

Ministère de l'Education Nationale

République du MALI

Un Peuple- Un But- Une Foi



UNIVERSITE DES SCIENCES DES  
TECHNIQUES ET DES TECHNOLOGIES  
DE BAMAKO



*FACULTE DE PHARMACIE*

**FAPH**



Année Universitaire 2017 – 2018

N° ..... /P

**THESE**

**ETUDE DU TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL**  
**DE LA DEUXIEME ET TROISIEME LIGNES AU**  
**CESAC DE BAMAKO**

Présentée et soutenue publiquement le 13/12/2018  
Devant le jury de la Faculté de Pharmacie

Par :

*M. AG ABOU MohamedEhya*

Pour l'obtention du Grade de Docteur en Pharmacie

(DIPLOME D'ETAT)

**Jury**

Président : Pr Saïbou MAIGA

MOHAN Membre : Dr Daouda TRAORE

Co-directeur : Dr Oumar DOGONI

Directeur : Pr Sounkalo DAO

**PHARMACIE**  
**ANNEE UNIVERSITAIRE 2017-2018**

**ADMINISTRATION**

**Doyen : Boubacar TRAORE, Professeur**

**Vice-doyen : Ababacar MAÏGA, Professeur**

**Secrétaire principal : Seydou COULIBALY, Administrateur Civil**

**Agent comptable : Famalé DIONSAN, Inspecteur des Finances.**

**PROFESSEURS HONORAIRES**

<b>N°</b>	<b>PRENOMS</b>	<b>NOM</b>	<b>SPECIALITE</b>
1	Boubacar Sidiki	CISSE	Toxicologie
2	Mahamadou	CISSE	Biologie
3	Daouda	DIALLO	Chimie Générale et Minérale
4	Souleymane	DIALLO	Bactériologie - Virologie
5	Kaourou	DOUCOURE	Physiologie
6	Boukassoum	HAÏDARA	Législation
7	Moussa	HARAMA	Chimie Organique (décédé)
8	Gaoussou	KANOUTE	Chimie analytique
9	Alou A.	KEÏTA	Galénique
10	Mamadou	KONE	Physiologie
11	Mamadou	KOUMARE	Pharmacognosie
12	Brehima	KOUMARE	Bactériologie/Virologie
13	Abdourahamane S.	MAÏGA	Parasitologie
14	Elimane	MARIKO	Pharmacologie

**DER : SCIENCES BIOLOGIQUES ET MEDICALES**

**1. PROFESSEURS/DIRECTEUR DE RECHERCHE**

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Mounirou	BABY	Hématologie
2	Bakary Mamadou	CISSE	Biochimie
3	Abdoulaye	DABO	Biologie/Parasitologie
4	Mahamadou	DIAKITE	Immunologie-Génétique
5	Alassane	DICKO	Santé Publique
6	Amagana	DOLO	Parasitologie-Mycologie
7	Akory Ag	IKNANE	Santé Publique/Nutrition
8	Ousmane	KOITA	Biologie-Moléculaire
9	Boubacar	TRAORE	Parasitologie-Mycologie

## 2. MAITRES DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Flabou	BOUGOUDOGO	Bactériologie-Virologie
2	Abdoulaye	DJIMDE	Parasitologie-Mycologie
3	Bourèma	KOURIBA	Immunologie <b>Chef de DER</b>
4	Ousmane	TOURE	Santé Publiq/Santé environnement

## 3. MAITRES ASSISTANTS/CHARGE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
----	---------	-----	------------

**ETUDE DU TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL DE LA DEUXIEME ET TROISIEME LIGNES AU CESAC DE BAMAKO.**

1	Mohamed	AG BARAIKA	Bactériologie-virologie
2	Charles	ARAMA	Immunologie
3	Boubacar Tiétiè	BISSAN	Biologie clinique
4	Djibril Mamadou	COULIBALY	Biochimie clinique
5	Seydou Sassou	COULIBALY	Biochimie Clinique
6	Souleymane	DAMA	Parasitologie Entomologie méd.
7	Djénéba Koumba	DABITAO	Biologie moléculaire
8	Laurent	DEMBELE	Biotechnologie Microbienne
9	Klétigui Casimir	DEMBELE	Biochimie Clinique
10	Seydina S. A.	DIAKITE	Immunologie
11	Yaya	GOÏTA	Biochimie Clinique
12	Aldjouma	GUINDO	Hématologie
13	Ibrahima	GUINDO	Bactériologie virologie
14	Kassoum	KAYENTAO	Santé publique/ Biostatistiques
15	Aminatou	KONE	Biologie moléculaire
16	Birama Apho	LY	Santé publique
17	Dinkorma	OUOLOGUEM	Biologie Cellulaire
18	Issaka	SAGARA	Santé publique/ Biostatistiques
19	Samba Adama	SANGARE	Bactériologie
20	Fanta	SANGHO	Santé Publique/Santé communautaire
19	Mahamadou Soumana	SISSOKO	Santé publique/ Biostatistiques

#### 4. ASSISTANTS/ATTACHE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Djénéba	COULIBALY	Nutrition/Diététique
2	Issa	DIARRA	Immunologie
3	Mamadou Lamine	DIARRA	Botanique-Biologie végétale
4	Fatou	DIAWARA	Epidémiologie
5	Merepen dit Agnès	GUINDO	Immunologie
6	Oumar	GUINDO	Epidémiologie
7	Falaye	KEÏTA	Santé publique/Santé <b>Environnement</b>
8	N'Deye Lallah Nina	KOITE	Nutrition
9	Yacouba	MAÏGA	Bio statistique
10	Amadou Birama	NIANGALY	Parasitologie-Mycologie
11	Oumar	SANGHO	Epidémiologie
12	Djakaridia	TRAORE	Hématologie

### **DER : SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

#### 1. PROFESSEURS/DIRECTEUR DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Drissa	DIALLO	Pharmacognosie
2	Saïbou	MAÏGA	Législation
3	Rokia	SANOGO	Pharmacognosie <b>Chef de DER</b>

#### 2. MAITRES DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
----	---------	-----	------------

-	Néant	-	-
---	-------	---	---

### 3. MAITRES ASSISTANTS/CHARGE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Loséni	BENGALY	Pharmacie hospitalière
2	Bakary Moussa	CISSE	Galénique
3	Yaya	COULIBALY	Législation
4	Issa	COULIBALY	Gestion
5	Balla Fatogoma	COULIBALY	Pharmacie hospitalière
6	Hamma Boubacar	MAÏGA	Galénique
7	Moussa	SANOGO	Gestion
8	Adiaratou	TOGOLA	Pharmacognosie

### 4. ASSISTANTS/ATTACHE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Seydou Lahaye	COULIBALY	Gestion pharmaceutique
2	Antoine	DARA	Sciences pharmaceutiques
3	Daouda Lassine	DEMBELE	Pharmacognosie
4	Adama	DENOU	Pharmacognosie
5	Sékou	DOUMBIA	Pharmacognosie
6	Mahamane	HAÏDARA	Pharmacognosie
7	Assitan	KALOGA	Législation
8	Ahmed	MAÏGA	Législation
9	Aïchata Ben Adam	MARIKO	Galénique
10	Aboubacar	SANGHO	Législation

11	Bourama	TRAORE	Législation
12	Karim	TRAORE	Sciences pharmaceutiques
13	Sylvestre	TRAORE	Gestion pharmaceutique
14	Aminata Tiéba	TRAORE	Pharmacie hospitalière
15	Mohamed dit Sarmoye	TRAORE	Pharmacie hospitalière

**DER : SCIENCES DU MEDICAMENT**

**1. PROFESSEURS/DIRECTEUR DE RECHERCHE**

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Ousmane	DOUMBIA	Pharmacie Chimique
2	Benoît Yaranga	KOUMARE	Chimie Analytique
3	Ababacar I.	MAÏGA	Toxicologie

**2. MAITRES DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE**

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Sékou	BAH	Pharmacologie <b>Chef de DER</b>

**3. MAITRES ASSISTANTS/CHARGE DE RECHERCHE**

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Dominique Patomo	ARAMA	Pharmacie chimique
2	Mody	CISSE	Chimie thérapeutique
3	Ousmane	DEMBELE	Chimie thérapeutique
4	Tidiane	DIALLO	Toxicologie
5	Hamadoun Abba	TOURE	Bromatologie

#### 4. ASSISTANTS/ATTACHE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Mahamadou	BALLO	Pharmacologie
2	Dalaye Bernadette	COULIBALY	Chimie analytique
3	Blaise	DACKOUO	Chimie Analytique
4	Fatoumata	DAOU	Pharmacologie
5	Abdourahamane	DIARA	Toxicologie
6	Aiguerou dit Abdoulaye	GUINDO	Pharmacologie
7	Madani	MARIKO	Chimie Analytique
8	Mohamed El Béchir	NACO	Chimie analytique
9	Mahamadou	TANDIA	Chimie Analytique
10	Dougoutigui	TANGARA	Chimie analytique

#### **DER : SCIENCES FONDAMENTALES**

##### 1. PROFESSEURS/DIRECTEUR DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Mouctar	DIALLO	Biologie/ <b>Chef de DER</b>
2	Cheick F.	TRAORE	Biologie/Entomologie
3	Mahamadou	TRAORE	Génétique

##### 2. MAITRES DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
----	---------	-----	------------



1	Lassana	DOUMBIA	Chimie appliquée
---	---------	---------	------------------

### 3. MAITRES ASSISTANTS/CHARGE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
2	Abdoulaye	KANTE	Anatomie
2	Boureima	KELLY	Physiologie médicale

### 4. ASSISTANTS/ATTACHE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Seydou Simbo	DIAKITE	Chimie organique
2	Modibo	DIALLO	Génétique
3	Moussa	KONE	Chimie Organique
4	Massiriba	KONE	Biologie Entomologie

### CHARGES DE COURS (VACATAIRES)

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Cheick Oumar	BAGAYOKO	Informatique
2	Babou	BAH	Anatomie
3	Adourahamane	COULIBALY	Anthropologie médicale
4	Souleymane	COULIBALY	Psychologie
5	Bouba	DIARRA	Bactériologie

6	Modibo	DIARRA	Nutrition
7	Moussa I	DIARRA	Biophysique
8	Babacar	DIOP	Chimie
9	Atimé	DJIMDE	Bromatologie
10	Yaya	KANE	Galénique
11	Boubacar	KANTE	Galénique
12	Aboubakary	MAÏGA	Chimie organique
13	Massambou	SACKO	SCMP/SIM
14	Modibo	SANGARE	Anglais
15	Sidi Boula	SISSOKO	Histologie-embryologie
16	Mme Fatoumata	SOKONA	Hygiène du milieu
17	Fana	TANGARA	Maths
18	Abdel Kader	TRAORE	Pathologies médicales
19	Boubacar	ZIBEÏROU	Physique

## **DEDICACES**

## A **ALLAH LE TOUT PUISSANT**

Etre suprême, éternel, transcendant, créateur incréé de tout, possesseur de tout, souverain en tout, de qui tout provient et vers qui tout retourne. Dieu est la cause première et la cause finale de tout. Merci de m'avoir guidé, en m'accordant la force, le courage et la sante durant toutes ces longues et pénibles études afin de mener à bien ce travail.

A mon père : **Abou AG MOHAMED,**

Vous êtes un père exemplaire. Vous nous avez entourés de vos qualités exceptionnelles. Nous vous serons éternellement reconnaissants pour la vie et tout ce que vous avez appris: le courage, l'honneur, la dignité et le travail.

A ma mère : **Fatimetou walet HAMATI**

Vous êtes une mère exceptionnelle pour nous tous, vous avez joué pleinement le rôle de mère et de bon guide en assumant votre responsabilité de mère de famille. Pour moi, vous resterez un exemple de femme modèle, je suis fier d'être votre enfant. Que tous vos vœux soient exhaussés et que Dieu vous donne longue vie pour admirer le fruit de ton effort.

A mes frères et sœur : **Aboubacrine, Mohamed et Mariama**

L'union, la solidarité et l'amour sont la plus grande richesse de la famille. Vous avez tous été d'un soutien inestimable tout au cours de mes longues années d'études. L'occasion m'est offerte pour vous rappeler que les liens de sang sont sacrés. Je vous prie d'accepter ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

A mon oncle **Pr Elmehdi AG HAMATI**

Homme d'immense générosité, et un chef de famille exemplaire. Tu as été pour moi un père, cher oncle, cette thèse est le fruit de tes efforts et c'est l'occasion pour moi de te rappeler mon affection

pour ta famille et toute ma reconnaissance. Puisse ALLAH vous accorder une longue vie !

### **REMERCIEMENTS**

Mes sincères remerciements vont :

#### **A mes oncles, et à toutes mes Tantes**

Vous n'avez ménagé aucun effort pour voir l'aboutissement du travail de votre neveu, vous avez toujours été à mes côtés. Que Dieu vous récompense pour tout ce que vous avez fait pour moi et renforce nos liens familiaux.

#### **A tous mes cousins, cousines**

Vous m'avez accompagné tout au long de ce travail. Ces mots sont insuffisants pour vous remercier, vos encouragements, vos conseils n'ont jamais manqué.

#### **A mes amis(e) :**

Je vous remercie pour la collaboration franche. Que notre amitié soit sincère avec un avenir meilleur.

#### **Au corps professoral de la FMPOS**

Pour la qualité de l'enseignement que vous m'avez offert.

A tout le personnel du CESAC

A tous ceux qui m'ont souris, encouragé, partagé mes peines... ou qui ont de près ou de loin contribué à la réalisation de ce travail...

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

### **Professeur Saïbou MAIGA**

- **Professeur titulaire en Législation à la Faculté de Pharmacie(FAPH).**
- **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(FAPH)et de la faculté de médecine et d'odontostomatologie(FMOS).**
- **Chevalier de l'ordre du mérite de la santé du Mali.**

Cher maître ;

- ☞ Vous nous faites un grand honneur en acceptant de présider ce jury malgré vos multiples occupations.
- ☞ Vos qualités humaines, vos connaissances scientifiques, intellectuelles et votre disponibilité font de vous un formateur apprécié de tous.
- ☞ Veuillez accepter cher maître, nos remerciements et trouver ici l'expression de toute notre reconnaissance.

## **A notre maître et juge**

### **Docteur Daouda TRAORE**

- **Médecin généraliste au CESAC de Bamako**
- **DIU sur la prise en charge globale du VIH/SIDA et les autres IST à l'université de Ouagadougou**
- **Participation à des conférences internationales sur le VIH (ICASA, ARRAVIH)**

Cher maître ;

- ☞ Nous vous remercions d'avoir accepté de participer à notre jury de thèse.
- ☞ Nous sommes très honorés que vous ayez accepté de lire ce travail afin de l'améliorer.

Veillez accepter, cher Maître nos sincères remerciements.

**A notre Maître et co-directeur de thèse,**

**Dr DOGONI Oumar**

- **Président de l'Association de recherche, communication, d'accompagnement à domicile des PVVIH (ARCAD-SIDA)**
- **Secrétaire général de l'Ordre régional des Pharmaciens de Koulikoro**
- **Fût Responsable de l'unité pharmacie-laboratoire du CESAC Bamako**
- **Consultant national sur le plan GAS (gestion achat des stocks),**
- **DIU en IST et VIH dans les pays à ressources limitées de l'université de médecine et d'épidémiologie appliqué(IMEA) de la faculté de médecine de l'université paris 7.**

Cher Maître ;

- ☞ Vous qui nous avez patiemment guidé tout au long de ce travail a vous cher maitre nos sincères remerciements.
- ☞ Sachez que votre sympathie, votre disponibilité inconditionnelle et votre courtoisie nous ont été favorable pour mener à bien ce travail.
- ☞ Recevez par ce travail l'expression de notre admiration et de notre profonde gratitude.
- ☞ Que Dieu vous enrichisse.

A notre Maître et Directeur de thèse

**Professeur Sounkalo DAO**

- **Professeur titulaire de Maladies infectieuses à la FMOS**
- **Chef de DER en médecine à la FMOS**
- **Responsable de l'enseignement des Maladies Infectieuses à la FMOS**
- **Investigateur clinique au Centre de Recherche et de Formation sur le VIH et la Tuberculose : SEREFO/FMOS/NIAD**
- **Président de la Société Malienne de Pathologie Infectieuse et Tropicale (SOMAPIT)**
- **Membre de la Société Africaine de Pathologie Infectieuse (SAPI)**
- **Membre de la Société Française de Pathologie Infectieuse et Tropicale (SFPIT).**

Cher Maître ;

- ☞ Nous vous remercions pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de diriger ce travail malgré vos multiples occupations.
- ☞ L'opportunité nous est ainsi donnée pour vous faire part de l'estime et de l'admiration que nous portons à votre égard.
- ☞ Vos qualités d'homme de science éclairé, de praticien infatigable, de pédagogue averti font de vous un enseignant apprécié de tous.
- ☞ Soyez rassurer cher maître de notre sincère reconnaissance et de notre profond respect.

## **ABREVIATIONS**

**3TC** : Lamivudine

**ABC** : Abacavir

**ADN** : Acide Désoxyribonucléique

**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché

**ALAT** : Alanine Aminotransférase (transaminase)

**ARCAD-SIDA** : Association de recherche, communication, d'accompagnement à domicile des PVVIH

**ARN** : Acide Ribonucléique

**ARV** : Antirétroviraux

**AZT** : Zidovudine

**CCR5** : récepteur de la beta chemokine

**CD4** : Lymphocytes T CD4

**CDC** : Center Disease Control

**CESAC** : Centre d'écoute, de soins, d'animation, et de conseils

**CHU** : Centre Hospitalier Universitaire

**CSLS** : Cellule du comité sectoriel de lutte contre le Sida

**CV** : Charge Virale

**CXCR4** : récepteur d'alpha chemokine

**CYP450** : cytochrome p450

**D4T** : Stavudine

**DDC** : Zalcitabine

**DDI** : Didanosine

**ELISA**: Enzyme Linked Immuno-Sorbent Assay

**FMPOS** : Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie



**FTC** : Emtricitabine

**IDV** : Indinavir

**INNRT** : Inhibiteur non nucléosidique de la reverse transcriptase

**INRT** : Inhibiteur nucléosidique de la reverse transcriptase

**IP** : Inhibiteur de la protéase

**LPV/r** : Lopinavir/ritonavir

**M1** : Suivi à un mois

**M3** : Suivi à trois mois :

**M6** : Suivi à six mois :

**NVP** : Névirapine

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**ONU** : Organisation des Nations Unies

**ONUSIDA** : Programme commun des Nations Unies pour le Sida

**PCR** : Polymerase Chain Reaction

**PEC** : Prise En Charge

**PPM** : Pharmacie Populaire du Mali

**PTME** : Prévention de la transmission mère-enfant

**PV/VIH** : Personne Vivant avec le Virus de l'Immunodéficience Humaine

**RTV** : Ritonavir

**SIDA** : Syndrome d'Immunodéficience Acquise

**SQV** : Saquinavir

**TARV** : Traitement Antiretrovirale

**TDF** : Ténofovir disoproxil fumarate : 1<sup>ère</sup> génération

**USA** : United States of America

**USAC** : Unité de Soins, d'Animation et de Conseils

**VIH** : Virus de l'Immunodéficience Humaine

## **SOMMAIRE**

I-	Introduction-----	09
II-	Objectifs-----	11
III-	Généralités-----	12
IV-	Méthodologie-----	64
V-	Résultats-----	71
VI-	Commentaire et discussion-----	81
VII-	Conclusion et recommandations-----	85
VIII-	Références bibliographiques-----	88

ANNEXES.

## **LISTE DES TABLEAUX**

- Tableau I : Toxicité des antirétroviraux de première ligne et substitutions recommandées.
- Tableau II : 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.
- Tableau III : Les alternatives de troisième ligne possibles en fonction des schémas utilisés en deuxième ligne et en cas de contre-indication ou de toxicité de l'une des molécules du schéma préférentiel.
- Tableau IV : Diagramme de Gant.
- Tableau V : Répartition des patients selon les tranches d'âge.
- Tableau VI : Répartition selon le sexe.
- Tableau VII : Répartition des patients selon le type de VIH.
- Tableau VIII : Répartition des patients selon le taux de CD4 à l'inclusion.
- Tableau IX : Répartition des patients selon la charge virale à l'inclusion.
- Tableau X : Répartition des patients selon le respect des horaires des prises sur le nouveau schéma.
- Tableau XI : Répartition des patients selon la période de suivi avant échec de la 1<sup>ère</sup> ligne.
- Tableau XII : Répartition des patients selon les schémas thérapeutique à l'initiation.
- Tableau XIII : Répartition des patients selon le schéma après échec thérapeutique de 1<sup>ère</sup> ligne.

- Tableau XIV : Répartition des patients selon l'évaluation de l'observance sur le nouveau schéma.
- Tableau XV : Répartition des patients selon la rupture du médicament sur le nouveau schéma.
- Tableau XVI : Répartition des patients selon l'oubli des prises sur le nouveau schéma.
- Tableau XVII : Répartition des patients selon le type d'échec avant passage sur la 2<sup>ème</sup> ligne.
- Tableau XVIII : Répartition des patients selon les tranches d'Age.
- Tableau XIX : Répartition des patients selon le sexe.
- Tableau XX : Répartition des patients selon le taux de CD avant passage sur la 2<sup>ème</sup> ligne.
- Tableau XXI : Répartition des patients selon la charge virale au moment de l'échec de la 2<sup>ème</sup> ligne.
- Tableau XXII : Répartition des patients selon la période de suivi entre 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> ligne.
- Tableau XXIII : Répartition des patients selon le schéma thérapeutique après l'échec de 2<sup>ème</sup> ligne.
- Tableau XXIV : Répartition des patients selon le type de l'échec avant passage sur 3<sup>ème</sup> ligne.
- Tableau XXV : Répartition des patients selon l'évaluation de l'observance sur le nouveau schéma.
- Tableau XXVI : Répartition des patients selon le respect des horaires de prises sur le nouveau schéma.
- Tableau XXVII : Répartition des patients selon la rupture des médicaments sur le nouveau schéma.

Tableau XXVIII : Répartition des patients selon l'oubli des prises des médicaments sur le nouveau schéma.

### **Liste des figures**

Figure I :Schéma organisationnel du VIH.

Figure 2 : Cycle de multiplication du VIH.

## **I- INTRODUCTION**

Avant la découverte des antirétroviraux, on ne disposait d'aucun médicament actif contre le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) [4]. L'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) constitue pour le Mali comme pour la plupart des pays de l'Afrique subsaharienne une préoccupation majeure de santé publique. En 2016, on estimait 36,7 millions [30,8 millions - 42,9 millions] de personnes dans le monde vivaient avec le VIH [2]. En juin 2017, 20,9 millions de personnes avaient accès au traitement antirétroviral, nombre qui souligne l'incroyable progrès accompli dans l'élargissement de l'accès au traitement [1].

En 2016, le Mali avait 5900 (3800 - 8600) nouvelles infections à VIH et 6100 (4800 - 7500) décès liés au sida. Il y avait 110 000 (89 000 - 130 000) personnes vivant avec le VIH en 2016, parmi lesquelles 35% (25% - 44%) avaient accès au traitement antirétroviral. Parmi les femmes enceintes vivant avec le VIH, 35% (28% - 42%) avaient accès à un traitement ou à une prophylaxie pour prévenir la transmission du VIH à leurs enfants. Environ 1600 (1100 - 2300) enfants ont été nouvellement infectés par le VIH en raison de la transmission de la mère à l'enfant. Parmi les personnes vivant avec le VIH, environ 9% (7% - 11%) avaient supprimé les charges virales [2].

Au Mali Le traitement antirétroviral chez l'adulte et les adolescents est indiqué dès la découverte du statut VIH+ selon les recommandations de l'OMS et celles du protocole national de prise en charge des personnes vivant avec le VIH. Toutefois, la priorité sera accordée aux patients symptomatiques ayant un taux de CD4 inférieur ou égal à 500 cellules par millimètre cube [3]. Il ressort que 56 827 patients ont été initiés au traitement ARV depuis 2001 avec 34 974 patients suivis régulièrement dans les sites de traitement [3].

L'objectif du traitement antirétroviral est de rendre et maintenir durablement la charge virale (cv) indétectable afin de restaurer l'immunité, permettant d'augmenter l'espérance de vie et d'améliorer la qualité de vie des patients. Toutefois la résistance aux antirétroviraux a été reconnue comme l'une des causes majeures des échecs thérapeutiques [5].

En effet, depuis sa création jusqu'à nos jours le CESAC de Bamako est aussi confronté aux cas d'échecs thérapeutiques.

De ce fait, les déterminants des échecs thérapeutiques ainsi que les moyens pour diminuer le nombre des échecs sont mal connus. C'est pourquoi, il nous semble pertinent d'évaluer le suivi thérapeutique des patients sous deuxième et troisième lignes au CESAC de Bamako.

### **Hypothèse**

L'inobservance du traitement ARV, l'oubli des prises de médicaments, le changement des schémas thérapeutiques suite aux ruptures et/ou aux retards d'approvisionnement des médicaments au niveau du site de prise en charge des PVVIH ainsi que la résistance du virus aux ARV, détermineraient l'échec thérapeutique aux ARV chez les personnes vivant avec le VIH.



## **II- OBJECTIFS**

### **Objectif général**

- Evaluer le suivi thérapeutique des patients sous deuxième et troisième lignes au CESAC de Bamako.

### **Objectifs spécifiques**

1. Déterminer le temps moyen de survenu de l'échec de la première à la deuxième ligne et de la deuxième à la troisième ligne.
2. Déterminer les causes de passage des deuxièmes à la troisième ligne.
3. Identifier les nouveaux schémas thérapeutiques des patients après l'échec des premières et deuxièmes lignes.
4. Décrire ou caractériser l'observance d'un nouveau traitement ARV de la deuxième et troisième ligne chez les adultes infectés par le VIH SIDA au CESAC de Bamako.

### **III- GENERALITES**

#### **A) Rappels**

##### 1-Définition et historique du VIH/SIDA

- Définition

Le SIDA est une infection chronique causée par la destruction du système immunitaire par un virus à l'ARN appelé VIH [6].

- Historique

Le virus du SIDA a été découvert en 1983 à l'institut Pasteur de Paris, par l'équipe du Pr Luc MONTAGNIER [7]. L'origine virale de l'affection a été découverte en 1982 [8]. Le lien de causalité entre ce virus et le sida restait encore en effet à démontrer [9]. De 1983 à 1986, l'identification des deux variabilités génétiques du VIH (VIH1 et VIH2) [10]. La mise au point des tests de diagnostic sérologique chez des patients infectés a été fait en 1985 [11]. En 1996 : Développement de la trithérapie antirétroviral.

##### 2-Epidémiologie

On estime que 4 932 personnes contractaient le VIH tous les jours en 2016, ce qui correspond à 1,8 millions de nouvelles infections par le VIH dans le monde cette année-là. Le nombre de nouvelles infections a chuté de 16 % depuis 2010 [2].

D'après les estimations, 36,7 millions de personnes vivaient avec le VIH dans le monde en 2016[2].

En 2016, le Mali avait 5900 (3800 - 8600) nouvelles infections à VIH et 6100 (4800 - 7500) décès liés au sida. Il y avait 110 000 (89 000 - 130 000) personnes vivant avec le VIH en 2016, parmi lesquelles 35% (25% - 44%) avaient accès au traitement antirétroviral. Parmi les femmes enceintes vivant avec le VIH, 35% (28% - 42%) avaient accès à un traitement ou à une prophylaxie pour prévenir la transmission du VIH à leurs

enfants. Environ 1600 (1100 - 2300) enfants ont été nouvellement infectés par le VIH en raison de la transmission de la mère à l'enfant. Parmi les personnes vivant avec le VIH, environ 9% (7% - 11%) avaient supprimé les charges virales [2].

### 3-Classification et structure du VIH/SIDA

#### ▪ Classification

Il s'agit d'un virus à acide ribonucléique (ARN).

Il est classé dans le groupe VI des virus, famille des Retroviridae, sous-famille des Orthoretrovirinae et genre Lentivirus [12]. Ils ont été identifiés dans de nombreuses espèces de mammifères, ce sont des virus enveloppés, à ARN qui possèdent une reverse-transcriptase. Cette enzyme spécifique permet de transformer l'ARN viral en ADN double brin (provirus) [13].

#### ✓ Les Lentivirinae (Lentivirus)

Ce sont des virus cytopathogènes [14].

Le VIH, 2 types sont identifiés : [12]

- le type 1 découvert en 1983 est classé en trois groupes : M (subdivisé en dix sous-types de A à J), N et O ;
- le type 2 découvert en 1986.

#### ▪ Structure du VIH/SIDA[14]

La structure du VIH comporte :

- Une enveloppe virale constituée d'une double couche lipidique et de deux sortes de glycoprotéines :

La gp120 qui se fixe au récepteur cellulaire ;

La gp41 liée à la gp120, est responsable de la fusion de l'enveloppe avec la membrane cellulaire.

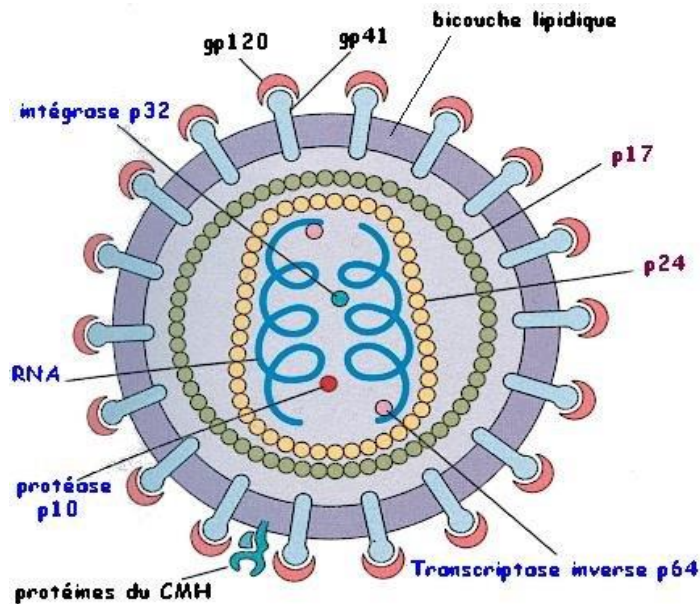


Figure I :Schéma organisationnel du VIH [14].

#### 4- Cycle de réplication du VIH[5]

La réplication du virus se déroule en plusieurs étapes :

Etape A: La fixation ou attachement à une cellule

Cette étape repose sur une reconnaissance entre les protéines de la surface virale gp120 et les récepteurs CD4 de la cellule cible.

Etape B:La fusion, la pénétration et la décapsidation

C'est la seconde étape de l'infection intervenant juste après l'union de gp120 avec le co-récepteur. Cette union libère la protéine gp41 qui se fixe sur la membrane cytoplasmique.

Etape C: comporte plusieurs phases

La transcription inverse

Cette étape est spécifique aux rétrovirus. Cette transcription est réalisée par l'enzyme de transcriptase inverse (TI ou RT en anglais pour reverse transcriptase).

L'intégration

L'ADN bicaténaire pénètre dans le noyau cellulaire et s'intègre dans le génome de la cellule cible sous l'effet de l'enzyme intégrase.

Etape D:La formation d'un ARN messager

Les deux brins d'ADN de la cellule « s'écartent » localement sous l'effet de l'ARN polymérase. Des bases azotées libres du noyau viennent prendre la complémentarité de la séquence et se polymérisent en une chaîne monobrin : l'ARNm (messager).

L'épissage

L'ARNm ainsi obtenu est hétérogène. Cet ARNm doit subir une maturation pour pouvoir être lu par les ribosomes.

La traduction de l'ARN

Une fois sorti du noyau par l'un des pores nucléaires, l'ARNm est lu par les ribosomes du RER (réticulum endoplasmique rugueux).

Etape E Maturation

Elle a lieu dans l'appareil de Golgi : Les polypeptides ainsi formés ne sont pas encore opérationnels. Ils doivent subir une maturation dans l'appareil de Golgi.

Etape F:L'assemblage

Correspond à l'assemblage des poly protéines virales et de l'encapsidation de l'ARN virale. Les protéines de structure du virus (matrice, capsid et nucléocapsid) sont produites sous forme de polyprotéines.

### Le bourgeonnement

La capside sort de la cellule infectée en arrachant une partie de la membrane cellulaire (à laquelle ont été préalablement fixées les protéines virales de surface gp120 et gp41).

### La maturation des virus

Une protéase virale doit cliver les liens qui unissent les différentes protéines de structure (matrice, capside et nucléocapside) pour que les virions soient infectieux. Suite aux clivages, les virions sont prêts à infecter de nouvelles cellules.

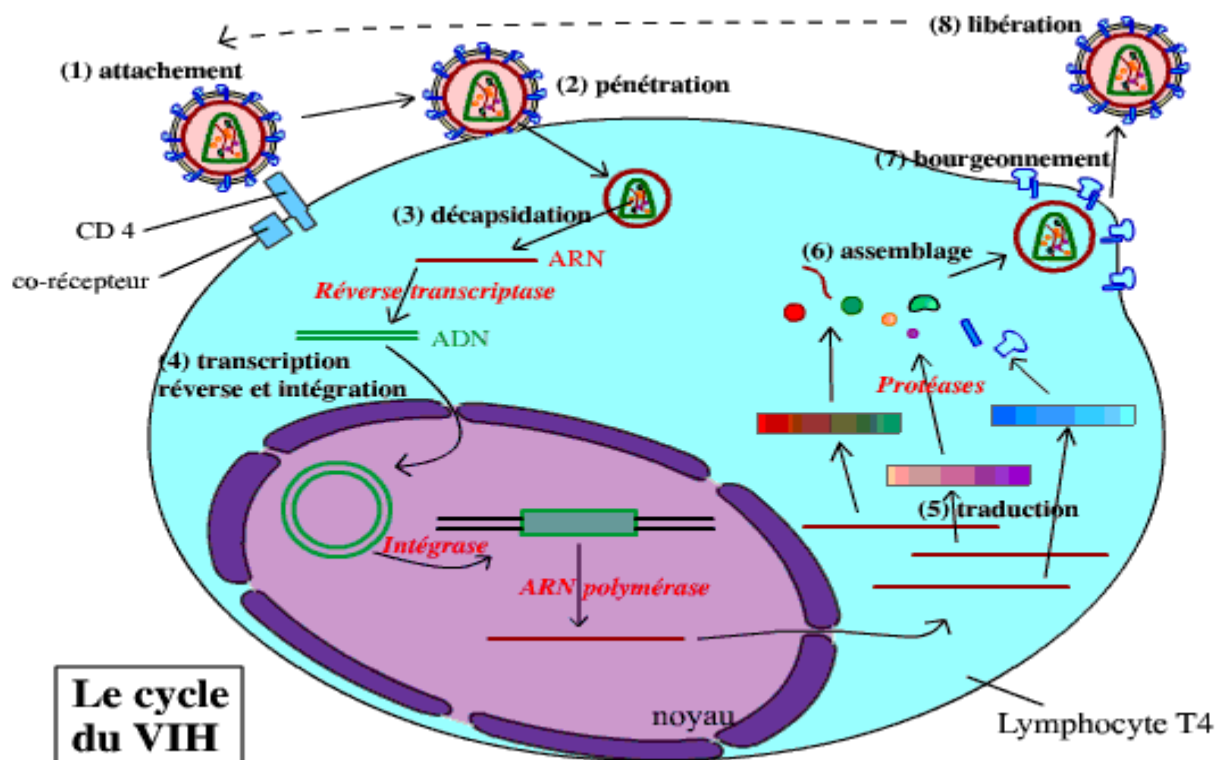


Figure 2 : Cycle de multiplication du VIH[17]

## 5-Transmission du VIH/SIDA

Par voie de conséquence, les trois modes de contaminations sont :

- les rapports sexuels non protégés, qu'ils soient hétérosexuels ou homosexuels représentent la part la plus importante de contamination de 90%
- le contact avec du matériel contaminé est de 4% et concerne :
  - ❖ les toxicomanes par injections
  - ❖ les transfusés
  - ❖ le personnel de santé
- la transmission mère-enfant durant la grossesse, pendant l'accouchement et lors de l'allaitement. C'est durant l'accouchement que les risques d'infections sont les plus élevés (65%) [16].

## 6-Diagnostic biologique du VIH/SIDA

Le diagnostic est l'élément le plus important pour la prise en charge du patient infecté. Il permet :

- De déterminer le moment idéal pour l'introduction d'un traitement antirétroviral.
- Prévenir la prévention contre certaines infections opportunistes.
- Et d'adapter un traitement antirétroviral etc.....

### ➤ Diagnostique indirect :

- ❖ Test de dépistage :

La détection des anticorps anti-VIH repose sur la détection et la visualisation d'une réaction antigène-anticorps entre les

anticorps sériques du sujet infectés et les antigènes viraux produits en laboratoire. Les méthodes de référence pour la visualisation de la réaction antigène anticorps sont actuellement les méthodes immuno-enzymatique de type ELISA.

❖ Tests sérologiques de confirmation :

Le Western blot :

La technique de référence est le western blot, où les protéines virales sont séparées par électrophorèse avant d'être transférées sur une membrane de nitrocellulose. Les anticorps dirigés contre chacune des protéines sont détectés sur ce support par une réaction immuno-enzymatique qui matérialise la protéine sous forme de bande colorée.

➤ Diagnostiques direct :

❖ Détection de l'antigène p24 :

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

❖ Amplification génique :

La PCR (Polymérase Chain Réaction) permet la détection de faibles quantités plasmatiques d'ADN du VIH. Il permet également de rechercher le VIH dans les différents tissus ou cellules et de quantifier la charge virale.

## **B- LES ANTIRETROVIRAUX**

### **1-Définition des antirétroviraux**

Les antirétroviraux constituent un groupe de médicaments anti-infectieux antiviraux actifs sur les virus du syndrome de



l'immunodéficience acquise (VIH1 et VIH2). Il s'agit de médicaments essentiellement virostatiques qui agissent par inhibition enzymatique [18].

## 2-Classification

Les ARV sont classés suivant leurs sites d'action et se divisent en **4** familles.

### **2-1-LES INHIBITEURS D'ENTREE :**

#### **2-1-1-Inhibiteurs de fusion**

L'enfuvirtide ou T20 (fuzeon) est un inhibiteur de la fusion entre le virus et la cellule CD4. C'est un produit administrable par voie injectable sous-cutanée, à la posologie de 90mg, 2 fois/j. Ce médicament injectable bien toléré sur le plan systémique, est habituellement auto-administrée par les patients. Il est en cours d'évaluation dans des stratégies d'intensification initiale pendant quelques mois soit chez des patients naïfs, soit chez des patients en multi-échec.

#### **2-1-2-Inhibiteurs de CCR5**

Une molécule de cette classe, le maraviroc (celsentri), a obtenu une AMM en Europe. Il s'agit d'une petite molécule antagoniste du corécepteur CCR5, agissant par un mécanisme allostérique non compétitif. Son utilisation est destinée aux patients porteurs d'un virus ayant un tropisme R5 et nécessite donc une identification du tropisme viral par un test spécifique phénotypique. Une monothérapie de 10 jours de maraviroc permet une diminution de la charge virale de  $1,84\log_{10}$  Cp/ml à la dose de 300mg, 2fois/j.

#### **2-1-3-INHIBITEURS DE L'INTEGRASE**

L'intégrase appartient à la famille des poly-nucléotidyl-transférase. Plusieurs inhibiteurs d'intégrase sont actuellement

en développement. L'un d'entre eux est commercialisé : le raltégravir (Isentress) utilisé à la dose de 400mg, 2fois/j.

## **2-2-LES INHIBITEURS DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE (TI)**

Ils agissent sur l'enzyme permettant la synthèse d'ADN pro viral à partir de L'ARN viral, étape précédant son intégration dans le génome de la cellule hôte.

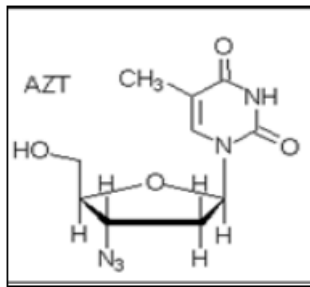
## **2-3- INHIBITEURS NUCLEOSIDIQUES DE LA TI (INTI)**

### **Mécanisme d'action**

En se liant sur la transcriptase inverse, ils entrent en compétition avec les nucléosides naturels conduisant à l'interruption de l'élongation de la chaîne d'ADN pro viral, l'ADN qui en résulte est incomplet et ne peut créer de nouveaux virus. Les différentes molécules sont :

- \* ZIDOVUDINE (AZT ZDV)
- \* LAMIVUDINE (3TC)
- \* COMBIVIR (AZT 300mg +3TC 150mg) en une molécule fixe
- \* ABACAVIR (ABC)
- \* TRIZIVIR (AZT 300mg + 3TC 150mg + ABC 300mg) en une molécule fixe
- \*EMTRICITABINE (FTC)

a- ZIDOVUDINE (AZT, ADV)



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

Traitement préventif de la transmission materno-fœtale du VIH. Elle est indiquée aussi en prophylaxie après exposition.

Posologie

Chez l'adulte : elle est habituellement de 600mg /jour en 2 prises (300mg toutes les 12 heures).

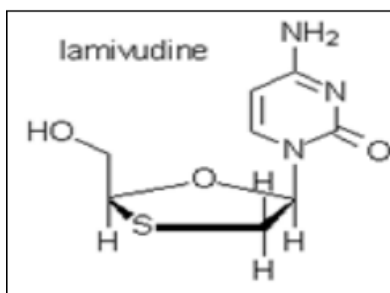
Chez l'enfant: la posologie initiale est de 180 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle toutes les 12 heures.

Femmes enceintes :(après 14 semaines de grossesse) 600mg/jour en 2 prises.

Au début du travail ,2mg/kg IVD en bolus 30 minutes, puis 1mg/kg/h jusqu'au Clampage du cordon ombilical.

Nouveau Née :2 mg / kg toutes les 6 heures à débiter dans les 72 heures pendant 2 à 4 semaines.

b- LAMIVUDINE (3TC)

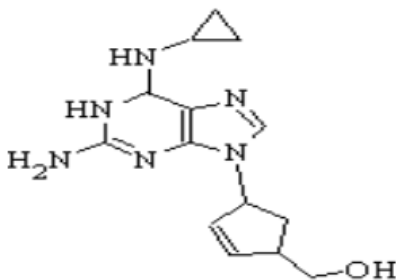


## Posologie

Chez l'adulte et l'enfant de plus de 30kg : un comprimé de 150mg deux fois/j (toutes les 12 heures).

Chez l'enfant de 3 mois à 12 an : 4 mg/kg deux fois /jour sans dépasser la posologie de 300mg/j.

## c-ABACAVIR (ABC)



Indication : en association à d'autres antirétroviraux chez l'adulte et enfant infectés par le VIH/SIDA. Son bénéfice a été montré en association à AZT+3TC chez des patients naïfs.

Posologie : Adulte : 300mg 2fois/j (une prise/12h).

## d-TENOFOVIR (TDF)

Indication : En association avec d'autres antirétroviraux chez l'adulte infecté par le VIH et dans la prophylaxie post-exposition. Prévention de la transmission mère-enfant. Il est également actif sur le virus de l'hépatite B.

Posologie : Au cours d'un repas, doit être adapté selon le niveau de la clairance rénale.

>50ml/min => 1cp × 1 fois/24h

30-49ml/min => 1cp × 1 fois/48h

10-29ml/min => 1cp × 1 fois/72 à 96h

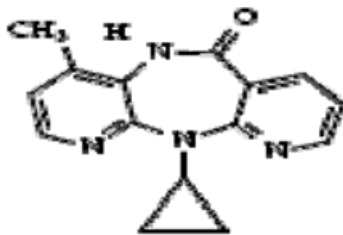
Sous dialyse => 1cp après 12h de dialyse

## 2-4- INHIBITEURS NON NUCLEOSIDIQUES DE LA TRANSCRIPTAGE INVERSE (INNTI)

### Mécanisme d'action

Ils sont inactifs sur le VIH2.A la différence des analogues nucléosidique, les INNTI inhibent la reverse transcriptase de façon non compétitive, en se fixant directement sur le site catalytique de l'enzyme. Les différentes molécules utilisées au MALI sont :

#### a-NEVIRAPINE(NVP)



### Posologie

-Chez l'adulte : La dose est 200mg/jour ou 20 ml de suspension buvable les 15 premiers jours de traitement (cette phase initiale de traitement permet de diminuer l'incidence des éruptions cutanées) puis 200mg ou 20 ml deux fois par jour.

Chez l'enfant :

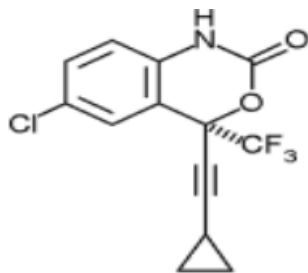
- Inférieur à 8 ans la posologie est 4mg/kg une fois/jour pendant 15 jours, puis 7mg/kg deux fois/jour,
- Supérieur à 8 ans la posologie est 4mg/kg une fois/ jour pendant 15 jours puis 14mg/kg deux fois/jour.

### Doses prophylactiques dans la PTME

-Chez la mère : l'administration d'une dose unique par voie orale d'un comprimé à 200mg ou de 20ml de suspension buvable durant la phase de travail précédent l'accouchement.

-Chez le nouveau-né :l'administration d'une dose unique par voie orale de 2mg/kg ou 0,2ml/kg sous forme de suspension buvable dans les 72 heures suivant la naissance.

### b-EFAVIRENZ(EFV)



Indication : En association à d'autres antirétroviraux, infection par le VIH1 chez l'adulte et nourrisson dès la naissance.

Posologie recommandée: adulte : 600mg /j en une prise au coucher.

< 5kg => 3,5ml/soir

10-13,9kg => 7ml/soir

25-29,9kg => 15ml/soir

14-16,9kg => 12ml/soir

30-34,9kg => 17ml/soir

17-19,9kg => 13ml/soir

35-40kg => 17ml/soir

20-24,9kg => 15ml/soir

>40 kg, 600mg/jour

### 2-5-INHIBITEURS DE LA PROTEASE :

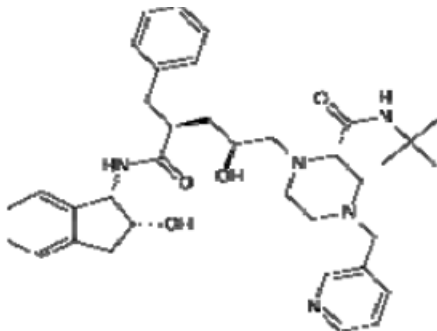
Mécanisme d'action des IP :

Les IP du VIH agissent au niveau du processus d'assemblage des protéines virales nouvellement synthétisées en utilisant l'action d'une enzyme clé qui est la protéase.

Les différentes molécules :

- \* INDINAVIR (IDV)
- \* RITONAVIR (RTV)
- \* LOPINAVIR/RITONAVIR (LPV/r)
- \* ATAZANAVIR/RITONAVIR (ATV/r)
- \* DARUNAVIR (DRV)
- \* NELFINAVIR (NFV)
- \* SAQUINAVIR (SQV)
- \* FOSAMPRENAVIR (FPV)
- \* TIPRANAVIR (TPV)

a-INDINAVIR :



Indication : En association avec les analogues nucléosidiques, infection par le VIH chez l'adulte et enfant de plus de 3ans.

Utilisé également dans la prophylaxie post-exposition.

Posologie

- En association avec le RTV, ce qui permet 2 prises de 400mg/j. maintenir les recommandations d'hydratation et surveiller la fonction rénale.

b- LOPINAVIR/RITONAVIR (LPV/R)

Indication : En association à d'autres antirétroviraux, infection par le VIH chez adulte et adolescent.

Posologie : 2Cp à 200/50mg × 2fois/J, au cours ou en dehors d'un repas,

Ou (5mL de sol buvable) × 2fois/j.

c- ATAZANAVIR/RITONAVIR (ATV/r) :

Indication : infection à VIH-1 de l'adulte.

Posologie : 1 comprimé (400mg) x 1 fois par jour, avec de la nourriture.

d- DARUNAVIR (DRV)

Indication : infection à VIH-1 de l'adulte.

Posologie : 1 comprimé (400mg) x 2 fois par jour, pris avec 100 mg de ritonavir au cours d'un repas.

## **C-TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL**

### 1- Intérêt

Le traitement antirétroviral a pour but de réduire la charge virale plasmatique au niveau le plus bas possible, afin de la rendre<<indétectable>> par les tests de mesure les plus sensibles, le plus longtemps possible ainsi que de permettre d'augmenter de taux de CD4 du patient traité [20]. Par ailleurs en cas de contact accidentel potentiellement infectant avec le VIH, le traitement antirétroviral permet de diminuer le risque de contamination [21].

### 2-Historique [19]

La zidovudine premier antirétroviral qui a été mis sur le marché, c'est une molécule connue depuis 1964 (étudiée pour ses propriétés anticancéreuses).Son activité contre le VIH a été



démontrée au National Cancer Institute (USA) puis son développement clinique subventionné conduit dans un temps record à une autorisation de mise sur le marché en 1987. En 1996 une autre famille d'antirétroviraux fut disponible, les inhibiteurs de la protéase qui feront naître de nouveaux espoirs, par la trithérapie [19].

### 3-Protocole national de traitement antirétroviral [3]

#### SCHÉMAS DE PREMIÈRE LIGNE POUR LE VIH1 CHEZ L'ADULTE

Ils associent deux inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI) et un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) de façon préférentielle. Le régime préférentiel en première intention est le suivant : Tenofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV)

400

Tableau I : Toxicité des antirétroviraux de première ligne et substitutions recommandées [3].

<b>ARV 1ère ligne</b>	<b>TOXICITE LA PLUS FREQUENTE</b>	<b>CHANGEMENT</b>
<b>AZT</b>	Anémie sévère ou neutropénie < 500/mm <sup>3</sup>	<b>TDF</b>
	Intolérance gastro-intestinale sévère	
	Acidose lactique	
<b>TDF</b>	Toxicité rénale	<b>AZT</b>
<b>EFV</b>	Toxicité du système nerveux	<b>NVP ou TDF</b>

	central persistante et sévère	
<b>NVP</b>	Hépatite	<b>EFV ou TDF</b>
	Réaction d'hypersensibilité	<b>TDF</b>
	Rash sévère ou mettant la vie en danger (syndrome de Stevens-Johnson et Lyell)	

SCHEMA DE PREMIERE LIGNE POUR LE VIH-2 OU CO-INFECTION VIH-1+VIH-2 OU VIH-1 DU GROUPE O

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) + Atazanavir/Ritonavir (ATV/r)

Zidovudine (AZT) + Lamivudine (3TC) + Abacavir (ABC)

Tenofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) + Atazanavir/Ritonavir (ATV/r)

TRAITEMENT DE DEUXIEME LIGNE

Il est indiqué chez un patient en échec thérapeutique documenté. Chez un patient en échec thérapeutique, il est recommandé de renforcer l'observance avant d'envisager tout changement de ligne thérapeutique.

Gestion de l'échec de 1ère ligne chez l'adulte :

Si la CV plasmatique est  $\geq 1000$  copies/ml,

- vérifier et renforcer l'observance ;

- contrôler la CV trois mois plus tard.

Si la charge virale revient inférieure à 1000 copies/ml, maintenir le traitement de 1ère ligne.

Si la charge virale reste supérieure à 1000 copies/ml, modifier le traitement dès que possible et passer en 2ème ligne.

Schémas proposés :

2 inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques + 1 inhibiteur de protéase boosté.

Les IP préférentiels sont : Lopinavir/ritonavir (LPV/r), Atazanavir/ritonavir (ATV/r).

Tableau II : 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 [3].

Schéma 1 <sup>ère</sup> ligne	Schéma 2 <sup>ème</sup> ligne	
	INTI	IP
Tenofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV)	Zidovudine (ZDV, AZT) + Lamivudine (3TC)	LPV/r ou ATV/r ou DRV/r
Zidovudine (ZDV, AZT) + Lamivudine (3TC) + Névirapine (NVP)	Tenofovir (TDF) + Lamivudine (3TC)	
Zidovudine (ZDV, AZT) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV)	Tenofovir (TDF) + Lamivudine (3TC)	
Tenofovir (TDF) + Lamivudine	Zidovudine	

(3TC) + Névirapine (NVP)	(ZDV, AZT) + Lamivudine (3TC)	
--------------------------	-------------------------------------	--

## TRAITEMENT DE TROISEME LIGNE

### *Gestion des échecs de 2<sup>ème</sup> ligne chez l'adulte*

Si la CV plasmatique est  $\geq 1000$  copies/ml,

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

Si la charge virale revient inférieure à 1000 copies/ml, maintenir le traitement de 2<sup>ème</sup> ligne.

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

- En cas d'absence de mutations de résistance : maintenir le schéma et renforcer l'observance au traitement
- En cas de présence de mutations de résistance : le dossier est discuté en réunion du comité scientifique qui décide de la mise sous traitement ARV de 3<sup>ème</sup> ligne ; l'observance doit toujours être renforcée ;
- La prescription et la dispensation des ARV de 3<sup>ème</sup> ligne chez les adultes et les adolescents se feront au niveau des CHU (Gabriel Touré et Point G) et le CESAC Bamako.

Protocoles de troisième ligne[3] :

Enfants	Schémas 2 <sup>ème</sup> ligne	Schémas 3 <sup>ème</sup> ligne
Moins de 3 ans	AZT ou ABC + 3TC + RAL	AZT ou ABC + 3TC + DTG
Plus de 3 ans	AZT + 3TC + RAL	AZT ou ABC + 3TC + DRV/r
	ABC + 3TC + RAL	
Tout âge	AZT + 3TC + LPV/r	DRV/r+DTG ± (AZT ou ABC) ± 3TC
	ABC ou TDF + 3TC + LPV/r	

Tableau III : Les alternatives de troisième ligne possibles en fonction des schémas utilisés en deuxième ligne et en cas de contre-indication ou de toxicité de l'une des molécules du schéma préférentiel

2 <sup>ème</sup> ligne	3 <sup>ème</sup> ligne
Zidovudine (ZDV, AZT) + Lamivudine (3TC) + LPV/r <u>ou</u> ATV/r	DRV/r + DTG (ou RAL) ± 1-2 INTI ou Abacavir+Lamivudine
Tenofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) + LPV/r <u>ou</u> ATV/r	
Zidovudine (ZDV, AZT) + Lamivudine (3TC) <u>ou</u>	Optimiser le

Tenofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) + DRV/r	traitement en fonction du profil génotypique
--	--

## **D-ECHECS THERAPEUTIQUES**[3]

### **CHEZ L'ADULTE ET L'ADOLESCENT**

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

#### **1-Echec virologique**

Charge virale supérieure ou égale à 1000 copies sur la base de 2 charges virales consécutives à 3 mois d'intervalle, après 6 mois de traitement bien conduit.

#### **2-Echec immunologique**

- Chez les adultes et les adolescents, CD4 inférieurs à 250 après un échec clinique documenté ou CD4 en dessous de 100 après 6 mois de traitement bien conduit ;
- Retour du nombre de lymphocytes TCD4 au niveau ou sous le niveau pré thérapeutique, en l'absence de la survenue d'une infection concomitante pouvant expliquer cette baisse ;
- Baisse de plus de 50% du nombre de lymphocytes TCD4 par rapport au pic atteint sous traitement en l'absence de survenue d'une infection concomitante pouvant expliquer cette baisse.

#### **1-Echec clinique**

La survenue ou récurrence d'une affection témoin d'une immunodépression sévère après 6 mois de traitement bien conduit.

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

## **E- Résistance aux antirétroviraux**

### 1- Historique

Les premiers cas de résistance aux ARV sont apparus en 1989 chez des patients traités par un traitement ARV en monothérapie d'INTI, seule stratégie à l'époque. Depuis cette date, le panel de traitements ARV s'est étoffé et les stratégies de prise en charge aussi (trithérapies) [26]. La résistance a été reconnue comme l'une des causes majeures d'échec thérapeutique.

### 2- Définition

La résistance virale peut être définie comme la capacité du virus à se multiplier en présence d'une molécule antivirale à des concentrations qui inhibent la réplication d'un virus sensible [23]. La résistance du VIH aux ARV transmise survient lorsqu'une personne précédemment non infectée est contaminée par un virus résistant aux ARV [24].

Il existe deux catégories de résistance du VIH aux ARV [25] :

- La résistance transmise, survenant lorsqu'une personne qui n'était pas infectée est contaminée par un virus résistant aux ARV ; et La résistance acquise, survenant lorsque la pression de sélection exercée par les ARV entraîne

l'émergence de mutations de résistance chez une personne sous TAR.

La résistance est liée à la sélection de quasi-espèces virales comportant des mutations dans les gènes cibles des antirétroviraux lorsque la réplication virale persiste en présence du traitement antirétroviral. La sélection de mutations de résistance dépend de facteurs pharmacologiques (concentrations suboptimales consécutives à des difficultés d'observance ou des interactions médicamenteuses), de la puissance du traitement antiviral, et de la « barrière » génétique du virus vis-à-vis des différents antirétroviraux, c'est-à-dire du nombre de mutations qui rendent le virus résistant ou de la vitesse de sélection de celles-ci [27].



## **IV-METHODOLOGIE**

### 1- Cadre et lieu d'étude :

Notre étude s'est déroulée au CESAC de Bamako (Centre d'Ecoute, de Soins, d'Animation et de Conseil) pour les personnes vivant avec le VIH Sida. Il a été créé en septembre 1996 afin d'apporter une réponse médicale et psychosociale adaptée aux problèmes de la prise en charge des personnes vivants avec le VIH/SIDA (PVVIH). Le CESAC a été créé par l'Association de Recherche de Communication et d'Accompagnement à Domicile des PVVIH (ARCAD/SIDA) en collaboration avec le Ministère de la Santé.

### Situation géographique

Le CESAC est situé au centre commercial de Bamako dans les locaux alloués par le Ministère de la Santé sur la rue Louis Archinard, entre le Ministère de l'Administration Territoriale et des Collectivités Locales et la gare ferroviaire. Il comprend :

- 4 médecins dont le coordinateur
- 2 pharmaciens
- 1 aide pharmacienne
- 3 infirmiers
- 1 sage-femme
- 1 coordinatrice chargée des enfants
- 3 techniciens de laboratoire
- 1 coordinatrice genre/VIH

- 1 assistante genre/VIH
- 1 Assistante sociale
- 3 conseillers psycho-sociales
- 1secrtaire
- 2 Opérateurs de saisie
- 1 archiviste
- 1 aide archiviste
- 2 Techniciens de surface
- 3 Gardiens

### Le personnel

Le personnel est pluridisciplinaire et est placé sous la responsabilité du médecin coordinateur du centre. Il est constitué d'une équipe composée de 29 personnes.

### Objectifs du CESAC

Le CESAC a pour objectifs :

- Promouvoir une prise en charge de qualité dans le respect de l'éthique et des droits des personnes.
- Faciliter l'accès au conseil et soins:
  - En offrant aux personnes et aux familles infectées et affectées par le VIH/SIDA un lieu d'accueil, de rencontre, d'orientation, d'information de soutien psychosociale ;
  - En servant de lieu de prélèvements pour le dépistage volontaire et d'observation journalière pour les PVVIH ;
- Permettre aux intervenants du domaine de disposer d'un espace de rencontre, d'échange, d'information et de formation
- Améliorer la qualité de vie et de bien être des PVVIH :
- Offrir aux PVVIH une prise en charge globale en milieu extrahospitalier (accompagnement, soins à domicile).

## 2- Type et période d'étude

Il s'agit d'une étude rétro prospective allant du 1er janvier au 31 décembre 2017.

## 3- Population d'Etude

Notre étude à concerner les adultes infectés par le VIH sous traitement ARV. Dans cette étude nous n'avions considéré que les adultes sous traitement ARV au CESAC de Bamako.

### Critères d'inclusion

Ont été inclus dans notre étude :

- Tous les adultes qui ont connu des échecs thérapeutiques lors du traitement ARV de la première et deuxième lignes au cours de notre période d'étude.

### Critères de non inclusion

N'ont pas été inclus dans notre étude tous les patients :

- ☞ qui n'ont pas connu d'échecs thérapeutiques,
- ☞ qui ont été transférés vers d'autres structures de prise en charge des PVVIH Sida,
- ☞ qui ont moins de quinze ans,
- ☞ non vus sur toute la période de suivi,
- ☞ ayant refusé de participer à l'étude,
- ☞ perdus de vue,
- ☞ Décédés.

### 5-Echantillonnage

348 adultes ayant subis des échecs thérapeutiques de 1<sup>ère</sup> ligne et 10 autres dans le cas des échecs thérapeutiques de 2<sup>ème</sup> ligne ont été retenus d'âge compris entre 15-70ans vivant avec le VIH sous traitement ARV depuis au moins 6 mois suivis au CESAC de Bamako.

### 6-Collecte des données

Nous avons élaboré un questionnaire individuel adressé au patient ou à la personne qui avait sa garde s'il ne peut y répondre.

Le recueil de données sur le traitement ARV s'est fixé principalement sur les informations recueillies dans la salle de dispensation des ARV.

- Sources des données

Les dossiers de suivi des patients et le logiciel de dispensation des ARV à la pharmacie avaient servi de source de données ainsi que la fiche d'enquête.

### 7-Aspects éthiques

La participation à cette étude était volontaire. Le consentement était libre, éclairé mais seulement verbal. Il a été dit aux patients que s'ils acceptaient de participer à cette étude un questionnaire leur sera administré. L'identité d'aucun patient n'a été divulguée. Le patient qui a accepté librement d'être recruté pouvant se retirer de l'étude à n'importe quel moment sans aucun préjugé.

### 8-Saisie et analyses des données

- Les données ont été saisies et analysées avec le logiciel Epi-Info version 7.2.
- La rédaction du texte a été faite sur les logiciels Microsoft Word et Excel version 2013

### 9-Diagramme des activités de thèse :

Tableau IV : Diagramme de Gantt

Périodes / Activités	Janvier 2018	Février 2018	Mars 2018	Avril 2018	Mai 2018	Juin 2018	Juillet 2018	Aout 2018	Septembre 2018	Octobre 2018	Novembre 2018	Décembre 2018
Revue de la littérature												
Elaboration et correction du protocole												
Collecte et analyses des données et rédaction de la thèse												
Correction document												
Soutenance												

## V- RESULTATS

Au cours de notre étude nous avons récolté les informations concernant :

- 348 patients ayant subis des échecs sur la 1<sup>ère</sup> ligne et
- 10 patients ayant subis des échecs sur la 2<sup>ème</sup> ligne.

- Résultats des patients ayant subis des échecs sur la 1<sup>ère</sup> ligne

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

Tranche d'âge	Effectif	Pourcentage
15-25	37	10,63
26-45	281	80,74
Sup.45	30	8,62
Total	348	100,00

La tranche d'âge la plus touchée était celle de 26-45 ans avec 80,74%.

Tableau VI : Répartition selon le sexe.

Sexe	Effectif	Pourcentage
Masculin	105	30,17
Féminin	243	69,83
Total	348	100,00

Le sexe féminin était plus touché avec 69,83%.

Tableau VII : Répartition des patients selon le type de VIH.

Type de VIH	Effectif	Pourcentage
VIH1	347	99,71
VIH2	1	0,29
VIH1+2	0	0,00
Total	348	100,00

Le Sérotype VH-1 représentait 99,71%.

Tableau VIII : Répartition des patients selon le taux de CD4 à l'inclusion.

Taux de CD4 lors de l'échec de 1 <sup>ère</sup> ligne	Effectif	Pourcentage
<200	238	68.39
200-349	90	25,86
350-499	14	4,02
>500	6	1,72
Total	348	100,00

Le taux de CD4 était inférieur à 200 chez 68,39% de la population.

Tableau IX : Répartition des patients selon la charge virale à l'inclusion.

Charge virale	Effectif	Pourcentage
1000-10000 copies	45	12,93
10001-100000 copies	154	44,25
>100000 copies	149	42,81
Total	348	100,00

La charge virale était nettement supérieure à 1000 copies/ml chez tous les patients.

Tableau X : Répartition des patients selon le respect des horaires des prises sur le nouveau schéma.

Horaires Respectées	Effectif	Pourcentage
Non	72	20,69
Oui	276	79,31
Total	348	100,00

79,31% de la population respectait les horaires des prises sur le nouveau schéma.

Tableau XI : Répartition des patients selon la période de suivi avant échec de la 1<sup>ère</sup> ligne.

Période de suivi avant échec de 1 <sup>ère</sup> ligne (mois)	Effectif	Pourcentage
6-23	32	09,19
24-48	97	27,87
49-72	75	21,55
73-96	71	20,40
Sup.96	73	20,97
Total	348	100,00

Les patients dont la durée de suivi était comprise entre 24-48 mois étaient les plus représentés avec 27,87% des cas.



Tableau XII : Répartition des patients selon le schéma thérapeutique à l'initiation.

Schéma thérapeutique à l'initiation	Effectif	Pourcentage
TDF/3TC/EFV	13	3,73
3TC/D4T/NVP	239	68,67
3TC/AZT/NVP	58	16,66
3TC/AZT/IDV	2	0,57
3TC/TDF/NVP	2	0,57
3TC/ABC/NVP	5	1,43
3TC/DDI/TDF	2	0,57
3TC/AZT/EFV	27	7,75
Total	348	100,00

Le schéma le plus utilisé à l'initiation était la combinaison suivante : 3TC/D4T/NVP.

Tableau XIII : Répartition des patients selon le schéma après échec thérapeutique de 1<sup>ère</sup> ligne.

Schéma thérapeutique après échec de 1 <sup>ère</sup> ligne	Effectif	Pourcentage
ABC/3TC+ATV/r	74	21,26
ABC/3TC+LPV/r	28	08,05
AZT/3TC+ATV/r	96	27,59
AZT/3TC+LPV/r	58	16,67
TDF/3TC+ATV/r	65	18,68
TDF/3TC+LPV/r	27	7,76
Total	348	100,00

La combinaison thérapeutique suivante : AZT/3TC+ATV/r était le nouveau schéma le plus utilisé avec un taux de 27,59% des cas.

Tableau XIV : Répartition des patients selon l'évaluation de l'observance sur le nouveau schéma.

Evaluation de l'observance	Effectif	Pourcentage
Bonne	244	70,11
Moyenne	62	17,82
Mauvaise	42	12,07
Total	348	100,00

La plupart des patients avaient une bonne observance pour la prise des médicaments ARV avec un taux de 70,11% des cas.

Tableau XV : Répartition des patients selon la rupture du médicament sur le nouveau schéma.

Inobservance par Rupture du médicament	Effectif	Pourcentage
Non	294	84,48
Oui	54	15,52
Total	348	100,00

Dans la plupart des cas, l'inobservance n'était pas due à une rupture des médicaments au niveau du patient, par contre 15,52% des cas d'inobservance étaient dues à une rupture des médicaments.

Tableau XVI : Répartition des patients selon l'oubli des prises sur le nouveau schéma.

Inobservance par Oubli	Effectif	Pourcentage
Non	302	86,78
Oui	46	13,22
Total	348	100,00

L'oubli des prises des médicaments constituait une cause d'inobservance avec un taux de 13,22% des cas.

Tableau XVII : Répartition des patients selon le type d'échec avant passage sur la 2<sup>ème</sup> ligne.

Type de l'échec	Effectif	Pourcentage
Virologique	1	0,29
Immuno-virologique	69	19,83
Immuno-virologique et clinique	278	79,88
Total	348	100,00

L'échec immuno-virologique et clinique était le type de l'échec le plus considérable avec un taux de 79,31% des cas.

- Résultats des patients ayant subis des échecs sur la 2<sup>ème</sup> ligne

Tableau XVIII : Répartition des patients selon la tranche d'Age

Tranche d'âge (années)	Effectif	Pourcentage
15-25	1	10,00
26-45	6	60,00
Sup.45	3	30,00
Total	10	100,00

La tranche d'âge la plus touchée était celle de 44 ans et plus avec un taux de 50% des cas.

Tableau XIX : Répartition des patients selon le sexe.

Sexe	Effectif	Pourcentage
Masculin	3	30,00
Féminin	7	70,00
Total	10	100,00

Le sexe féminin était le plus touché avec 70% des cas.

Tableau XX : Répartition des patients selon le taux de CD avant passage sur la 2<sup>ème</sup> ligne.

Taux de CD4 après échec de 2 <sup>ième</sup> ligne	Effectif	Pourcentage
<200	9	90,00
200-349	0	0,00
350-499	1	10,00
Sup.500	0	0,00
Total	10	100,00%

Dans 90% des cas, le taux de CD4 était inférieur à 200.

Tableau XXI : Répartition des patients selon la charge virale au moment de l'échec de la 2<sup>ème</sup> ligne.

Charge virale	Effectif	Pourcentage
1000-10000	1	10,00
10001-100000	4	40,00
Sup.100000	5	50,00
Total	10	100,00

La charge virale était nettement supérieure à 1000 copies/ml dans tous les cas.

Tableau XXII : Répartition des patients selon la période de suivi entre 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> ligne.

Période de suivi avant échec de 2 <sup>ème</sup> ligne	Effectif	Pourcentage
0-23	2	20,00
24-48	1	10,00
49-72	1	10,00
73-96	0	0,00
Sup.96	6	60,00
Total	10	100,00

Les patients suivis plus de 96 mois avaient nettement un taux plus élevé avec 60% des cas.

Tableau XXIII : Répartition des patients selon le schéma thérapeutique après l'échec de 2<sup>ème</sup> ligne.

Schéma thérapeutique	Effectif	Pourcentage
3TC/ABC+DARU+RTV+RTG	4	40,00
3TC/TDF+DARU+RTV+RTG	6	60,00
Total	10	100,00

Le schéma le plus utilisé était le 3TC/TDF+DARU+RTV+RTG avec 60% des cas.

Tableau XXIV : Répartition des patients selon le type de l'échec avant passage sur 3<sup>ème</sup> ligne.

Type de l'échec	Effectif	Pourcentage
Immuno-virologique	3	30,00
Immuno-virologique et clinique	7	70,00
Total	10	100,00

L'échec immuno-virologique et clinique constituait le type le plus élevé avec un taux de 60% des cas.

Tableau XXV : Répartition des patients selon l'évaluation de l'observance sur le nouveau schéma.

Evaluation de l'observance	Effectif	Pourcentage
Bonne	6	60,00
Moyenne	2	20,00
Mauvaise	2	20,00
Total	10	100,00

60% des patients avaient une bonne observance sur le nouveau schéma.

Tableau XXVI : Répartition des patients selon le respect des horaires de prises sur le nouveau schéma.

Horaires respectées sur l'observance	Effectif	Pourcentage
Non	4	40,00
Oui	6	60,00
Total	10	100,00

La plupart des patients respectaient les horaires des prises avec un taux de 60%, cependant 40% des cas avaient pris le traitement ARV à des heures irrégulières.

Tableau XXVII : Répartition des patients selon la rupture des médicaments sur le nouveau schéma.

Rupture du médicament	Effectif	Pourcentage
Non	8	80,00
Oui	2	20,00
Total	10	100,00

Il n'y avait pas de rupture du médicament ARV dans 80% des cas.

Tableau XXVIII : Répartition des patients selon l'oubli des prises des médicaments sur le nouveau schéma.

Oubli des prises	Effectif	Pourcentage
Non	10	100,00
Oui	0	0,00
Total	10	100,00

Aucun cas d'oubli dans la prise du traitement ARV de troisième ligne sur le nouveau schéma.



## **VI- COMMENTAIRES ET DISCUSSION**

- La phase rétrospective n'a pas permis d'inclure tous les patients suivis sur la 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> lignes au CESAC de Bamako à cause des informations incomplètes. Néanmoins les échantillons analysés ont rapporté des renseignements pertinents à notre étude.

### **Patients sous 2<sup>ème</sup> ligne**

- **Age**

Au cours de notre étude la tranche d'âge la plus touchée est celle de 26-45 ans avec un taux de 80,74% des cas. Ce résultat est comparable à celui de Coulibaly H [28] qui a obtenu pour la même tranche d'âge 76%. Ce résultat est supérieur à celui de l'étude de Coulibaly S [34] qui a obtenu 64,9%.

- **Sexe**

Le sexe féminin est le plus touché avec 69,83% ce résultat est approximativement identique à celui de Dogoni O [29] avec 68,4% ainsi que celui du rapport du CESAC 2006 avec 68,5% ; mais supérieur à celui de Line Arnould [30]. Selon cette étude 62% des patients sous ARV étaient des femmes.

- **Type du VIH**

Les patients infectés par le VIH1 prédominent avec un taux de 99,71% ; ce taux est comparable à celui de MALI MEDICAL 2007 [31] qui a obtenu 94,59%. Les patients de type VIH2 représentent 0,29%. Comparativement aux résultats de L'ESSENTIEL DE L'INFORMATION SCIENTIFIQUE ET MEDICAL [32] à ATLANTA, 3% des patients étaient de type VIH2, 67,5% étaient de type VIH1.

- **Taux de CD4 à l'inclusion**

68,39% des patients avaient un taux de CD4 inférieur à 200 cellules par mm<sup>3</sup> à l'inclusion ; ce taux est comparable à celui de Coulibaly H [28] avec 62% de taux de CD4 compris entre 0-100 cellules/mm<sup>3</sup> à l'inclusion, résultat aussi comparable à

celui du RESEAU D'INFORMATIONFRANCOPHONE SUR LE SIDA [32] dont la moyenne des CD4 avant le début dutraitement était de 108,23±83 cellules/mm<sup>3</sup>.

- **Période de suivi avant échec de 1<sup>ère</sup> ligne**

Le plus grand nombre de nos patients ont subi une période de suivi comprise entre 24-48 mois avant l'échec de première ligne avec 27,87% ce résultat est inférieur à celui de Coulibaly. H [28] qui a obtenu pour la même période 44%.Ce taux moins élevé dans notre étude s'explique par la grande taille de notre échantillon.

- **Schéma thérapeutique à l'initiation**

La combinaison de molécules la plus utilisée à l'initiation était 3TC+D4T+NVP schéma rencontré chez 68,67% de nos patients, ce résultat est comparable à celui de Coulibaly H [28] avec un taux de 66% ainsi que celui de Toure YD[33] qui a obtenu un taux de 64,3% pour la même combinaison.

- **Schéma thérapeutique de 2<sup>ème</sup> ligne**

Le schéma 3TC+AZT+ATV/RTV était le plus utilisé après l'échec de la première ligne avec un taux de 27,59%. Notre résultat pourrait s'expliquer par le fait que durant notre période d'étude cette combinaison était la plus recommandée et la plus disponible à la pharmacie du CESAC.

- **Type de l'échec avant passage sur la 2<sup>ème</sup> ligne**

L'échec immuno-virologique et clinique est le type de l'échec le plus responsable du passage sur la 2<sup>ème</sup> ligne avec un taux de 79,88% des cas. Cela pourrait être dû au mauvais suivi biologique et ou clinique causé par les absences des patients lors du renouvellement du traitement ARV ; également par le renforcement de l'observance.

- **Observance du nouveau schéma thérapeutique de la 2<sup>ème</sup> ligne**

Dans 70,11% des cas, l'observance du nouveau schéma thérapeutique est bonne, ceci serait dû aux conseils donnés par le club de l'éducation thérapeutique du CESAC de Bamako sur l'importance et les avantages d'une bonne observance du traitement antirétroviral.

### **Patients sous 3<sup>ème</sup> ligne**

- **Age**

La tranche d'âge la plus considérablement touchée est celle de 26-45 ans avec 60% des cas.

- **Sexe**

Le sexe féminin est le plus touché avec 70% des cas.

- **Période de suivi avant échec de 2<sup>ème</sup> ligne**

Le plus grand nombre de nos patients étaient suivis pendant une période de plus de 96 mois avant passage sur la troisième ligne. Cette longue période s'explique par le fait que la 3<sup>ème</sup> ligne est la phase ultime du TARV. La période de suivi s'étendait du moment de l'inclusion à l'échec de 2<sup>ème</sup> ligne.

- **Schéma thérapeutique de 3<sup>ème</sup> ligne**

Le schéma le plus utilisé est 3TC/TDF+DARU+RTV+RTG avec 60% des cas. Cela pourrait s'expliquer par le fait que c'est le schéma préférentiel durant la période d'étude.

- **Type d'échec avant passage sur la 3<sup>ème</sup> ligne**

L'échec immuno-virologique et clinique demeure le type d'échec le plus élevé avec un taux de 70% des cas. Notre résultat pourrait s'expliquer par les absences des patients lors du renouvellement du traitement ARV ; également par le renforcement de l'observance.

- **Observance du nouveau schéma thérapeutique de la 3<sup>ème</sup> ligne**

Dans 60% des cas, l'observance du nouveau schéma thérapeutique est bonne, ceci serait dû aux renforcements des séances d'aide à l'observance et d'éducation thérapeutique au CESAC de Bamako.

## **VII- CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS**

### **Conclusion**

Notre étude a été effectuée au Centre d'Ecoute, de Soins, d'Animation et de Conseil (CESAC) de Bamako. Le but de notre étude était d'évaluer le suivi thérapeutique des patients sous deuxième et troisième lignes au CESAC de Bamako au cours de la trithérapie antirétrovirale.

Il s'agissait d'une étude rétro prospective de Janvier 2017 à Décembre 2018 ayant porté sur les patients sous traitement antirétroviral dans le CESAC de Bamako.

Sur les 348 patients ayant subis un échec thérapeutique de 1<sup>ère</sup> ligne que nous avons enquêtés :

- ❖ La plupart des patients avaient une tranche d'âge comprise entre 26-45 ans ;
- ❖ Le plus grand nombre de nos patients avaient subi une période de suivi comprise entre 24-48 mois avant l'échec de première ligne ;
- ❖ Le passage de la 1<sup>ère</sup> ligne à la 2<sup>ème</sup> était principalement dû à l'échec immuno-virologique et clinique ;
- ❖ Le schéma 3TC+AZT+ATV/r était le plus utilisé après l'échec de la première ligne ;
- ❖ la majorité des patients mis sous 2<sup>ème</sup> ligne avaient une bonne observance pour la prise des médicaments ARV.

Sur les 10 patients ayant subis un échec thérapeutique de 2<sup>ème</sup> ligne que nous avons enquêtés :

- ❖ la plupart des patients avaient une tranche d'âge comprise entre 26-45 ans ;
- ❖ Le plus grand nombre de nos patients étaient suivis pendant une période de plus de 96 mois avant passage sur la troisième ligne ;
- ❖ L'échec immuno-virologique et clinique demeure le type d'échec le plus élevé ;

- ❖ Le schéma le plus utilisé est le 3TC/TDF+DARU+RTV+RTG ;
- ❖ La majorité des patients mis sous troisième ligne avaient une bonne observance pour la prise du traitement ARV.

### **Recommandations**

Au terme de notre étude nous formulons les recommandations suivantes dont l'application permettra d'améliorer fortement la qualité de la prise en charge des PVVIH:

#### **A l'endroit des autorités sanitaires :**

- ❖ Sensibiliser la population pour le changement de comportement à l'égard des PVVIH,
- ❖ éviter les ruptures de stock à la PPM,
- ❖ former continuellement le personnel soignant pour la prise en charge correcte des PVVIH.

#### **A l'endroit du personnel soignant :**

- ❖ Evaluer constamment l'observance,
- ❖ établir une relation de confiance avec le patient pour lui permettre d'aborder sans tabous les éventuelles difficultés liées à la prise des antirétroviraux,
- ❖ renforcer les séances d'aide à l'observance et d'éducation thérapeutique.

#### **A l'endroit de toutes les personnes vivant avec le VIH :**

- ❖ Observer régulièrement les heures de prise et les posologies des médicaments,
- ❖ respecter les rendez-vous prescrits par les médecins,
- ❖ faire les bilans demandés par les médecins pour le suivi.

## **VIII- REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

### **[1]- OMS 2017**

La résistance du VIH aux antirétroviraux. La lutte contre la pharmaco-résistance du VIH : tendances, lignes directrices et action mondiale, [http: www.who.int/hiv](http://www.who.int/hiv); février 2018.

### **[2]- ONU SIDA 2017**

Fiche d'information- journée mondiale de lutte contre le SIDA 2017.

### **[3]- CSLS/Mali**

Normes et protocoles de prises en charge antirétrovirale du VIH et du SIDA : édition : juillet 2016 ; p-31.

### **[4]- François**

Eude des facteurs liés à l'observance du traitement antirétroviral chez les patients adultes suivis à l'hôpital de District de Dschang ; 2010.

**[5]- AA Oumar, S Dao, A Diamoutene, S Coulibaly** Les facteurs associés à l'observance du traitement ARV à l'hôpital point g ; Mali ; 2007-researchgate.net ; février 2017.

**[6] : Généralités sur l'infection à VIH/Sida :** Novembre 2017 ; [www.memoireonline.com](http://www.memoireonline.com)

**[7] : I Bâ**

La trithérapie antirétrovirale au cours de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de l'adulte : Novembre 2001 à Juin 2004. Thèse, Méd, Bamako, 2005 n°221.

**[8] :FRANÇOIS AUBERTPHILIPPE GUITTARD.** Essentiel médical de poche deuxième édition P.475-80.

**[9] :Barre Sinossi F.** Virology fondamentale de l'infection VIH. Paris : Doin, 2001 : 3-10.

**[10] :Rozenbaum W.** Guide SIDA. Impact médecin édition 1997 Paris, P.193.

**[11] : Delfrais JF.**

Prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH. Rapport 1999, ministère de l'emploi et de la solidarité, secrétariat d'état à la santé, Paris, Flammarion. Médecine science, 1999; P-53-62.

**[12] : Guindo I**

Evaluation de la co-infection VIH/VHB chez les femmes en surveillance prénatale en 2006 au Mali : Thèse de pharmacie ; 2007-2008 ; P-102.Répertoire de thèse : Bibliothèque FMPOS : [www.keneyasante.net](http://www.keneyasante.net)

**[13] :Classification du VIH/SIDA :** [microbes-edu.org/étudiant](http://microbes-edu.org/étudiant) ; 12 février 2018.



**[14] :Anne Decoster : Jean-Claude Lemahieu**

Cours de bactériologie-virologie-immunologie : Septembre 2008 ; Dr Eric Dehecq, Pr Marc Duhamel ; Faculté Libre de Médecine de Lille ; <http://anne.decoستر.free.fr>

**[15] : Sanogo A**

Evaluation de l'observance du traitement antirétroviral chez les adolescents de 11-20ans suivis au CESAC de Bamako. Thèse, Pharmacie, Bamako, 2017.

**[16]** :Un article de Wikipédia, l'encyclopédie [http://fr.wikipedia.org/wiki/Virus\\_de\\_l'immunodéficience\\_humaine](http://fr.wikipedia.org/wiki/Virus_de_l'immunodéficience_humaine), janvier 2013.

**[17]** : **Google** : Images du VIH: [www.google.com](http://www.google.com), 12 Mars 2018.

**[18] :GORE-BI**

Suivi de la dispensation des ARV au service de maladies infectieuses et tropicales du CHU-Trechville d'octobre 1998 à décembre 2000. Thèse, Phar, Abidjan 2001, n°560.

**[19]** :**M Simaga.** Etude de l'observance et les effets secondaires des Antirétroviraux au CHU du point-G : Thèse de médecine ; Année : 2007-2008; P-67.

**[20] :Delfraisys.JF**

Traitement ARV dans la prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH. Recommandation du groupe expert, Rapport 1999 ; 51-84.

**[21] :Gimenz F, Brazier M, Colop J ET AL**

Pharmacie clinique et thérapeutique Paris : Masson, 2000 ;  
10-6.

**[22] :StructureduVIH,**

[www.inrp.fr/Acces/biotic/immuno/html/strucvih.htm](http://www.inrp.fr/Acces/biotic/immuno/html/strucvih.htm),

14février2018.

**[23]: DJENEBA BOCAR FOFANA EP KAMPO**

Bases Moléculaires de la résistance des VIH-1 de sous types non B aux nouveaux antirétroviraux, à l'université Pierre et Marie Curie, thèse de doctorat, octobre 2014.

**[24]:** Richman DD et al. The prevalence of antiretroviral drug resistance in the United States. AIDS, 2004, 18:1393–1401.

**[25]: Rapport OMS** 2012 sur la résistance du VIH aux antirétroviraux.

**[26] :** Brun-Vezinet F, Charpentier C, Descamps D. Résistance aux antirétroviraux. In : VIH 2011 Girard PM, Katlama C, Pialoux G. Rueil Malmaison : Ed : Doin 2011 ; p461-485.

**[27] :** Hirsch Ms, Günthard Hf, Schapiro JM, et al. Antiretroviral drug resistance testing in adult HIV-1 infection: 2008 recommendations of an International AIDS Society-USA panel. Top. HIV Med. Publ. Int. AIDS Soc. USA 2008;16:266–285.

**[28] : Coulibaly H**

Echec du traitement Antirétroviral (ARV) chez les patients sous 2ème ligne suivis au Centre d'Ecoute, de Soins, d'Animation et de Conseils pour les personnes vivant Bamako. Thèse, Pharmacie, Bamako, juillet 2011.

**[29] : Dogoni O**

Les changements thérapeutiques pour les patients suivis sous antirétroviraux (ARV) au Centre d'Ecoute, de Soins, d'Animation et de Conseil des personnes vivant avec le VIH/SIDA (CESAC) de BAMAKO. Thèse, Pharmacie, Bamako, février 2008.

**[30] : Line Arnould: FEMMES SANTE**

**[31] : Koné et AL :**

MALI MEDICAL 2007 Maladie de kaposi au cours du sida en milieu hospitalier de Bamako.

**[32] : RESEAU D'INFORMATION FRANCOPHONE:**

[www.sidanet.asso.fr](http://www.sidanet.asso.fr) , février 2018.

**[33] : Toure YD**

Les changements thérapeutiques chez les patients sous traitements antirétroviraux au CESAC de Mopti de Janvier 2006 à Décembre 2007. Thèse, Pharmacie, Bamako, 2008.

**[34] : Coulibaly S :** la tolérance clinique et biologique de la NEVIRAPINE chez les malades du SIDA sous traitement à l'hôpital national du point G. Thèse, pharmacie, Bamako 2006.

## FICHE D'ENQUÊTE



### **A) Identification du patient à l'initiation :**

Date ...../..... /..... N° de Fiche :.....

1- Numéros d'identification CESAC / \_\_\_\_\_ / 2- Age / \_\_ / ans

3- Sexe / \_\_\_\_ / masculin=M féminin=F

4- Taux de CD4 à l'initiation / \_\_ / cellules/ $\mu$ l

5- Type VIH / \_\_\_\_\_ / 1=VIH1 ; 2=VIH2 ; 3=VIH1+2

6- date du début de traitement / /

7- Protocole thérapeutique à l'initiation / \_\_ / 1=2INTI+1INNTI ;  
2=2INTI+1IP ; 3=3INTI

8- Molécules utilisées / \_\_\_\_\_ / 1= TDF/3TC/EFV ;

2= 3TC/d4T/NVP ; 3= 3TC/AZT/NVP ;

4= 3TC/AZT/IDV ; 5= 3TC/TDF/NVP ; 6= 3TC/ABC/NVP ;

7= 3TC/DDI/TDF ; 8= 3TC/AZT/EFV.

**B-Echec thérapeutique de 1<sup>ère</sup> ligne**

9- Date de notification de l'échec /..... /

10- Taux de CD4 / \_\_ / cellules/ $\mu$ l

11- Charge virale /...../copies/ml

12- Période de suivi avant échec /...../mois

13- Type de l'échec /...../ 1= virologique 2= immunologique  
3= immuno-virologique 4=virologique et clinique  
5=immunologique et clinique 6= immuno-virologique et clinique.

14- Schéma thérapeutique ARV après l'échec de première ligne /  
/1=ABC/3TC +ATV/r ; 2= ABC/3TC+LPV/r ; 3=AZT/3TC+ATV/r ;  
4=AZT/3TC+LPV/r ; 5=TDF/3TC+ATV/r ; 6=TDF/3TC+LPV/r.

15. Evaluation de l'observance/\_\_\_ / 1= bonne ; 2= moyenne ;  
3= mauvaise.

a- Horaire respectée : Oui / / Non / / ; b- Rupture : Oui / / , Non  
/ / ; c- Oubli Oui / / , Non / /.

**C-Echec thérapeutiques de 2<sup>ème</sup> ligne:**

16- Date de notification de l'échec /..... /

17- Taux de CD4 / \_\_ / cellules/ $\mu$ l

18- Charge virale /..... / copies/ml

19- Période de suivi avant échec /...../ mois

20- Type de l'échec / / 1= virologique et clinique  
2= immunologique et clinique 3= immuno-virologique  
5= immuno-virologique et clinique.

21- Schéma thérapeutique ARV après l'échec de deuxième ligne  
/... /  
1=3TC/ABC+DARU+RTG+r ; 2= 3TC/TDF+DARU+RTG+r.

22. Evaluation de l'observance/\_\_\_ / 1= bonne ; 2= moyenne ;  
3= mauvaise.

a- Horaire respectée : Oui / / , Non / / ; b- Rupture : Oui / / , Non  
/ / ; / / ; c- Oubli Oui / / , Non / / .

## Fiche signalétique

**Nom** : AG ABOU

**Prénom** : Mohamed Ehya

**Année** : 2017-2018

**Titre** : Etude du traitement antirétroviral de la deuxième et troisième lignes au CESAC de Bamako.

**Lieu de dépôt** : Bibliothèque de la FAPH

**Secteur d'intérêt** : Maladies Infectieuses, Santé Publique, Pharmacologie.

### Résumé

**Introduction** : Les échecs thérapeutiques constituent un problème sérieux dans la prise en charge des PVVIH. Nous avons mené une étude sur le traitement antirétroviral de la deuxième et troisième lignes entre le 01 Janvier au 31 Décembre 2017, au CESAC de Bamako. Le But était Evaluer le suivi thérapeutique des patients sous deuxième et troisième lignes au CESAC de Bamako.

**Méthode** : L'enquête était retro prospective. L'enquête consistait au dénombrement des comprimés restant au renouvellement de l'ordonnance, à la consultation des dossiers des malades et à l'interview des patients à chaque visite.

**Résultats** : 348 patients ayant subi un échec thérapeutique de 1<sup>ère</sup> ligne et 10 patients en échec de 2<sup>ème</sup> ligne sous TARV ont été inclus. Chez les patients ayant subi un échec thérapeutique de 1<sup>ère</sup> ligne, la tranche d'âge la plus touchée est celle de 26-45 ans avec 80,74% avec une prédominance féminine dans 69,83% des cas, la combinaison thérapeutique AZT/3TC+ATV/RTV était le nouveau schéma le plus utilisé avec un taux de 27,59% des cas, la majorité des patients ont bonne observance pour la prise des médicaments ARV avec un taux de 70,11% des cas. Chez les

patients ayant subi un échec thérapeutique de 2<sup>ème</sup> ligne, la tranche d'âge la plus touchée est celle de 44 ans et plus avec un taux de 50% des cas avec une prédominance féminine dans 70% des cas, le schéma le plus utilisé est le 3TC/TDF+DARU+RTV+RTG avec 60% des cas, 60% des cas respecte la bonne observance du traitement ARV, l'observance était bonne dans 75,49%. L'échec immuno-virologique et clinique est le type de l'échec le plus considérable avec un taux de 79,31% des cas chez les patients ayant subi un échec thérapeutique de 1<sup>ère</sup> ligne et 60% des cas chez les patients en échec de 2<sup>ème</sup> ligne.

**Conclusion:** L'étude a permis de montrer statistiquement une relation, entre les échecs thérapeutiques et les facteurs liés aux patients : l'observance du TARV, le Taux de CD4, la charge virale, la ligne thérapeutique ;

**Mots clés: échecs thérapeutiques, ARV, CESAC de Bamako**

### **Summary**

**Introduction:** Therapeutic failures are a serious problem in the care of PLHIV. We conducted a study on antiretroviral therapy in the second and third lines between January 1st and December 31st, 2017, at CESAC in Bamako. The goal was to evaluate the therapeutic follow-up of patients under the second and third lines of the CESAC of Bamako.

**Method:** The survey was retro-prospective. The survey consisted of counting the number of tablets remaining at the renewal of the prescription, consulting patient records and interviewing patients at each visit.

**Results:** 348 patients with first-line treatment failure and 10 patients with second-line failure under ART were included. In patients with first-line treatment failure, the most affected age group is 26-45 years old with 80.74%, with female predominance in 69.83% of cases, the AZT / 3TC combination therapy + ATV /



RTV was the most used new regimen with 27.59% of cases, the majority of patients have good adherence to taking ARV drugs with a rate of 70.11% of cases. In patients who have experienced second-line treatment failure, the most affected age group is 44 years and over with a rate of 50% of cases with female predominance in 70% of cases, the most commonly used pattern is the 3TC / TDF + DARU + RTG + RTV with 60% of the cases, 60% of the cases respects the good observance of the treatment ARV, the observance was good in 75,49%. The immuno-virological and clinical failure is the type of the most significant failure with a rate of 79.31% of the cases in the patients who suffered a 1st line therapeutic failure and 60% of the cases in the patients in failure of 2nd line.

**Conclusion:** The study showed statistically a relationship between treatment failures and patient factors: ART compliance, CD4 count, viral load, therapeutic line;

**Key words:** therapeutic failures, ARV, CESAC of Bamako

## SERMENT DE GALIEN

- Je jure en présence des maîtres de cette Faculté, des conseillers de l'ordre des Pharmaciens et de mes chers condisciples.
- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement;
- D'exercer dans l'intérêt de la santé publique ma profession, avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine. En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.
- Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.
- Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

**Je le jure !**

