdf/12M307.pdf>
26. Some M. Etude de la rétention des patients sous ARV suivis au CESAC de Bamako [Thèse]. Médecine : Bamako ; 2010. 153p.
27. Traoré M. Analyser le suivi par ESOPE de la file active des PVVIH sous ARV dans le Service d'Hépatogastro-entérologie du CHU Gabriel TOURE [Thèse]. Pharmacie : Bamako ; 2011. 125p.
28. Saka B, Landoh D. Evaluation des traitements ARV. Lomé : étude de cohorte rétrospective des patients sous traitement antirétroviral au Togo, 2001 ; Janvier 2009.
29. Database of antiretroviral drug interactions [database on the Internet] San Francisco, CA: University of California San Francisco; [Accessed February 25, 2013]. Available from: <http://hivinsite.ucsf.edu/InSite?page=ar-00-02>. In.
30. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE Working Group GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336:924–926. [PMC free article][PubMed]. In.
31. Review: prednisone and nevirapine [webpage on the Internet] eHealthMe. 2013. [Accessed June 2, 2013]. Available from: <http://www.ehealthme.com/drug-interactions/prednisone-and-nevirapine>. In.
32. Pieper B, Smitherman HC., Jr Altered bleeding time associated with ibuprofen and zidovudine use. *Nurse Pract*. 1998;23:74–75. [PubMed]. In.
33. Document de la politique et protocoles de prise en charge antirétrovirale du VIH/Sida au Mali Novembre 2013. 2013.

Annexes :

FICHE D'ENQUETE

N° Patient :

Date :/...../.....

I. DONNEES SOCIO-DEMOGRAPHIQUES

Sexe :

1. Masculin 2. Feminin

Ethnie :

1. Bambara 2. Sonrhai 3. Malinké 4. Peuhl 5. Saracole 6. Minianka 7. Dogon
8. Autres :

Age :

Profession :

1. Fonctionnaire 2. Menagere 3. Commerçant 4. Sans emploi
5. Transporteur 6. Cultivateur 7. Eléveur
8. Autres :

Indice de Karnofsky :

1. 100% 2. 90% 3. 80% 4. 70% 5. 60% 6. 50%
7. 40%
8. 30% 9. 20% 10. 10% 11. 0%

Statut matrimoniale :

1. CELIBATAIRE 2. MARIE(E)

Résidence :
.....

II. DONNEES CLINIQUES ET IMMUNO-VIROLOGIQUES

Facteurs liés au patient.

Type de VIH :

1. VIH1 2. VIH2 3. VIH1+2

Taux de CD4(si disponible).....

III. DONNEES RELATIVES AU TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL

Schéma d'ARV :

1. 2INTI+1INNTI 2. 2INTI+1IP 3. 3INTI 4. Autre :

Molécules utilisées :

1. Tenofovir diproxil f

2. Lamuvidine
3. Efavirenz
4. zidovudine
5. Nevirapine
6. Abacavir
7. Lopinavir
8. Ritonavir
9. Atazanavir
10. Darunavir
11. Raltegravir
12. Indinavir
13. Autre

Nom du Fabricant :

Durée du traitement :

IV. DONNEES LIEES A L'OBSERVANCE

Prenez-vous autres médicaments autre que les ARV ?

1. Oui 2. Non

Si oui quelles molécules ?

Existe-t-il une interaction entre ces molécules et les ARVs utilisés par le patient ?

1. Oui 2. Non

Si Oui quelle est le type de l'interaction présent ?

.....
.....
.....

Combien de fois avez-vous manqué la prise de vos médicaments en une semaine ?

1. 1 fois 2. 2 fois 3. 3 fois 4. > a 3 fois

Pourquoi avez-vous manqué la prise ?

1. Travail 2. Oubli 3. Voyage 4. Lassitude

5. autre :

Les horaires des prises des médicaments vous conviennent-elles ?

1. Oui 2. Non

Si non pourquoi ?

Etes-vous réguliers aux visites médicales ?

1. Oui 2. Non

Pourquoi n'êtes-vous pas régulier ?

1. Oubli 2. Voyage 3. manque de moyens financiers 4. Autres :

Facteurs liés aux médicaments

Avez-vous eu des difficultés liées aux médicaments pour suivre le traitement ?

1. Oui 2.Non

Quel sont les difficultés ?

1. Effets secondaires 2.La galéniques 3.Autres :.....

Facteurs liés à l'environnement humain

Vivez-vous seul ?

1. Oui 2.NON

Avez-vous des parents suivis ?

1. Oui 2.Non

Quelqu'un dans votre entourage connaît il votre statut HIV.

1. Oui 2.Non

Le quel de votre entourage connaît votre statut ?

1. Personne
2. Partenaire.
3. Autre personne vivant sur le même toit.
4. Autre personne ne vivant pas sur le même toit.

Avez-vous un soutien de cette personne pour suivre votre traitement ?

1. Oui 2.Non

Molécules disponibles au Mali (33):

TABLEAU I : Liste des ARV disponibles au Mali (33).

N°	Désignation	Abréviation	Dosage et Présentation
1	Abacavir	ABC	300mg comprimé,Boite /60
2	Atazanavir	ATV	300 mg comprimé, Boîte/30
3	Efavirenz	EFV	600mg comprimé, Boite /30
4	Efavirenz*	EFV	200mg gélule, Boite / 90
5	Efavirenz	EFV	30mg/ml Flacon/180ml
6	Lamivudine	3TC	10mg/mlsolutionFlacon/240ml
7	Lamivudine	3TC	150mg comprimé, Boite / 60
8	Lamivudine	3TC	300mg comprimé, Boite /30
9	Lamivudine+ Zidovudine+Abacavir	3TC+AZT+ABC	(150+300+300) mg comprimé, Boite/60
10	Lopinavir + Ritonavir	(LPV+RTV)	(400mg+100mg)/5mlFlacon/60ml
11	Lopinavir + Ritonavir	(LPV+RTV)	(80mg+20 mg)/5ml Flacon/60ml
12	Lopinavir+ Ritonavir	(LPV+RTV)	(100 +25) mg comprimé Boité/60
13	Lopinavir/ritonavir	LPV/r	(200+50) mg compriméBoite/240
14	Nevirapine	NVP	50mg/5ml solution Flacon/240ml
15	Nevirapine	NVP	200mg comprimé Boite/60
16	Ritonavir	RTV	100mg gélule, Boite / 84
17	Ténofovir	TDF	300 mg Comprimé Bte/30
18	Ténofovir+Lamivudine+Efavirenz	(TDF+3TC+EFV)	(300+300+600)mg comprimé Boite/60
19	Zidovudine	AZT	100mg/10ml solution Flacon/200ml
20	Zidovudine	AZT	200 mg/20ml Inj Bte/5amp
21	Zidovudine	AZT	300mg comprimé, Boite / 60
22	Zidovudine+Lamivudine	AZT+3TC	(300 + 150) mg, Boite / 60
23	Raltégravir	RAL	400 mg Comprimé B/120
24	Darunavir	DRV	300 mg Comprimé B/120

FICHE SIGNALETIQUE:

Nom :MAIGA

Prénom : Mohamed

Contact : Tel : 0022369242446 ; Courriel : maitremaigaa@hotmail.com

Titre : Etude des interactions médicamenteuses potentielles entre les ARV et médicaments Co-prescrit au service des maladies infectieuses du CHU du Point G.

Secteur d'intérêt : Pharmacie, Maladies infectieuses et tropicales, santé publique.

Pays d'origine : Mali

Ville de soutenance : Bamako

Année de soutenance : 2019

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odontostomatologie.

Résumé :

Le but de notre étude était d'évaluer la fréquence des interactions médicamenteuses décelables cliniquement et/ou biologiquement chez les patients suivis sous le traitement antirétroviraux au service des maladies infectieuses du CHU du Point G durant 3 mois de traitement.

Pour cela on a effectué une étude transversale descriptive, retro prospective étendue sur une période de huit mois, notamment de juin 2018 à aout 2018. C'est ainsi qu'on a récence 30 patients.

L'âge moyen de nos patients était de 40 ans avec une prédominance de la tranche d'âge de [20-39] soit 53,3%.

Les mariés représentaient respectivement 56,7%.

Du fait que notre site de prise en charge se situait à Bamako, nos patients résidaient majoritairement à Bamako les patients résidant à Yirimadjo, Magnambougou étaient les plus nombreux avec 10.0% des cas.

Les patients présentant une interaction de faible potentielle étaient les plus représentatifs avec un pourcentage de 66.7%, a cella suit les ceux représentant une interaction potentielle avec un pourcentage de 63.3%.

On a aussi trouvé parmi nos patient une interaction à ne pas Co prescrire soit 3.3%.

Certain de nos patient ont présenté à la fois une interaction de faible potentielle et potentielle soit 40%, et d'autre des interactions de faible potentielle, potentielle et à ne pas Co prescrire soit 3.3%.

Mots clés :

- Interaction
- ARV
- Autre médicament
- VIH

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de cette 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 leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.
En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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

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

JE LE JURE !