



**UNIVERSITE DES SCIENCES
FACULTE DE PHARMACIE DES TECHNIQUES ET DES
(FAPH)TECHNOLOGIES DE BAMAKO**

Année universitaire 201.....-201....

THESE

N°

**IDENTIFICATION DES FACTEURS
ASSOCIES A L'ECHEC
THERAPEUTIQUE DES ARV CHEZ LES
PATIENTS VIVANT AVEC LE VIH1
SUIVIS A L'HOPITAL FOUSSEYNI DAOU
DE KAYES.**

Présentée et soutenue publiquement le/ 201....

Devant la Faculté de Pharmacie

Par *M. Essaye DEMBELE*

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

Jury:

Président : Professeur Ibrahim Izetiégouma MAIGA
Membre : Docteur Yacouba CISSOKO
Docteur Bakary Sayon KEITA
Co-directeur : Docteur Oumar DOGONI
Directeur : Professeur Sounkalo DAO

**LISTE DES MEMBRES DE L'ADMINISTRATION ET DU CORPS
ENSEIGNANT A LA FACULTÉ DE PHARMACIE
ANNEE UNIVERSITAIRE 2017-2018**

ADMINISTRATION

DOYEN : M. Boubacar TRAORE, Professeur

VICE-DOYEN : M. Ababacar MAIGA, Professeur

SECRÉTAIRE PRINCIPAL : M. Seydou COULIBALY, Administrateur Civil

AGENT COMPTABLE : M. Famalé DIONSAN, Contrôleur des Finances.

LES PROFESSEURS HONORAIRES

Boubacar Sidiki	CISSE	Toxicologie
Mahamadou	CISSE	Biologie
Daouda	DIALLO	Chimie générale et Minéral
Souleymane	DIALLO	Bactériologie-Virologie
Kaourou	DOUCOURE	Physiologie
Boukassoum	HAÏDARA	Législation
Moussa	HARAMA	Chimie Organique (décédé)
Gaoussou	KANOUTE	Chimie Analytique
Alou A.	KEÏTA	Galénique
Mamadou	KONE	Physiologie
Mamadou	KOUMARE	Pharmacognosie
Brehima	KOUMARE	Bactériologie/Virologie
Abdourahamane S.	MAÏGA	Parasitologie
Elimane	MARIKO	Pharmacologie

DER : SCIENCES BIOLOGIQUES ET MEDICALES
PROFESSEUR/DIRECTEUR DE RECHERCHE

Mounirou	BABY	Hématologie
Bakary Mamadou	CISSE	Biochimie
Abdoulaye	DABO	Biologie/Parasitologie
Alassane	DICKO	Santé Publique
Amagana	DOLO	Parasitologie-Mycologie
Ousmane	KOITA	Biologie-Moléculaire
Boubacar	TRAORE	Parasitologie-Mycologie

1. MAITRES DE CONFÉRENCES/MAITRE DE RECHERCHE

Flabou	BOUGOUDOGO	Bactériologie-Virologie
Mahamadou	DIAKITE	Immunologie-Généraliste
Abdoulaye	DJIMDE	Parasitologie-Mycologie
Akory Ag	IKNANE	Santé Publique/Nutrition
Bourèma	KOURIBA	Immunologie, Chef de DER
Ousmane	TOURE	Santé Publique/ Santé environnement

2. MAITRES ASSISTANTS/CHARGE DE RECHERCHE

Mohamed	AG BARAIKA	Bactériologie-Virologie
Charles	ARAMA	Immunologie
Boubacar Tiétiè	BISSAN	Biologie clinique
Seydou Sassou	COULIBALY	Biologie-clinique
Djénéba Koumba	DABITAO	Biologie-Moléculaire
Laurent	DEMBELE	Biotechnologie Microbienne
Klétigui Casimir	DEMBELE	Biochimie Clinique
Seydina A. S.	DIAKITE	Immunologie
Yaya	GOITA	Biochimie Clinique
Aldjouma	GUINDO	Hématologie
Ibrahima	GUINDO	Bactériologie Virologie
Kassoum	KAYENTAO	Santé Publique/ Biostatistiques
Aminata	KONE	Biologie Moléculaire
Birama Apho	LY	Santé publique
Dinkorma	OUOLOGUEN	Biologie Cellulaire
Issaka	SAGARA	Santé Publique/ Biostatistiques
Samba Adama	SANGARE	Bactériologie
Fanta	SANGHO	Santé publique
Mahamadou S.	SISSOKO	Santé Publique/ Biostatistique

3. ASSISTANTS/ATTACHES DE RECHERCHE

Djénéba	COULIBALY	Nutrition/Diététique
Djibril Mamadou	COULIBALY	Biochimie Clinique
Souleymane	DAMA	Parasitologie Entomologie méd.
Issa	DIARRA	Immunologie
Mamadou Lamine	DIARRA	Botanique-Biologie végétale
Fatou	DIAWARA	Épidémiologie
Merepen dit Agnès	GUINDO	Immunologie
Oumar	GUINDO	Épidémiologie
Falaye	KEÏTA	Santé Public/Santé Environnement
N'Deye Lallah Nina	KOÏTE	Nutrition
Yacouba	MAÏGA	Biostatistique
Amadou Birama	NIANGALY	Parasitologie-Mycologie
Oumar	SANGHO	Épidémiologie
Djakaridia	TRAORE	Hématologie

DER : SCIENCES PHARMACEUTIQUES

1. PROFESSEURS/DIRECTEUR DE RECHERCHE

Drissa	DIALLO	Pharmacognosie
Saïbou	MAÏGA	Législation
Rokia	SANOGO	Pharmacognosie Chef de DER

2. MAITRES DE CONFÉRENCES/MAITRE DE RECHERCHE

Néant

3 MAITRES ASSISTANTS/CHARGES DE RECHERCHE

Loséni	BENGALY	Pharmacie hospitalière
Bakary Moussa	CISSE	Galénique
Yaya	COULIBALY	Législation
Issa	COULIBALY	Gestion
Balla Fatogoma	COULIBALY	Pharmacie Hospitalière
Moussa	SANOGO	Gestion
Adiaratou	TOGOLA	Pharmacognosie

4 ASSISTANTS/ATTACHE DE RECHERCHE

Seydou Lahaye	COULIBALY	Gestion Pharmaceutique
Antoine	DARA	Sciences Pharmaceutiques
Daouda Lassine	DEMBELE	Pharmacognosie
Adama	DENOU	Pharmacognosie
Sékou	DOUMBIA	Pharmacognosie
Mahamane	HAÏDARA	Pharmacognosie
Assitan	KALOGA	Législation
Ahmed	MAÏGA	Législation
Aïchata Ben Adam	MARIKO	Galénique
Aboubacar	SANGHO	Législation
Bourama	TRAORE	Législation
Karim	TRAORE	Sciences Pharmaceutiques
Sylvestre	TRAORE	Gestion Pharmaceutique
Aminata Tieba	TRAORE	Pharmacie Hospitalière
Mohamed dit Sarmoye	TRAORE	Pharmacie Hospitalière

DER : SCIENCES DU MÉDICAMENT

1. PROFESSEURS/DIRECTEUR DE RECHERCHE

Ousmane	DOUMBIA	Pharmacie Chimique
Benoît Yaranga	KOUMARE	Chimie Analytique
Ababacar Ibrahim	MAÏGA	Toxicologie

2. MAITRES DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

M Sékou	BAH	Pharmacologie, Chef de DER
---------	-----	----------------------------

3. MAITRES ASSISTANTS/CHARGE DE RECHERCHE

Dominique Patomo	ARAMA	Pharmacie Clinique
Mody	CISSE	Chimie Thérapeutique
Tidiane	DIALLO	Toxicologie
Hamadoun Abba	TOURE	Bromatologie

4. ASSISTANTS/ATTACHE DE RECHERCHE

Mahamadou	BALLO	Pharmacologie
Dalaye Bernadette	COULIBALY	Chimie Analytique
Blaise	DACKOOU	Chimie Analytique
Fatoumata	DAOU	Pharmacologie
Ousmane	DEMBELE	Chimie Thérapeutique
Abdourahamane	DIARA	Toxicologie Bromatologie
Aiguerou dit Abdoulaye	GUINDO	Pharmacologie
Madani	MARIKO	Chimie Analytique
Mohamed El béchir	NACO	Chimie Analytique
Mahamadou	TANDIA	Chimie Analytique
Dougoutigui	TANGARA	Chimie Analytique

DER : SCIENCES FONDAMENTALES

PROFESSEURS/DIRECTEUR DE RECHERCHE

Mouctar	DIALLO	Biologie chef de DER
Cheick F.	TRAORE	Biologie/Entomologie
Mahamadou	TRAORE	Génétique

1. MAITRES DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

Lassana	DOUMBIA	Chimie Appliquée
---------	---------	------------------

2. MAITRES ASSISTANTS/CHARGE DE RECHERCHE

Abdoulaye	KANTE	Anatomie
Boureima	KELLY	Physiologie médicale

3. ASSISTANTS/ATTACHE DE RECHERCHE

Seydou Simbo	DIAKITE	Chimie Organique
Modibo	DIALLO	Génétique
Moussa	KONE	Chimie Organique
Massiriba	KONE	Biologie Entomologie

CHARGES DE COURS (VACATAIRES)

Cheick Oumar	BAGAYOKO	Informatique
Babou	BAH	Anatomie
Adourahamane	COULIBALY	Anthropologie Médicale
Souleymane	COULIBALY	Psychologie de la Santé
Bouba	DIARRA	Bactériologie
Mamadou Lamine	DIARRA	Biologie Végétale, Botanique
Modibo	DIARRA	Nutrition
Moussa I.	DIARRA	Biophysique
Babacar	DIOP	Chimie
Atimé	DIMDE	Bromatologie
Yaya	KANE	Galénique
Boubacar	KANTE	Galénique
Aboubakary	MAIGA	Chimie Organique
Almoustapha	MAIGA	Physiologie
Massambou	SACKO	SCMP/SIM
Modibo	SANGARE	Anglais
Sidi Boula	SISSOKO	Histologie-Embryologie
Fatoumata	SOKONA	Hygiène du Milieu
Fana	TANGARA	Maths
Abdel Kader	TRAORE	Sémiologie/Pathologies Médicales
Boubacar	ZIBEÏROU	Physique

DEDICACE :

Je dédie ce modeste travail :

✓ A Dieu le Père, le Fils et le Saint Esprit

Louange à l'Eternel, Seigneur de l'univers Maître du jour de la rétribution. C'est toi (seul) que nous adorons, et c'est toi (seul) dont nous implorons secours. Guides-nous dans le bon chemin. J'ai eu la chance d'être soutenu dans les moments difficiles, tu t'es occupé de moi sans aucune condition. Merci pour tous.

✓ **A mon Père Feu Zanga DEMBELE :**

C'est avec émotion pour ne pas dire les larmes aux yeux que je parle de toi. Tu m'as enseigné la discipline, le travail, l'honneur, et la dignité. L'éducation que tu m'as donnée est pour moi le meilleur héritage qui puisse exister. Ce travail est le couronnement de la rigueur et de la persévérance que tu nous as toujours enseigné. Tu nous as quitté mais ton image nous est restée en mémoire et nous la garderons toute notre vie. J'aurais voulu que tu sois là en ce jour mais le bon Dieu a décidé autrement. Puisse le bon Dieu dans sa miséricorde t'accorder sa grâce. Amen

✓ **A ma très chère mère, affable, honorable, aimable :**

Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.

Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études.

Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte.

Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études.

Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le Tout Puissant, te préserver et t'accorder santé, longévité et bonheur.

✓ **A mon oncle Siaka Dembélé :**

Tu demeures pour moi un exemple de droiture, de rigueur, de responsabilité, et d'amour des autres. Tu as été toujours là quand il le fallait.

Je ne pourrais jamais oublier toute l'aide tant précieuse qu'indispensable que tu as toujours apporté dans les moments difficiles. Tu as tout donné sans rien me demander. Je te dédis ce travail en guise de reconnaissance.

✓ **A mon grand frère Dr Dembélé et sa femme :**

Vous avez guidé mes premiers pas à Bamako pour continuer mes études, vous avez été une providence pour moi. Mon cher frère et sa femme vous m'êtes le père et la mère, les mots ne suffisent guère pour exprimer l'attachement, l'amour et l'affection que je porte pour vous. Mes anges gardiens et mes fidèles accompagnants dans les moments les plus délicats de cette vie mystérieuse.

Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite à votre famille.

✓ **A ma tante Mastan dite Elisabeth Dembélé :**

Tu es un exemple de foi, d'amour, et de justice. Je ne pourrais jamais oublier toute l'aide que tu m'as apporté. Merci pour tous les sacrifices consentis à mon égard. Ce travail est le tien.

✓ **A toute la famille de feu Zanga Dembélé :**

Je ne sais comment vous remercier. La bonté de vos cœurs et vos bienveillances ne quitteront jamais mon esprit. Vous n'avez jamais cessé de croire que je pouvais devenir ce que je suis. J'ai toujours voulu à travers mes études et mon comportement vous faire plaisir. Que ce travail soit pour vous un motif de fierté. Que nos liens s'affermissent davantage.

✓ **A mes oncles et tantes :**

Votre gentillesse, votre amour, vos conseils et votre soutien m'ont toujours réconforté. Ce travail est le fruit de vos efforts consentis.

✓ **A mes cousins et cousines :**

Je voudrais à travers ce travail vous dire que je vous aime et que rien ne vaut la foi et la gloire. Merci pour la joie de vivre que vous ne cessez de me donner. Puisse Dieu nous unir éternellement.

✓ **A mes très chers amis :** Adama Guindo, Konaré Souleymane, Abdias Fane, Sibiri Dembélé, Jeanne Tessougué et Blaise Sogoba.

Merci pour vos soutiens sans failles. Que le seigneur consolide nos relations. Ce travail est le vôtre.

✓ **A Womégué Dembélé et sa famille :**

Les mots me manquent pour vous remercier. C'est un devoir pour moi de vous dédier ce travail. Je vous remercie pour votre soutien sans faille.

REMERCIEMENTS :

Je remercie : tous mes maîtres de la maternelle jusqu'à l'université : C'est aujourd'hui que j'apprécie mieux le métier, combien fatiguant mais combien noble d'enseignant. Sans vous que serait l'humanité ? Une immense obscurité. Puisse le Seigneur bénir d'avantage cette profession. C'est à vous que je dois ce travail.

Professeur Soukalo Daou : père, maître, merci pour vos enseignements, vos conseils et votre soutien pendant le long de tout ce travail. Votre souci est ma réussite. Merci pour tous.

Tout le **personnel de l'Hôpital Fousseyni Daou de Kayes** particulièrement à son Directeur. Merci de m'avoir accepté et facilité cet immense travail à tous les niveaux.

Docteur Kamaté Jonas : grand frère, encadreur et mon chef de service, restez ambitieux car chaque génération a une mission qu'elle a le droit d'accomplir ou de la trahir. Merci pour toute votre gentillesse et pour tout votre soutien

Docteur Cissé : Grand frère, encadreur, les mots me manquent pour apprécier votre sympathie, votre courage, votre aide et votre amabilité. Merci pour vos connaissances, soutiens, et votre encadrement.

Docteur Dogoni :

Merci d'avoir fait confiance à un parfait inconnu et de l'avoir encadré ; seul dieu saura vous récompensez.

Mes collègues thésards à Kayes : Chers complices, merci pour la bonne collaboration, les conseils, tout votre soutien et bonne chance pour vous tous.

Docteur Adama Dembélé : Aujourd'hui tu es plus qu'un aîné, merci pour toute ton aide précieuse.

A toute la **promotion N'golo Diarra** Je vous souhaite un bon parcours professionnel. Restons unis par l'esprit du travail bien fait.

Au Dr Awa Diarra et le personnel de l'officine furasso. Merci beaucoup. Ce travail est le vôtre.

Au Dr Daou et le personnel de l'officine de la mission. Merci beaucoup. Ce travail est le vôtre

A la famille **Ouattara et amis à Kayes** : on a passé de bons moments ensemble.

Merci pour vos conseils et vos hébergements. Ce travail est le vôtre.

A tous ceux qui, par un mot, m'ont donné la force de continuer.

HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DU JURY : Professeur Ibrahim Izetiégouma MAIGA

- **Professeur de Bactériologie-Virologie à la Faculté de médecine odontostomatologie(FMOS)**
- **Chef de service de laboratoire de biologie médicale et hygiène hospitalière au CHU Point « G ».**

Monsieur le président du jury, cher maître vous nous faites un grand honneur en acceptant de présider ce jury malgré vos multiples occupations.

Nous avons été impressionnés par votre spontanéité, votre simplicité et votre rigueur pour le travail bien.

Vos qualités scientifiques honorifiques, pédagogique et humaine font de vous un maître exemplaire et admirer de tous.

Trouvez ici cher maître l'expression de notre profond respect.

Que Dieu vous donne longue vie.

A NOTRE MAITRE ET JUGE DOCTEUR YACOUBA CISSOKO

- **Maitre-assistant à la Faculté de médecine odontostomatologie(FMOS)**
- **Spécialiste des maladies infectieuses**
- **Spécialiste de gestion des programmes de Santé**

Cher maître

Nous sommes plus que réjouie de vous avoir comme membre de notre jury, la spontanéité avec laquelle vous nous avez accepté d'apporter vos observations à ce travail nous a touchée. Votre recherche du travail bien fait, fait de vous un maître respecté.

Recevez cher maître, l'expression de notre profonde reconnaissance.

A NOTRE MAITRE ET JUGE DOCTEUR BAKARY SAYON KEITA

- **Spécialiste en maladies infectieuses et tropicale**
- **Chef d'unité d'infectiologie de l'hôpital Fousseyni Daou de Kayes**

Cher Maître

La spontanéité avec laquelle vous avez accepté de siéger dans ce jury malgré vos multiples sollicitations nous a comblé. Votre disponibilité, votre rigueur scientifique et votre simplicité font de vous une référence. Permettez-nous honorable Maître, de vous témoigner notre vive reconnaissance et notre profond respect.

A NOTRE MAITRE ET CODIRECTEUR DE THESE DOCTEUR DOGONI OUMAR

- **Président ARCAD/SIDA,**
- **Secrétaire général de l'ordre des pharmaciens de Koulikoro,**
- **Expert en gestion et d'approvisionnement des produits de santé,**
- **Pharmacien gérant de l'officine Iyatou à Guana,**
- **Ancien pharmacien responsable de la pharmacie et du laboratoire du CESAC de Bamako.**

Cher maître, nous ne cesserons jamais de vous remercier pour la confiance que vous avez placée en nous pour effectuer ce travail. Les mots nous manquent pour exprimer combien cela fut un plaisir de travailler avec vous. Homme de principe, votre simplicité, votre sérénité, votre, votre disponibilité et votre rigueur scientifique font de vous un maître exemplaire.

Veillez agréer cher maître l'expression de notre grande admiration et notre profonde reconnaissance.

A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE :

Professeur Soukalo DAO

- **Professeur titulaire en maladies infectieuses et tropicales à la FMOS**
- **Responsable des cours d'infectiologie à la FMOS**
- **Directeur adjoint au SEREFO**
- **Sénior investigateur au programme NAID/NIH/FMOS**
- **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 de langue française (SFPIF).**

Nous vous remercions pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de diriger ce travail malgré vos multiples et importantes 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 rassuré ici cher maître de notre sincère reconnaissance

LISTE DES ABREVIATIONS :

3TC :	Lamivudine
3TC/TDF :	Tenolam
ABC :	Abacavir
ADN :	Acide désoxyribonucléique
Ag :	Antigène
ALAT :	Alanine-Aminotransférase
AMM :	Autorisation de Mise sur le Marché
ARN :	Acide Ribonucléique
ARV :	Antirétroviraux
ASAT :	Aspartate-Aminotransférase
ATV :	Atazanavir
AZT / 3TC / ABC :	Rizivir
AZT OU ZDV :	Zidovudine
AZT/3TC:	Combivir
BAAR	Bacilles acido-alcoolo-résistants
CDC:	Center for Disease Control and prevention
CMH	Complexe majeur d'histocompatibilité
CV	Charge virale
DDA:	Didéoxynosine
DDC:	Dideoxycytidine
DDI:	Didanosine
DDI:	DidéoxyInosine
DRV/r:	Darunavir/RITONAVIR
DRV:	Darunavir
E.L.I.S.A:	Enzyme Linked Immuno-Sorbent Assay

EFV :	Efavirenz
Env. :	Enveloppe
FPV :	Fosamprenavir
FTC :	Emtricitabine
FTC/TDF :	Truvada
FTC/TDF/EFV :	Atripla
Gag :	Groupe antigène
Gp :	Glucoprotéine
HTLV1 :	Human T Cell Leukomian Virus
HTLV3 :	Human T Lymphotropic Virus.
IDV :	Indinavir
IVD :	Intra Veineuse Directe
INNTI :	Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse
INTI :	Inhibiteur Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse
IP :	Inhibiteur de Protéase
LAV :	lymphadénopathies associated virus
LIA:	Line Immuno Assay
LPV/r:	Kaletra
LTR:	Long Terminal Repeat
NFV:	Nelfinavir
NVP :	Nevirapine
OMS	Organisation mondiale de la santé
PCR :	Polymerase Chain Reaction
Pol :	Polymérase
PTME l'enfant	Prévention de la transmission de la mère à l'enfant

PVVIH :	Personne Vivant avec le VIH
RIPA :	Radio Immuno Précipitation Assay
RTV :	Ritonavir
SIDA :	Syndrome d'Immunodéficience Acquise
SQV :	Saquinavir
TDF :	Tenofovir
TPV :	Tipranavir
VIH :	Virus de l'Immunodéficience Humaine

Liste des tableaux: Liste des tableaux et des figures :

Tableau I:Toxicité des antirétroviraux de première ligne et substitution recommandées (OMS) ARV 1ère ligne.	72
Tableau II: proposition des schémas de 1 ère ligne et 2eme ligne	74
Tableau III: Les alternatives de seconde ligne possible en fonction des schémas utilisés en première ligne et en cas de contre-indication ou de toxicité de l'une des molécules du schéma préférentielles .	79
Tableau IV:Répartition des patients selon le sexe	88
Tableau V: Répartition des patients selon le poids actuel	89
Tableau VI: Répartition des patients selon la résidence	89
Tableau VII: répartition des patients selon les professions	90
Tableau VIII: Répartition des patients selon le schéma thérapeutique à l'inclusion	91
Tableau IX: répartition des patients selon le schéma thérapeutique 21ème mois	91
Tableau X: schéma thérapeutique d'inclusion et schéma thérapeutique actuel	92
Tableau XI:répartition des patients en fonction de l'observance thérapeutique	92
Tableau XII: répartition des patients selon l'échec thérapeutique	93
Tableau XIII: répartition des patients en échec selon les facteurs associés	93
Tableau XIV :Répartition des patients selon la confidentialité	94
tableau XV: répartition des patients selon l'utilisation de médicament traditionnel	94
Tableau XVI: répartition des patients selon les difficultés liés au transport	94
Tableau XVII: Répartition des patients selon des effets secondaires	95
Tableau XVIII: répartition des patients selon le respect du délai de renouvellement	98

Tableau XIX :Répartition des patients selon le respect des horaires de prise	98
tableau XX: répartition des patients selon le respect du nombre des comprimés par prise	98
Tableau XXI :corrélacion entre délai de renouvellement et l'échec thérapeutique	101
Tableau XXII: effet secondaire et échec thérapeutique	102
Tableau XXIII :difficulté liés au transport et l'échec thérapeutique	102

Liste des figures :

- Figure 1:structure du VIH [17].....**Erreur ! Signet non défini.**
Figure 2:cycle de réplication du VIH [24]**Erreur ! Signet non défini.**
Figure 3:Histogramme des taux de CD4 de M0 à M21. **Erreur ! Signet non défini.**
Figure 4:histogramme des charges virales de m0 à m21 **Erreur ! Signet non défini.**

Table des matières

1. INTRODUCTION :	32
2. OBJECTIFS :	35
2.1. Objectif général :	35
2.2. Objectifs spécifiques :	35
3. GENERALITES :	36
3.1. Définition :	36
3.2. Historique : [11,12]	36
3.3. EPIDEMIOLOGIE	37
3.3.1. Répartition géographique :	37
3.3.2. STATISTIQUES RÉGIONALES SUR LE VIH	38
3.4. STRUCTURE :	41
3.5. Organisation génétique : [18]	42
3.6. La variabilité génétique du VIH :	43
3.7. Evolution de l'infection par le VIH :	45
3.8. PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES :	46
3.9. MODE DE TRANSMISSION DU VIH : [23]	46
3.9.1. TRANSMISSION SEXUELLE :	47
3.9.2. TRANSMISSION PAR LE SANG ET SES DERIVES :	47
3.9.3. TRANSMISSION MERE-ENFANT (TME) :	47
3.10. Cellules cibles :	48
3.11. REPLICATION VIRALE [24]	48
3.12. DIAGNOSTIQUE BIOLOGIQUE [25]	50
3.12.1. Diagnostic indirect :	50
3.12.2. DIAGNOSTIC DIRECT :	51
3.12.3. LE SUIVI BIOLOGIQUE :	52
3.12.4. TESTS DE RESISTANCE :	52
3.13. LES ANTIRETROVIRAUX :	52
3.13.1. Définition :	52
3.13.2. Historique :	53
3.13.3. Principes du traitement antirétroviral :	53
3.13.4. Classification :	53
3.13.4.1. LES INHIBITEURS D'ENTREE :	53
3.13.4.2. INHIBITEURS DE L'INTEGRASE	54
3.13.4.3. LES INHIBITEURS DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE :	55
3.13.4.4. Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse	63
3.13.4.5. INHIBITEURS DE LA PROTEASE	66
3.14. Politique et protocole National du Mali 2012	69
3.14.1. Indications du traitement [30].	69
3.14.2. Schémas thérapeutiques :	70

3.14.3.	Traitement de la coïnfection VIH/TB	73
3.14.4.	Prise en charge des patients infectés par le VIH-2 ou Co-infections VIH-1 et VIH-2 (ou patients infectés par le VIH-1 du groupe O).....	75
3.14.5.	Coïnfections VIH/ hépatites virales.....	76
3.14.6.	Définition de l'échec thérapeutique	77
3.14.7.	Suivi des patients adultes et adolescents [31].	81
3.14.7.1.	Information et préparation du patient	81
4.	MATERIEL ET METHODES :	84
4.1.	Type et période d'étude :	84
4.2.	Cadre et lieu d'étude :	84
4.3.	Population d'étude :	84
4.4.	Critères d'inclusion :	84
4.5.	Critères de non inclusion :	84
4.6.	Les variables de l'étude :	84
4.8.	Collecte des données :	85
4.9.	Méthodes d'analyse et de traitement des données :	85
4.10.	Critères de définitions :	85
➤	Echec thérapeutique	85
	Définition de l'échec thérapeutique :	85
4.11.	Aspect éthique :	86
4.12.	Diagramme de Gantt :	87
5.	RESULTATS :	88
6.	COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS :	105
7.	CONCLUSION :	110
8.	RECOMMANDATIONS :	111
9.	REFERENCES :	112

Liste des tableaux: Liste des tableaux et des figures :

Tableau I:Toxicité des antirétroviraux de première ligne et substitution recommandées (OMS) ARV 1ère ligne.	72
Tableau II: proposition des schémas de 1 ère ligne et 2eme ligne	74

Tableau III: Les alternatives de seconde ligne possible en fonction des schémas utilisés en première ligne et en cas de contre-indication ou de toxicité de l'une des molécules du schéma préférentielles .	79
Tableau IV: Répartition des patients selon le sexe	88
Tableau V: Répartition des patients selon le poids actuel	89
Tableau VI: Répartition des patients selon la résidence	89
Tableau VII: répartition des patients selon les professions	90
Tableau VIII: Répartition des patients selon le schéma thérapeutique à l'inclusion	91
Tableau IX: répartition des patients selon le schéma thérapeutique 21ème mois	91
Tableau X: schéma thérapeutique d'inclusion et schéma thérapeutique actuel	92
Tableau XI: répartition des patients en fonction de l'observance thérapeutique	92
Tableau XII: répartition des patients selon l'échec thérapeutique	93
Tableau XIII: répartition des patients en échec selon les facteurs associés	93
Tableau XIV : Répartition des patients selon la confidentialité	94
tableau XV: répartition des patients selon l'utilisation de médicament traditionnel	94
Tableau XVI: répartition des patients selon les difficultés liés au transport	94
Tableau XVII: Répartition des patients selon des effets secondaires	95
Tableau XVIII: répartition des patients selon le respect du délai de renouvellement	98
Tableau XIX : Répartition des patients selon le respect des horaires de prise	98
tableau XX: répartition des patients selon le respect du nombre des comprimés par prise	98
Tableau XXI : corrélation entre délai de renouvellement et l'échec thérapeutique	101
Tableau XXII: effet secondaire et échec thérapeutique	102
Tableau XXIII : difficulté liés au transport et l'échec thérapeutique	102

Liste des figures :

- Figure 1:structure du VIH [17].....**Erreur ! Signet non défini.**
Figure 2:cycle de réplication du VIH [24]**Erreur ! Signet non défini.**
Figure 3:Histogramme des taux de CD4 de M0 à M21. **Erreur ! Signet non défini.**
Figure 4:histogramme des charges virales de m0 à m21 **Erreur ! Signet non défini.**

Table des matières

1. INTRODUCTION :	32
2. OBJECTIFS :	35
2.1. Objectif général :	35
2.2. Objectifs spécifiques :	35
3. GENERALITES :	36
3.1. Définition :	36
3.2. Historique : [11,12]	36
3.3. EPIDEMIOLOGIE	37
3.3.1. Répartition géographique :	37
3.3.2 STATISTIQUES RÉGIONALES SUR LE VIH	38
3.4. STRUCTURE :	41
3.5. Organisation génétique : [18]	42
3.6. La variabilité génétique du VIH :	43
3.7. Evolution de l'infection par le VIH :	45
3.8. PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES :	46
3.9. MODE DE TRANSMISSION DU VIH : [23]	46
3.9.1. TRANSMISSION SEXUELLE :	47
3.9.2. TRANSMISSION PAR LE SANG ET SES DERIVES :	47
3.9.3. TRANSMISSION MERE-ENFANT (TME) :	47
3.10. Cellules cibles :	48
3.11. REPLICATION VIRALE [24]	48
3.12. DIAGNOSTIQUE BIOLOGIQUE [25]	50
3.12.1. Diagnostic indirect :	50
3.12.2. DIAGNOSTIC DIRECT :	51
3.12.3. LE SUIVI BIOLOGIQUE :	52
3.12.4. TESTS DE RESISTANCE :	52
3.13. LES ANTIRETROVIRAUX :	52
3.13.1. Définition :	52
3.13.2. Historique :	53
3.13.3. Principes du traitement antirétroviral :	53
3.13.4. Classification :	53
3.13.4.1. LES INHIBITEURS D'ENTREE :	53
3.13.4.2. INHIBITEURS DE L'INTEGRASE	54
3.13.4.3. LES INHIBITEURS DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE :	55
3.13.4.4. Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse	63
3.13.4.5. INHIBITEURS DE LA PROTEASE	66
3.14. Politique et protocole National du Mali 2012	69
3.14.1. Indications du traitement [30].	69
3.14.2. Schémas thérapeutiques :	70

3.14.3.	Traitement de la coïnfection VIH/TB	73
3.14.4.	Prise en charge des patients infectés par le VIH-2 ou Co-infections VIH-1 et VIH-2 (ou patients infectés par le VIH-1 du groupe O).....	75
3.14.5.	Coïnfections VIH/ hépatites virales.....	76
3.14.6.	Définition de l'échec thérapeutique	77
3.14.7.	Suivi des patients adultes et adolescents [31].	81
3.14.7.1.	Information et préparation du patient	81
4.	MATERIEL ET METHODES :	84
4.1.	Type et période d'étude :	84
4.2.	Cadre et lieu d'étude :	84
4.3.	Population d'étude :	84
4.4.	Critères d'inclusion :	84
4.5.	Critères de non inclusion :	84
4.6.	Les variables de l'étude :	84
4.8.	Collecte des données :	85
4.9.	Méthodes d'analyse et de traitement des données :	85
4.10.	Critères de définitions :	85
➤	Echec thérapeutique	85
	Définition de l'échec thérapeutique :	85
4.11.	Aspect éthique :	86
4.12.	Diagramme de Gantt :	87
5.	RESULTATS :	88
6.	COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS :	105
7.	CONCLUSION :	110
8.	RECOMMANDATIONS :	111
9.	REFERENCES :	112

1. INTRODUCTION :

L'introduction de multi thérapies antirétrovirales dès 1998 a permis de réduire de façon significative la mortalité liée à l'infection du VIH/SIDA. Cependant le traitement à long terme n'est pas sans risque majeur parmi lesquels la survenue d'échec virologique ou de résistance. L'apparition de souches mutantes (14) est devenue au fil des années une préoccupation de la communauté scientifique [1].

L'infection à VIH est alors transformée en une maladie chronique, où une bonne observance prolongée au traitement ARV est le meilleur garant pour un succès thérapeutique au long cours [2].

Les échecs virologiques observés de plus en plus dans le monde chez les personnes nouvellement infectées pose un problème de santé publique car elle constitue une menace pour les programmes de traitement du VIH/SIDA. Ces échecs thérapeutiques sont multifactoriels mais il est reconnu aujourd'hui que la mauvaise observance du traitement anti rétroviral est la principale cause des échecs du traitement ARV [3,4].

Dans le contexte africain, les données générées en Côte d'Ivoire, en Ouganda et au Sénégal mettent en évidence les mêmes facteurs liés à l'observance : manque de moyens financiers, rupture de stock à la pharmacie, effets secondaires des médicaments, déplacements ou voyages, influence négative de l'entourage et aggravation de l'état clinique [5].

Au Mali, 19,3% des patients sous ARV présentent, des échecs thérapeutiques avec un délai de survenu de 12 mois. Cette étude montre la nécessité de renforcer l'observance du traitement chez les patients en première ligne à travers un programme d'éducation. Ainsi que d'augmenter l'accessibilité des tests de génotypage aux patients en échec [6].

La réplication du VIH entraîne, dès les phases précoces, une activation intense du système immunitaire qui perdure et s'intensifie dans la phase chronique.

Parallèlement, le VIH détruit progressivement le système immunitaire par déplétion des cellules exprimant le récepteur CD4. Le mécanisme précis de cette déplétion CD4 est encore mal connu. L'installation d'un déficit immunitaire cellulaire est inexorable chez plus de 90 % des patients [1].

Sans traitement ARV, la persistance de l'infection à VIH induit un déficit profond de l'immunité cellulaire.

Cette phase ultime constitue le syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) caractérisée par la survenue de la plupart des infections opportunistes qui constituent les principales causes de morbi-mortalité liées au VIH/SIDA [7].

Le traitement antirétroviral a pour objectif principal d'empêcher la progression vers le SIDA. Il aide à atteindre et à maintenir au stade indétectable la charge virale plasmatique [7].

Après plus d'une vingtaine d'années de lutte contre le VIH-SIDA, cette affection demeure toujours pandémique [8].

De 1981 à 2010, le SIDA a causé la mort de plus de 25 millions de personnes.

Le rapport de l'ONU SIDA montre que le nombre de personnes ayant accès aux antirétroviraux a plus que doublé depuis 2010 [9].

L'extraordinaire progression du traitement antirétroviral depuis 2010 dans un grand nombre de pays parmi les plus touchés dans le monde a permis de réduire le nombre de décès dus au SIDA de 1,5 millions en 2010 (1,3-1,7million) à 1,1 millions (940000-1,3 million) en 2015[9]

L'ONU-SIDA estimait 2,1 millions le nombre des nouvelles infections par le VIH survenues au cours de l'année 2015 et le nombre de décès lié à la maladie SIDA enregistré sur la même période dans le monde entier [9].

En juin 2016 : 18,2 millions personnes vivant avec le VIH avaient accès à la thérapie antirétrovirale, contre 15,8 millions en juin 2015 et 7,5 millions en 2010 [9].

Les résultats de la dernière étude de séroprévalence de l'infection à VIH réalisée en 2012 dans la population générale adulte au cours de l'Enquête Démographique et de Santé V au Mali (EDSM-V), avaient montré une baisse du taux de prévalence du VIH de 1,3% à 1,1% faisant du Mali un pays où la prévalence du VIH/SIDA était à la tendance de stabilisation. [10]

Toutefois, l'examen attentif de cette étude révélait des caractéristiques variables selon :

- **Le sexe** : globalement les femmes étaient les plus touchées 1,3% contre 0,8% chez les hommes [10].
- **Les régions** : le district de Bamako restait le plus touché (1,7%), suivie des régions de Ségou 1,2%, **Kayes 1,0%**, Koulikoro 1,0%, Sikasso 0,8% et Mopti 0,7% [10].

Débutée en 2001 à partir de 3 sites prescripteurs, l'Initiative Malienne d'Accès aux ARV (IMAARV) a permis le financement massif des médicaments antirétroviraux. La prise en charge gratuite des personnes vivant avec le VIH a commencé en 2004 par l'instauration de la gratuité des soins et ARV et a été suivie en mars 2005 par l'instauration de la gratuité du bilan biologique [10]. Aujourd'hui cette activité s'étend à toutes les régions du pays et plus particulièrement à tous les hôpitaux. La réalisation du taux de CD4 et la charge virale constituent un des grands axes de surveillance de l'évolution de l'infection à VIH [10].

Pour minimiser les risques de résistance aux ARV et assurer leur efficacité au long cours, d'où l'intérêt d'aborder les facteurs associés aux succès thérapeutique des antirétroviraux.

Hypothèse de recherche :

- La mauvaise observance serait liée aux facteurs socio-économiques.
- Les paramètres immunologiques et virologiques ne seraient pas réalisés régulièrement à l'hôpital.

2. OBJECTIFS :

2.1. Objectif général :

Identifier les facteurs associés à l'échec thérapeutique des antirétroviraux chez les Personnes Vivant avec le VIH1 (PVVIH) suivies à l'Hôpital Fousseyni Daou de Kayes.

2.2. Objectifs spécifiques :

- ✓ Décrire le profil sociodémographique des patients vivant avec le VIH ;
- ✓ Décrire les schémas ARV utilisés chez ces patients ;
- ✓ Décrire le niveau d'observance chez ces patients ;
- ✓ Décrire l'évolution des paramètres immuno-virologique chez ces patients ;
- ✓ Déterminer la fréquence de l'échec thérapeutique ;
- ✓ Déterminer les facteurs associés à l'échec thérapeutique .

3. GENERALITES :

3.1. Définition : Le virus de l'immunodéficience humaine ou VIH, est un rétrovirus qui cible le système immunitaire humain. De la famille des rétrovirus et la sous famille des lentivirus, le VIH est l'agent causal du sida [11].

3.2. Historique : [11,12]

L'histoire du SIDA débute en Juillet 1981 lorsque the center for disease control (CDC) and prevention est informé de l'utilisation de pentatomide dans les hôpitaux de Los Angeles pour traiter cinq (5) jeunes adultes atteints d'une forme particulière grave de pneumocystose pulmonaire.

La survenue d'autres cas semblables chez des homosexuels et des toxicomanes, aboutit à individualiser une nouvelle entité clinique se manifestant par une altération de l'immunité et donc appelée syndrome d'immunodéficience acquise. C'est ainsi qu'en 1983 une équipe de l'institut Pasteur dirigée par le professeur Montagnier, pour la première fois, a isolé le virus du VIH/sida à partir des cellules d'un ganglion prélevé chez un homosexuel de retour des USA et présentant en amont du SIDA des lymphadénopathies. Il s'agit d'un nouveau virus qui sera baptisé LAV (lymphoma Associated Virus).

En 1984, l'équipe du professeur GALLO aux Etats unis d'Amérique isole à son tour le virus du sida qu'elle va appeler HTLV3 (Human T Lymphotropic virus). L'équipe du professeur Lévy à San Francisco, de son côté isole également le virus du SIDA en 1986 qu'elle baptise LAV.

La pandémie a d'emblée suggéré une transmission par un agent pathogène présent dans le sang et les humeurs.

L'hypothèse rétrovirale a très rapidement été avancée d'autant qu'il existait plusieurs modèles animaux de déficits immunitaires impliquant cette famille de virus et que le virus HTLV1 (Human T Cell Leukemia Virus) venait d'être isolé chez les malades atteints de leucémie de lymphome T humain.

Un second virus appelé HIV2 a été identifié en 1985 puis en 1986 par le professeur Luc Montagnier. Ce second virus diffère du premier au niveau des protéines de surface, et est essentiellement en Afrique (de l'ouest) [11,12].

En Afrique :

Les premiers cas de sida ont été signalés en Afrique de l'Est au début des années 1980, dans la région des grands lacs en Ouganda et en Tanzanie. L'épidémie s'est progressivement étendue à l'Ouest et au Sud de l'Afrique [13].

Au Mali, le premier cas de Sida a été décrit en 1986 par le Pr. A. Guindo dans le service de gastro-entérologie de l'hôpital Gabriel Touré. [14]

3.3.EPIDEMIOLOGIE

3.3.1.Répartition géographique :

L'ONU-SIDA estimait que 19,5 millions de personnes avaient accès au traitement antirétroviral ; 36,7 millions de personnes dans le monde vivaient avec le VIH ; 1,8 million de personnes ont été nouvellement infectées par le VIH et 1 million de personnes sont mortes de maladies liées au sida en 2016 [15].

Depuis le début de l'épidémie, 76,1 millions de personnes ont été infectées par le VIH et 35,0 millions de personnes décédées de suite de maladies liées au sida [15].

Parmi les 36,7 millions de personnes vivant avec le VIH en 2016, on comptait 34,5 millions d'adultes, 17,8 millions de femmes (15 ans et plus) et 2,1 millions d'enfants (< 15 ans). En outre, 1,8 million de personnes ont été infectées par le VIH en 2016. Cependant, Depuis 2010, les nouvelles infections par le VIH chez les adultes ont diminué d'environ 11 %, passant de 1,9 million (en 2010) à 1,7 million en 2016. Les nouvelles infections par le VIH chez les enfants ont diminué de 47 % depuis 2010. [15].

Quant aux décès liés au SIDA, ils ont diminué de 48 % depuis le niveau le plus élevé de 2005. Ainsi en 2016, 1 millions de personnes sont mortes de suite des maladies liées au sida dans le monde, contre 1,9 million en 2005 et 1,5 million en 2010 [15].

3.3.2 STATISTIQUES RÉGIONALES SUR LE VIH

Moyen-Orient et Afrique du Nord

- En 2016, il y avait 230 000 personnes qui vivaient avec le VIH et environ 18 000 nouvelles infections par le VIH dans la région,
- Les nouvelles infections à VIH ont diminué de 4 % entre 2010 et 2016,
- Entre 2010 et 2016, le nombre de décès liés au sida dans la région a augmenté de 19 %,
- La couverture du traitement en 2016 n'était que de 24 % chez les personnes vivant avec le VIH au Moyen-Orient et en Afrique du Nord [16].

Europe de l'Est et Asie centrale

- En 2016, il y avait 1,6 million de personnes vivant avec le VIH et selon les estimations 190 000 nouvelles infections par le VIH dans la région,
- Les nouvelles infections à VIH ont augmenté de 60 % entre 2010 et 2016,
- La couverture thérapeutique n'est que de 28 % chez les personnes vivant avec le VIH et entre 2010 et 2016, le nombre de décès liés au sida dans la région a augmenté de 27% [16].

Europe occidentale et centrale et Amérique du Nord

- En 2016, il y avait 2,1 millions de personnes vivant avec le VIH et environ 73 000 nouvelles infections par le VIH dans la région,
- Entre 2010 et 2016, le nombre de décès liés au sida dans la région a diminué de 32 % [16].

Caraïbes

- En 2016, il y avait 310 000 personnes vivant avec le VIH et selon les estimations 18 000 nouvelles infections par le VIH dans la région,

- Entre 2010 et 2016, le nombre de décès liés au sida dans la région a chuté de 28 %,

▪ La couverture thérapeutique en 2016 était de 52 % chez les personnes vivant avec le VIH dans les Caraïbes [16].

Amérique latine

▪ En 2016, il y avait 1,8 million [1,4 million - 2,1 millions] de personnes vivant avec le VIH en Amérique et environ 97 000 nouvelles infections par le VIH dans la région.

- Le nombre de nouvelles infections à VIH n'a pas varié entre 2010 et 2016,

- Entre 2010 et 2016, le nombre de décès liés au sida dans la région a chuté de 12 %.

▪ La couverture de traitement en 2016 était de 58 % parmi toutes les personnes vivant avec le VIH en Amérique latine [16].

Asie et Pacifique

▪ En 2016, il y avait 5,1 millions [3,9 millions - 7,2 millions] de personnes vivant avec le VIH et environ 270 000 nouvelles infections par le VIH dans la région,

- Les nouvelles infections à VIH ont diminué de 13 % entre 2010 et 2016,

- Entre 2010 et 2016, le nombre de décès liés au sida dans la région a diminué de 30 %.

▪ La couverture du traitement était de 47 % chez les personnes vivant avec le VIH en Asie et dans le Pacifique.

▪ On estime que 2,4 millions de personnes ont eu accès à un traitement antirétroviral en Asie et Pacifique en 2016.

Afrique de l'Est et du Sud

- En 2016, il y avait 19,4 millions de personnes vivant avec le VIH et environ 790 000 nouvelles infections par le VIH en Afrique orientale et australe. Les nouvelles infections à VIH ont diminué de 29 % entre 2010 et 2016,

- Entre 2010 et 2016, le nombre de décès liés au sida dans la région a diminué de 42 % [16].

- **En 2016, en Afrique orientale et australe :** 11,7 millions de personnes ont eu accès au traitement antirétroviral, 60 % de toutes les personnes vivant avec le VIH dans la région.

- 67 % des femmes adultes (15 ans et plus) et 51 % des hommes adultes avaient accès à un traitement antirétroviral en Afrique orientale et australe en 2016,

- Six personnes sur 10 sous thérapie antirétrovirale vivent en Afrique orientale et australe [16].

Afrique de l'Ouest et du Centre

- En 2016, il y avait 6,1 millions de personnes vivant avec le VIH et environ 370 000 de nouvelles infections par le VIH en Afrique de l'Ouest et en Afrique centrale.

- Les nouvelles infections à VIH ont diminué de 9 % entre 2010 et 2016 [16].

- Entre 2010 et 2016, le nombre de décès liés au sida dans la région a diminué de 21 %,

- En 2016, en Afrique de l'Ouest et en Afrique centrale, 2,1 millions de personnes ont eu accès à un traitement antirétroviral, 35 % de toutes les personnes vivant avec le VIH dans la région,

Selon les résultats de la dernière étude de séroprévalence de l'infection à VIH réalisée en 2012 dans la population générale adulte au cours de l'Enquête Démographique et de Santé V au Mali (EDSM-V) excepté les régions du nord, ont montré une baisse du taux de prévalence du VIH de 1,3% à 1,1% faisant du Mali un pays où la prévalence à VIH SIDA est à la tendance de stabilisation [10]

3.4.STRUCTURE :

La structure du HIV comporte :

➤ Une **enveloppe virale** constituée d'une bicouche lipidique et de deux sortes de glycoprotéines : gp120 et gp 41. La molécule gp 41 traverse la bicouche lipidique tandis que la molécule gp120 occupe une position plus périphérique [17].

Elle joue le rôle de récepteur viral de la molécule membranaire CD4 des cellules hôtes. L'enveloppe virale dérive de la cellule hôte. Il en résulte qu'elle contient quelques protéines membranaires de cette dernière, y compris des molécules du CMH [17].

➤ Un **cor viral ou nucléocapside (génomme + capsid)**, qui inclut une couche de protéine p17 et une couche plus profonde de protéines p24

➤ Un **génomme** constitué de deux copies d'ARN simple brin associées à deux molécules de transcriptase inverse (p64) et à d'autres protéines enzymatiques (Protéase p10 et intégrase p32) [17]

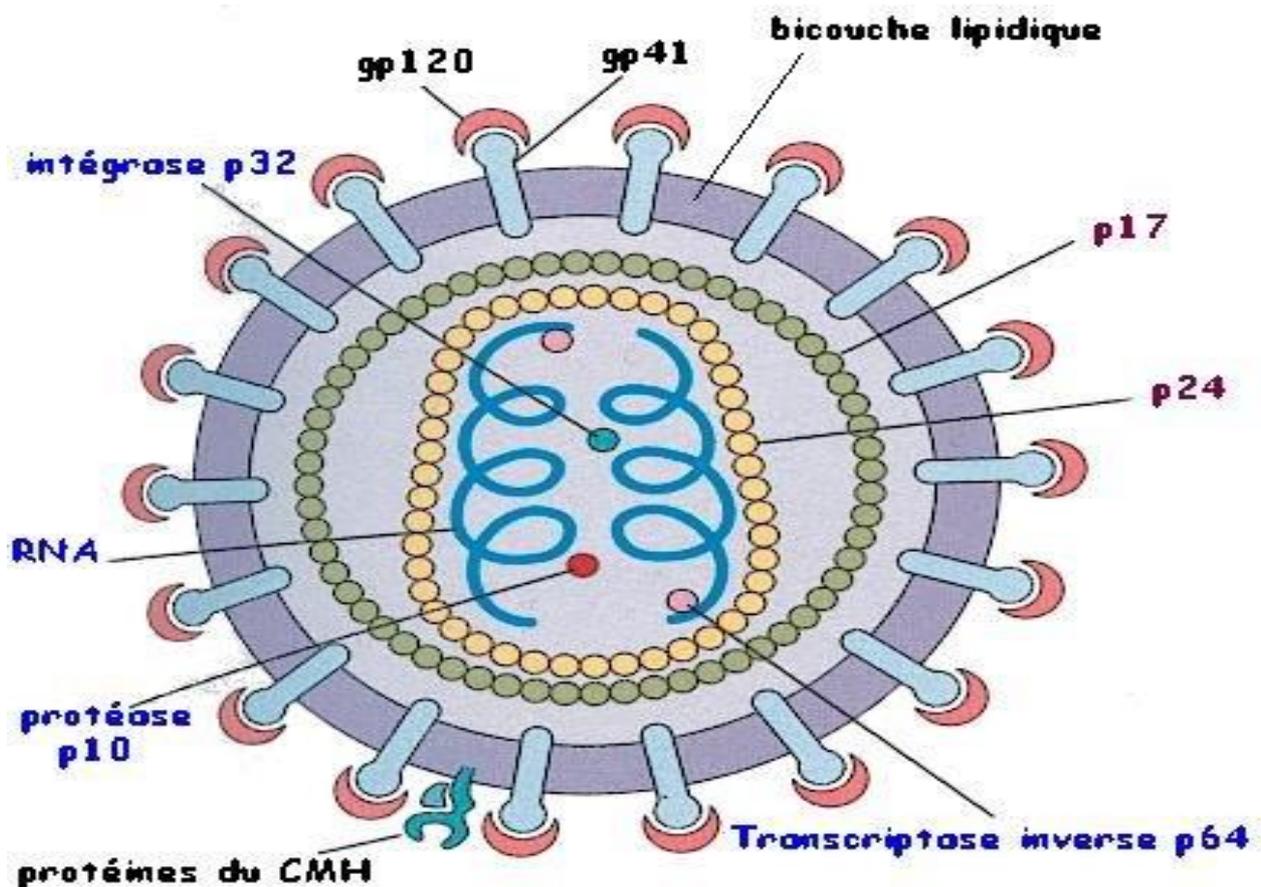


FIGURE 1:STRUCTURE DU VIH [17]

3.5.Organisation génétique : [18]

Le génome du VIH est constitué de deux brins ARN. Comme tous les rétrovirus, le VIH possède trois gènes de structures.

- Le gène gag (ou groupe antigène) qui code pour les protéines internes ;
- Le gène Pol (ou polymérase) qui code pour la reverse transcriptase (protéase, polymérase, intégrase).
- Le gène env. (pour enveloppe) qui code pour les glycoprotéines d'enveloppe.
- En plus de ces trois gènes, il existe de nombreux gènes régulateurs pour la structure du VIH : il s'agit des gènes tat, rev, nef, vif, vpr, vpu appelés gènes accessoires.

Le génome du VIH1 et celui du VIH2 partagent entre eux globalement 42% d'homologie. Ainsi pour les 6 gènes accessoires ; vif, nef, vpr, tat et rev sont communs aux deux virus VIH1 et VIH2 ; VIH1 possède en plus vpu et le VIH2 possède vpx en plus.

Chez le VIH1 :

- Le gène gag synthétise un précurseur intracellulaire de poids moléculaire (PM) 55kdaltons clivé en trois protéines ;
- La protéine P24 (PM=24000), protéine majeure de la capside
- La protéine p17 (PM=17000), protéine de matrice ; phosphoprotéine N terminale
- La protéine p15 (PM=15000), nucléoprotéine N terminale.
- Le gène env. synthétise un précurseur glycosylé intracellulaire de **160** K daltons clivé en glycoprotéines de surface (la **GP120**) et une protéine transmembranaire (la **GP41**).
- Le gène Pol code pour trois enzymes qui sont respectivement de l'extrémité N terminale à l'extrémité C terminale :
- La protéase indispensable au clivage du précurseur gag **P55** et donc à la maturation des virions.
- La transcriptase inverse fortement immunogène chez l'hôte
- L'endonucléase ou intégrase également immunogène.

Le VIH2 est moins virulent que le VIH1 et est surtout rencontré en Afrique de l'Ouest [19].

3.6.La variabilité génétique du VIH :

Le processus d'évolution existe chez toutes les espèces vivantes mais celle du VIH-1 se différencie par sa rapidité conduisant à l'existence d'un grand nombre de variant. Dès 1985, il a été montré que la variabilité génétique du VIH-1 était très importante.

Les différents facteurs induisant la grande variabilité du VIH résultent principalement de deux phénomènes

▪ **Des mutations aléatoires fréquentes**

Le taux de mutations aléatoires est au moins 1000 fois plus important au niveau du génome du VIH qu'au niveau du génome humain. En effet, la TI qui permet au VIH de se répliquer, est une enzyme qui ne possède pas d'activité exonucléase de 3'' vers 5''. Les erreurs introduites au cours de la transcription inverse sont donc fréquentes et sont estimées à une erreur tous les 10000 nucléotides copiés.

Le génome étant composé d'environ 10000 nucléotides, il sera introduit environ une mutation à chaque cycle de réplication. Au sein de l'organisme d'une personne infectée et non traitée, on estime que 10 milliards de virions sont renouvelés chaque jour. Chez un même individu, le virus est présent sous forme d'une population virale polymorphe avec une multitude de génomes différents (ou « variants »), c'est ce qu'on appelle une « quasi espèce ». Chez le sujet récemment infecté, les virus circulants sont génétiquement très homogènes. Cette population virale va évoluer avec un taux global de changement estimé à 1% par an pour le gène env. et 0,5% par an pour le gène gag. Un mélange complexe de variants va apparaître progressivement et évoluer de façon différente et indépendante au niveau des différents tissus et cellules (Coffin 1995) [20].

▪ **Les recombinaisons génétiques**

Le phénomène de recombinaison, mis en évidence en 1989 (Clavel et al. 1989), est dû à la capacité de la TI de passer d'une molécule d'ARN à l'autre lors de la transcription inverse, créant ainsi un ADN recombinant. Ainsi, lorsqu'une seule cellule est infectée par deux virions génétiquement différents, les séquences peuvent donner naissance à des formes recombinantes. Ce processus aléatoire est favorisé par les comportements à risque qui augmentent la probabilité de contaminations multiples chez un même individu [20].

Les erreurs de la transcriptase inverse et les recombinaisons produisent de nombreux virions différents. Si la plupart des mutations entraînent la production de virions défectifs, certaines d'entre elles confèrent un grand pouvoir d'adaptation permettant au virus d'échapper au système immunitaire de son hôte. Seuls les virions les mieux adaptés seront sélectionnés et se multiplieront dans l'organisme.

La prise d'un traitement antirétroviral entraînera également une sélection au sein de la population virale en favorisant les variants les plus résistants à la molécule en cas de réplication virale sous traitement. D'où, l'intérêt des multi thérapies efficaces visant ainsi à empêcher toute adaptation du virus [20].

La diversité génétique est l'une des caractéristiques majeures de cette famille de virus.

Le VIH1 et le VIH2 présentent d'importantes différences entre eux tant au niveau génomique (42% seulement d'homologie nucléotidique) qu'au niveau des protéines virales. [17]

L'un des obstacles à l'élaboration d'un vaccin efficace est donc représenté par ce phénomène de variabilité qui n'est pas non plus sans conséquence sur la physiopathologie de la maladie et sur sa prise en charge thérapeutique.

Parmi les variant de type HIV-1 trois groupes sont identifiés :

- groupe M séparé en 11 sous-types d'A à K
- groupe O
- groupe N

La pandémie du SIDA est due aux virus HIV-1 rattachés au groupe M [17]

3.7.Evolution de l'infection par le VIH :

Lors de la période d'incubation, qui correspond aux dix premiers jours qui suivent la contamination, le virus VIH va se répliquer « silencieusement » et à cette phase il n'existe aucun marqueur virologique détectable. Puis, survient une phase de virémie intense qui correspond à la primo-infection où :

- La charge virale plasmatique peut être décelée à compter du onzième jour ;
- L'antigénémie p24 est détectable dès le quinzième jour ;
- Une diminution des lymphocytes CD4 et CD8 est observée.

C'est seulement trois semaines après le contage que les premiers anticorps sériques vont apparaître.

Puis, au fur et à mesure que la réponse immunitaire de l'hôte va s'installer, la charge virale va diminuer jusqu'à atteindre un état d'équilibre.

Au cours de cette phase asymptomatique, la réplication virale se poursuit avec une diminution lente et progressive des lymphocytes CD4+ qui s'étend sur plusieurs années. Au stade SIDA, phase avancée de la maladie, le déclin des CD4+ se poursuit jusqu'à leur disparition complète, associée à une « explosion » des marqueurs viraux avec, d'une part, une très forte augmentation de la charge virale et, d'autre part, la réapparition de l'Ag p24[21].

3.8. PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES :

Comme tout virus enveloppé le VIH est sensible aux solvants des lipides et aux détergents : 1% du triton X 100 ; 0,5% du desoxycholate de Na. - Il est inactivé par chauffage à 56°C pendant 30 mn, à PH supérieur à 10 ou inférieur à 6. - Le virus est également inactivé en 5 mn par l'hypochlorite de sodium à 0,2% (ou eau de Javel 10%) ; l'éthanol à 70% et au glutaraldéhyde) 0,2%. - A 20°C à haute concentration il pourrait survivre pendant 15 jours et près de 11 jours à 37°C. 2

3.9. MODE DE TRANSMISSION DU VIH : [23]

Les modes de transmission du VIH sont :

- La transmission sexuelle,
- La transmission sanguine
- La transmission mère-enfant

Le facteur déterminant du risque infectieux est la charge virale du produit biologique contaminant.

Celle-ci dépend du stade de la maladie chez le sujet contaminant (charge virale élevée à la phase aiguë et au stade tardif de la maladie en absence de traitement efficace).

3.9.1. TRANSMISSION SEXUELLE :

La transmission sexuelle du VIH est le mode de contamination le plus fréquent (plus de 90% à l'échelle mondiale). Cette transmission peut se faire lors de rapports hétérosexuels ou homosexuels non protégés avec une personne contaminée.

Certains facteurs locaux augmentent le risque : rapport anal réceptif, lésion génitale, saignement. Un seul contact peut suffire [23].

3.9.2. TRANSMISSION PAR LE SANG ET SES DERIVES :

Le partage de matériel d'injection souillé par du sang contaminé explique l'extension chez les usagers de drogue par voie intraveineuse.

L'exposition au sang contaminé surtout le corps médical.

L'ensemble des dons de sang est obligatoirement testé, le risque résiduel est très faible. Les dons d'organes ou de tout produit vivant humain sont également testés [23].

3.9.3. TRANSMISSION MERE-ENFANT (TME) :

Il est désormais bien établi que la transmission virale se produit :

- En fin de grossesse, dernier trimestre (5%)
- Au moment de l'accouchement (15%)
- Au cours de l'allaitement maternel (15% environ).

En absence d'allaitement, environ 35% des cas de transmission se produisent in utero au cours du troisième trimestre de grossesse. Près de 65% des cas de transmission se produisent le jour de l'accouchement du fait surtout des échanges sanguins qui augmentent au cours du travail, mais aussi du fait du passage de l'enfant dans la filière génitale maternelle. L'objectif du traitement préventif est donc de réduire la réplication virale en fin de grossesse pour diminuer au maximum la quantité de virus présente dans le sang maternel et dans le compartiment génital au moment de l'accouchement [23].

3.10. Cellules cibles :

Il s'agit :

- Des lymphocytes T qui possèdent le récepteur CD4 et les corécepteurs (CCR5 ou CXCR4) nécessaires à la pénétration du virus dans la cellule, c'est-à-dire les lymphocytes Helper. Ces cellules cibles du VIH constituent la clé de voute du système immunitaire, leur destruction progressive conduit à une immunodépression majeure ;
- Mais aussi des monocytes/macrophages, cellules dendritiques, cellules de Langerhans dans la peau, cellules microgliales dans le cerveau [14].

3.11. REPLICATION VIRALE [24].

Le VIH est un virus intracellulaire obligatoire (virus à enveloppe).

Les cellules cibles : ce sont les cellules qui portent à leur surface un motif protéique appelé CD4 (les lymphocytes T4, monocytes, macrophages, les cellules folliculaires dendritiques des ganglions, les cellules de Langerhans, les cellules micro gliales du cerveau).

Les principales étapes du cycle de réplication du VIH dans la cellule hôte sont :

- Etape A : Fixation

Cette étape correspond à l'adsorption et à la pénétration du virus dans la cellule grâce d'une part aux glycoprotéines (gp120, gp41) présentes sur sa membrane et d'autre part aux récepteurs CD4 et corécepteur (CXCR4, CCR5) de la cellule hôte. Cette étape constitue la cible des inhibiteurs de fusion.

- Etape B : Transcription

Les informations génétiques du VIH étant sous forme d'ARN doivent subir une traduction en ADN Pro-viral pour intégrer le matériel génétique de la cellule. Cette étape constitue la cible des médicaments de la famille des INRT et des INNRT.

- **Etape C : Intégration**

L'intégrase, une enzyme qui permet d'intégrer l'ADN pro viral issu de la transcription inverse à l'ADN cellulaire en occupant ce dernier et recollant avec l'ADN viral.

- **Etape D : Synthèse**

Une étape assurée par les ARN messagers viraux qui portent les informations nécessaires à la synthèse de nouveaux virions.

- **Etape E : Maturation**

Une troisième enzyme, la protéase découpe les protéines virales ainsi synthétisées leur permettant de s'associer à l'ARN pour former de nouvelles particules virales. Cette enzyme est la cible des molécules de la famille des inhibiteurs de protéase.

- **Etape F : Bourgeoisement :**

Au cours de cette étape, les virus formés dans l'étape précédente sortent de la cellule par bourgeoisement donnant ainsi naissance à de nouveaux virus capables d'infecter d'autres cellules.

Chacune de ces étapes constitue une cible potentielle pour une thérapeutique antirétrovirale.

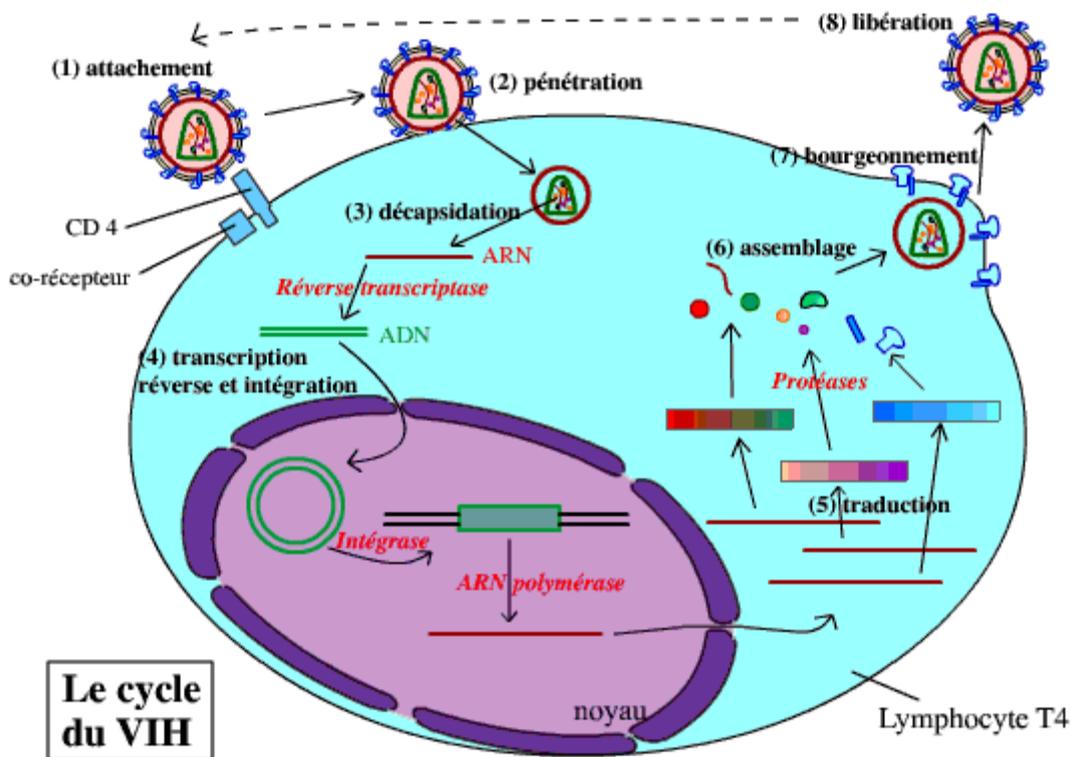


FIGURE 2: CYCLE DE REPLICATION DU VIH [24]

3.12. DIAGNOSTIQUE BIOLOGIQUE [25]

Il est fondé sur la détection des anticorps sériques anti-VIH. Dans certaines conditions comme la primo-infection ou chez le nouveau-né de mère séropositive pour le VIH, il est nécessaire de recourir à d'autres méthodes de diagnostics telles que la détection d'antigènes viraux circulant, la détection de matériel génétique à partir de plasma ou de cellules infectées ou encore la détection de virus par Co-culture lymphocytaire (diagnostic direct) [25].

3.12.1. Diagnostic indirect :

Test de dépistage :

La détection des anticorps anti-VIH repose sur la réalisation et la visualisation d'une réaction antigène anticorps entre les anticorps sériques du sujet infecté et les antigènes viraux produits en laboratoire. Les méthodes de référence pour la visualisation de cette réaction sont actuellement des méthodes immuno-enzymatiques de type ELISA. On distingue des ELISA de première, deuxième et troisième génération.

Tests de confirmation :

❖ **Le western blot**

C'est la technique de référence. 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.

❖ **La RIPA (Radio Immuno Précipitation Assay)**

C'est une technique difficile à standardiser, réservée aux laboratoires spécialisés et agréés.

❖ **Les tests de confirmation de deuxième génération**

Encore appelés Line Immuno Assay < LIA >, ces tests utilisent des protéines recombinantes et/ou des peptides synthétiques des VIH.

3.12.2. DIAGNOSTIC DIRECT :

Détection de l'antigène p24

Les méthodes ELISA commercialisées détectent essentiellement la protéine p24 du VIH-1. La positivité de la réaction peut être confirmée par un test de neutralisation qui permet d'exclure un possible faux positif. 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 [26].

Amplification génique :

La PCR (Polymérase Chain Réaction) permet de détecter de faibles quantités plasmatiques d'ADN du VIH. L'intérêt de la PCR est de détecter de très faibles quantités de virus alors que les anticorps spécifiques ne sont pas encore dosables. Elle permet également de rechercher le VIH dans les différents tissus ou cellules et de quantifier la charge virale [26].

Quantification du virus :

Cela se fait par la charge virale plasmatique, c'est un facteur prédictif de l'évolution de la maladie et aussi un élément fondamental de la surveillance thérapeutique [26].

3.12.3. LE SUIVI BIOLOGIQUE :

Le suivi biologique doit évaluer le nombre de lymphocyte CD4 (pourcentage et valeur absolue) et la charge virale [14].

3.12.4. TESTS DE RESISTANCE :

Les tests génotypiques, devenus une pratique courante dans les pays développés permettent de détecter les mutations associées à une résistance aux ARV. Leur intérêt principal est d'aider au choix thérapeutique de nouvelles molécules en cas d'échec thérapeutique [25].

3.13.LES ANTIRETROVIRAUX :

3.13.1. Définition :

Les ARV constituent un groupe de médicaments anti infectieux et antiviraux actifs sur les virus du syndrome immunodéficience acquise VIH1 et VIH2.

Ils ont pour effet de réduire la réplication virale en agissant à différents niveaux du cycle. Leur utilisation même à long terme n'élimine pas les virus mais permet de limiter le nombre de cellules infectées, ainsi le système immunitaire peut résister aux infections opportunistes [27].

3.13.2. Historique :

Synthétisée en 1964 par Jérôme Horowitz aux laboratoires Burroughs, l'AZT (Zidovudine) est la première molécule connue comme arrêtant la réplication du VIH. Cette molécule était utilisée comme médicament anticancéreux avant d'être utilisée en 1996 dans la prise en charge du VIH.

Hirosaki Mitsuya et Samuel Broder travaillèrent ensuite sur d'autres composés chimiques, notamment le didéoxycytidine (ddc), et la didéoxyinosine (ddi), inhibiteurs de la transcriptase inverse, plus efficaces in vitro que l'AZT mais provoquant des troubles neurotoxiques [28].

3.13.3. Principes du traitement antirétroviral :

- **Objectif** : L'objectif du traitement antirétroviral est de rendre et maintenir la charge virale indétectable afin de restaurer l'immunité, permettant d'augmenter l'espérance de vie et d'améliorer la qualité de vie des patients [29].
- **Principes** : C'est un traitement à vie, qui nécessite une excellente observance de la part des patients et un suivi intensif de la part des personnels soignants.
- ✓ Le traitement antirétroviral est une trithérapie associant généralement deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) à un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) ou un inhibiteur de protéase (IP).
- ✓ Les combinaisons thérapeutiques fixes doivent être privilégiées pour favoriser l'observance et diminuer le coût de la prise en charge pour le pays.
- ✓ Les molécules utilisées figurent sur la liste des médicaments essentiels du Mali ou bénéficient d'une autorisation spéciale et seront nécessairement pré-qualifiés par l'OMS et une qualification [4]

3.13.4. Classification :

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

3.13.4.1. LES INHIBITEURS D'ENTREE :

On distingue plusieurs mécanismes possibles d'inhibition de l'entrée du VIH :

Les inhibiteurs de la liaison au récepteur CD4

Les inhibiteurs des récepteurs aux chimio-kines : CXCR4 ou CCR5

Les inhibiteurs de la fusion VIH et membrane cellule-hôte [30].

- **Inhibiteurs de fusion**

L'enfuvirtide ou T20 (fuzeon) est un inhibiteur de fusion qui se lie à la gp41 et bloque la fusion entre le virus et la cellule CD4 par inhibition compétitive. C'est une molécule polypeptidique, volumineuse, de 36 acides aminés, administrée par voie sous-cutanée. La tolérance de l'enfuvirtide est globalement bonne.

Les principaux effets secondaires sont locaux, avec des réactions cutanées au site d'injection dans plus de 95% des cas. Un excès d'infections bactériennes, principalement des pneumopathies, a été observé chez les patients traités par T20. Le développement d'une nouvelle molécule, T1249, administrable seulement une fois par jour, a été interrompu en 2005 [30].

- **Inhibiteurs de CCR5**

La classe des inhibiteurs de ccr5 comprenait trois composés : aplaviroc, vicriviroc et maraviroc [30].

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 [21].

3.13.4.2. INHIBITEURS DE L'INTEGRASE

Les inhibiteurs d'intégrase constituent une nouvelle classe d'antirétroviraux.

L'intégrase est une enzyme nécessaire à la catalyse de l'étape d'insertion et de transfert de l'ADN-pro viral dans le génome de la cellule. Cette étape d'intégration est fondamentale pour le maintien et la stabilité du génome viral, ainsi que pour une expression optimale des gènes viraux.

Plusieurs inhibiteurs d'intégrase sont actuellement en développement [30].

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

C'est un inhibiteur puissant et très sélectif de l'intégrase du VIH1. Des études d'interactions réalisées avec des inhibiteur ou inducteur des cytochromes puissants ont montré :

- Peu d'interaction avec le Ritonavir, l'éfavirenz et le ténofovir ;
- Une augmentation d'environ 50 des paramètres pharmacologiques du MK0518 en cas de Co administration avec l'atazanavir ;
- Une très modeste diminution de la concentration minimale du MK0518 en Co administration avec le tipranavir et pas de modification avec le darunavir. Cette molécule très efficace et bien tolérée apparait d'ores et déjà devoir jouer un rôle majeur dans l'arsenal thérapeutique anti-VIH. La dose est de 400mg deux fois par jour [30].

3.13.4.3. LES INHIBITEURS DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE :

Ils agissent sur l'enzyme permettant la synthèse d'ADN pro viral à partir de L'ARN viral, étape précédent son intégration dans le génome de la cellule hôte [31,32,33].

Cette classe est subdivisée en deux groupes :

➤ Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse

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)
- * DIDANOSINE (DDI)
- * LAMIVUDINE (3TC)
- * ABACAVIR (ABC)
- * COMBIVIR (AZT/3TC) en une molécule fixe
- * TRIZIVIR (AZT/3TC 150/ ABC) en une molécule fixe
- * EMTRICITABINE (FTC)

A- ZIDOVUDINE (AZT, ADV) :

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

Présentation : Gélule à 100mg, 250mg, boîte de 100

Comprimé à 300mg boîte de 60

Solution buvable à 10mg /ml flacons de 200ml, 100ml

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

Indication : Infection à VIH de l'adulte et de l'enfant Traitement préventif de la transmission materno-foetale 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/m² 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-Né : 2 mg / kg toutes les 6 heures à débiter au plus tard dans les 72 heures pendant 2 à 4 semaines.

Administration : elle peut être administrée par voie orale au cours ou en dehors des repas pour les formes solutions, les gélules et les comprimés et par voie intraveineuses pour les formes injectables.

Pharmacocinétique :

-L'AZT est bien absorbée (60-70%) ;

-La fixation aux protéines plasmatiques est faible (34 à 38%) ;

-La demi-vie sérique est d'environ 1heure ;

-Le catabolisme est hépatique ;

-L'élimination est rénale (90% de la dose ingérée)

Effets secondaires :

Cliniques : ce sont les nausées, l'asthénie, l'anorexie, les céphalées, les douleurs abdominales, la dyspepsie, la fièvre, l'insomnie, les paresthésies, les Rash et vomissements, les myalgies.

Biologiques : La toxicité la plus fréquente de l'AZT est hématologique : Anémie, leucopénie, neutropénie. Elle est dose dépendante, elle s'observe surtout au stade avancé de l'infection à VIH lorsque le taux de lymphocytes T CD4 + est inférieur à $100/\text{mm}^3$ ou lorsqu'il existe les troubles médullaires préexistants. Un hémogramme de contrôle est alors recommandé.

Précautions d'emploi :

- Antécédents d'anémie ou de neutropénie d'où la nécessité d'adapter la posologie et de renforcer la surveillance.
- Insuffisance rénale sévère
- Insuffisance hépatique
- Allaitement déconseillé.

Interactions médicamenteuses :

L'utilisation prolongée du paracétamol pendant le traitement augmente l'incidence des neutropénies.

La probénicide augmente la demi-vie de la Zidovudine.

Surveillance en cas de médicaments néphrotoxiques tels que : pentamidine IV, et l'amphotéricine B.

Le ganciclovir augmente le risque de toxicité hématologique. Certains médicaments tels que la cimétidine, kétoprofène, l'indométacine, la morphine, la codéine, l'aspirine, l'amphotéricine, le ganciclovir peuvent interagir avec AZT.

Contre-indication :

- L'hypersensibilité
- Les troubles hématologiques sévères et l'hémogramme de contrôle (NFS) sont alors recommandés.

B- DIDANOSINE (DDI) :

C'est le deuxième produit antirétroviral commercialisé, c'est un didéoxynucléoside très proche de la didéoxyanosine (DDA).

***Indication :** adulte et enfant malades du VIH/sida.

***Présentation :** comprimés dispersibles à 25mg, 50mg, 100mg, 150mg, 200mg
boite de 60 CP.

Poudre pour suspension buvable 2 et 4 g

Gélule dosée à 250, bte/30

***Posologie :**

Adulte :

Poids < 60kg : 250 mg / jour en prise unique

Enfant :

Enfant > 25 kg : 250 mg / jour en prise unique

Enfant < 25 kg : 10 mg /kg en une prise unique

Enfant : < 3 mois : l'expérience clinique est insuffisante pour déterminer une adaptation posologique.

***Administration :** la DDI doit être absorbée à jeun une heure avant le repas ou deux heures après par voie orale.

***Pharmacocinétique :** La biodisponibilité est variable, de l'ordre de 40%. La demi-vie plasmatique est courte (1/2 heure), mais la demi-vie intracellulaire du métabolite actif est prolongée (8 à 40 heures).

Le rapport LCR/Plasma est de 0,2 très inférieur à celui de l'AZT. L'excrétion est rénale.

***Effets secondaires :**

-Effets secondaires cliniques possibles :

Une neuropathie périphérique est plus fréquente, les paresthésies, les crampes, la faiblesse et les douleurs des membres inférieurs s'observent plus souvent chez des patients qui ont des antécédents de ce type (dus au VIH ou à d'autres médicaments neurotoxiques).

Une pancréatite survient chez 5 à 10% des patients. Les patients ayant des antécédents de pancréatite aiguë ou présentant une atteinte rénale y sont particulièrement exposés.

Autres effets secondaires : vomissements, nausées, diarrhées, ballonnements, fatigue, maux de tête, réaction allergique.

-Effets secondaires biologiques possibles :

Elévation de la lipasémie, de l'amylasémie, de l'amylasurie, du taux d'acide urique.

***Précaution d'emploi :**

Antécédents de pancréatite, insuffisance rénale, insuffisance hépatique, phénylcétonurie, allaitement, grossesse, hypertriglycémie.

***Interactions médicamenteuses :**

L'association avec la rifampicine et ABC entraîne un risque cardiovasculaire. Le ganciclovir potentialise le risque d'anémie.

***Contre-indication :**

- Hypersensibilité
- Pancréatite
- En association avec la Stavudine.

***Recommandation :**

Il est recommandé de prendre les comprimés de DDI à jeun ou 2 heures après un repas. Ne pas mélanger à des jus de fruits, ni à l'eau gazeuse, ni à tout autre liquide acide.

En cas d'association didanosine-indinavir, les prises doivent être espacées d'au moins une heure.

C- LAMIVUDINE (3TC) :

C'est un analogue nucléosidique de synthèse, énantiomère négatif de la 2' deoxy-3'thiacytidine.

***Présentation :**

Comprimé à 150mg boîte de 60.

Comprimé dosé à 300mg boîte de 30.

Solution buvable à 10mg/ml flacon de 240 ml

***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 ans : 4 mg/kg deux fois /jour sans dépasser la posologie de 300mg/j.

***Administration :**

Elle se fait par voie orale au cours ou en dehors des repas.

***Pharmacocinétique :**

La biodisponibilité par voie orale est de 80-85% chez l'adulte et de 65% chez l'enfant. Elle est peu influencée par les prises alimentaires.

Son élimination se fait sous forme inchangée par voie rénale.

***Effets secondaires :**

. Effets secondaires cliniques :

La lamivudine a une excellente tolérance clinique.

Les effets indésirables suivants sont peu fréquents (fréquence de 1 pour 1000 des patients traités) : nausées, vomissements, maux de tête, douleurs articulaires, troubles musculaires, fatigue, éruptions cutanées.

Effets secondaires biologiques : Dans des rares cas on a observé l'anémie, l'augmentation transitoire de certaines enzymes du foie (ASAT, ALAT), élévation de l'amylase sérique.

***Précaution d'emploi :**

Insuffisance hépatique, insuffisance rénale, antécédents de neuropathie périphérique.

***Interactions médicamenteuses :**

Il n'existe pas d'interactions médicamenteuses cliniquement significatives.

Aucune interaction pharmacocinétique importante n'a été retrouvée entre la lamivudine et l'interféron alpha.

Une interaction avec la triméthoprime, un constituant de cotrimoxazole, provoque une augmentation de 40% des doses thérapeutiques de la lamivudine.

In vitro, son activité est comparable à celle de l'AZT et de la DDI, elle est synergique avec l'AZT, et additive avec la DDC et la DDI. Elle est active sur les virus résistants à l'AZT.

La lamivudine ne doit pas être prise avec la zalcitabine, ganciclovir en injection.

***Contre- indications :**

-Hypersensibilité

-Transaminases hépatiques supérieures à cinq fois la limite supérieure de la normale.

-clairance de la créatinine inférieure à 30ml/mn.

D-ABACAVIR (ABC) [31,32,33] :

Présentation : soluté buvable 20mg/ml.

Comprimé à 300mg, en association avec 3TC sous forme de comprimés dispersibles 60/30mg.

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).

La prise de 600mg/j est en cours d'évaluation.

Principaux effets secondaires :

Réaction d'hypersensibilité de type cutanée, respiratoire.....

Acidose lactique avec hépatomégalie, stéatose, troubles digestives, fièvre, céphalée, fatigue.

E- TRIZIVIR (AZT 300mg + 3TC 150mg + ABC 300mg) :

Posologie : 1cp toutes les 12 heures.

Indication et contre-indication : Celles des molécules composantes.

➤ LES INHIBITEURS NUCLEOTIDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE

Mécanisme d'action : en se liant à la transcriptase inverse, ils entrent en compétition avec les nucléotides 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 nouveau virus.

Le TENOFOVIR (TDF) :

C'est le premier analogue nucléotidique mis sur le marché en 2002.

Pro drogue du ténofovir, analogue nucléotidique de l'adénine, inhibiteur réverse de la transcriptase.

Nucléotidique car il subit une double phosphorylation avant d'être actif sur le virus tandis que les autres inhibiteurs de la transcriptase inverses subissent une triphosphorylation.

Présentation : Comprimé de 300 mg (245mg ténofovir disoproxil, soit 136mg de ténofovir).

Il existe également des formes combinées contenant TDF :

TRUVADA (FTC+TDF), TENOLAM (3TC+TDF), ATRIPLA (FTC+TDF+EFV).

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

Effets secondaires :

- Hypophosphatémie modérée et fluctuante ;
- Exceptionnellement un syndrome de FANCONI
- Néphrotoxicité[31,32,33].

3.13.4.4. Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse

Mécanisme d'action :

De structure chimique différente des analogues nucléosidique, ces composés sont des inhibiteurs puissants et très sélectifs de la transcription du VIH1. 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. Pour être actifs, ils ne nécessitent pas de modification chimique, en particulier pas de phosphorylation préalable. Ces produits peuvent présenter une activité antirétrovirale importante mais ils se caractérisent tous par l'émergence rapide de résistance en situation d'échec virologique.

Les différentes molécules utilisées au MALI sont :

A-NEVIRAPINE(NVP) :

La névirapine est de la classe des dipyridodiazépinones :

Présentation :

Comprimé dosé à 200mg, boîte de 60 gélules

Solution buvable 50mg/5ml flacon de 25, 100, 240ml

Posologie :

Doses usuelles :

-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 au plus tard dans les 72 heures suivant la naissance.

Administration :

Elle se fait par voie orale au cours ou en dehors des repas.

Pharmacocinétique :

La névirapine a une bonne pénétration dans le système nerveux.

L'absorption digestive est bonne (80%).

L'élimination est rénale.

Le métabolisme est hépatique.

Très bon passage placentaire.

Effets secondaires :

. Effets secondaires cliniques :

Ce sont : éruptions cutanées, fièvres, nausées, vomissements, diarrhées, douleurs gastriques, ulcérations buccales, œdèmes du visage, conjonctivites, myalgies.

Effets secondaires biologiques :

Ce sont : leucopénie, cytolysse hépatique, augmentation des gammas GT.

Précaution d'emploi :

La névirapine étant un inducteur de cytochrome CYP450, la contraception doit être mécanique (préservatif) car il diminue la concentration plasmatique des contraceptifs utilisés par la voie orale.

Une précaution d'emploi s'impose en cas de prise de certains médicaments antituberculeux, de la rifampicine et du kétoconazole.

Contre-indication :

-Allergie connue à l'un des constituants,

-insuffisance rénale ou hépatique,

B-EFAVIRENZ(EFV) :

C'est un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse du VIH1, sans activité sur le VIH2 ni sur les DNA polymérase humaines.

Présentation :

Gélule dosée à 50,100, 200mg.

Comprimé sécable dosé à 600 mg, boîte de 30 comprimés.

Solution buvable 30mg/ml flacon de 180ml

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

Modalité de prise : administration indifféremment à jeun ou avec le repas.

Pharmacocinétique

-biodisponibilité supérieure à 90%.

- sa demi-vie plasmatique varie entre 40 et 55 heures.

-son catabolisme est hépatique par cytochrome P450.

- son excrétion est de 34% urinaire et 61% fécal.

Effets secondaires :

Cliniques : Eruption cutanée cédant généralement avec la poursuite du traitement, troubles neurologiques (vertiges, insomnie, troubles de l'attention, somnolence) troubles psychologiques (cauchemars, dépression aiguë, idées suicidaires), troubles digestifs (nausées, diarrhée, douleurs abdominales).

Biologiques : élévation des aminotransférases, élévation du cholestérol total.

Précautions d'emploi : attention à certains médicaments comme les contraceptifs oraux, l'indinavir, la méthadone, la rifampicine, le saquinavir car risque de perturbation des concentrations plasmatiques du produit.

En cas de prise de la rifampicine la dose de l'efavirenz doit être augmentée.

Contre-indication :

- Ne pas associer EFV avec NVP ou ETR
- l'allergie connue à l'un des composants
- l'insuffisance hépatique et rénale
- l'allaitement maternel.

C- ETRAVIRINE :

Cet inhibiteur non nucléosidique de deuxième génération est recommandé aux situations de multi échecs en surveillant spécifiquement la tolérance cutanée (risque de rash dans les deux premières semaines), et digestive (risque de diarrhée dans les deux premières semaines).

Présentation : Comprimé à 25 ; 100 et 200mg.

Dosage : 5,2mg/kg 2fois/j

Adulte : 200mg × 2fois/j

Contre indiqué chez l'enfant <16kg.

3.13.4.5. INHIBITEURS DE LA PROTEASE

Leur découverte en 1996 a constitué un élan important dans la prise en charge thérapeutique des personnes vivant avec le VIH/SIDA [26].

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. Ils ont tous un métabolisme prenant la voie des cytochromes P450. Ils induisent des interactions médicamenteuses avec des produits utilisant les mêmes voies métaboliques comme la rifampicine [26].

La protéase du VIH clive les polypeptides précurseurs permettant de générer les protéines structurales et enzymatiques du virion. En présence des anti- protéases, des virions immatures sont produits, lesquels sont incapables d'infecter de nouvelles cellules. Les IP sont actifs également sur les lymphocytes T CD4 activés et sur les cellules présentatrices d'antigènes telles que les macrophages.

Les différentes molécules :

- * INDINAVIR (IDV)
- * RITONAVIR (RTV)
- * KALETRA (LPV/r) en une combinaison fixe
- * ATAZANAVIR (ATV)
- * DARUNAVIR (DRV)
- * NELFINAVIR (NFV)
- * SAQUINAVIR (SQV)
- * FOSAMPRENAVIR (FPV)
- * TIPRANAVIR (TPV)

Les 5 premières molécules sont utilisées au MALI.

-INDINAVIR :

Présentation :

Gélule dosée à 200mg, boîte de 360 ;

Gélule dosée à 400mg, boîte de 60

Gélule dosée à 400mg, boîte de 180

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, l'air sous la courbe de l'IDV est multiplié par 5, ce qui permet 2 prises de 400mg/j. maintenir les recommandations d'hydratation et surveiller la fonction rénale.
- Comme seul IP (rapport bénéfice/inconvénients) moins bon qu'en association au RTV.
- * 800mg × 3/j (toutes les 8 heures)
- * sans aliments mais avec de l'eau
- * à ne pas diminuer ni répartir en deux prises par jour (risque de résistance+++)
- * passer à 600mg × 3f/j si associé à l'itraconazole ou si insuffisance hépatique légère à modérée [26].

Pharmacocinétique :

- la biodisponibilité est de 30 à 60% ;
- son métabolisme est hépatique par cytochrome P450 ;
- sa demi-vie plasmatique est de 1.5 à 2 heures ;
- son élimination est rénale.

Effets secondaires :

Cliniques : troubles digestifs de type de nausées (33%), diarrhées (25%), vomissements (15%), douleurs abdominales (15%), céphalées, asthénie, sécheresse de la bouche (15%), lithiase des voies urinaires possible.

Biologiques : hyper bilirubinémie non conjuguée, une augmentation des aminotransférases, une anémie hémolytique, diabète, augmentation des triglycérides et du cholestérol, intolérance au glucose, troubles de répartition de la graisse.

Contre- indication :

- insuffisance rénale
- insuffisance hépatique.

Interaction médicamenteuse : L'indinavir est un inducteur de cytochromes P450, il peut donc interagir avec les médicaments utilisant le même mécanisme tels que les antituberculeux (la rifampicine), les psychotropes et les antihistaminiques.

Précautions d'emploi :

- l'indinavir doit être pris à distance des pansements intestinaux pour éviter le risque de malabsorption ;
- en prévention des lithiases urinaires, il est recommandé de boire suffisamment d'eau.

B-KALETRA (LPV/R) :

Une association à dose fixe contenant :

Comprimé : 200/50mg bte/120, 100/25mg bte/120,

Solution buvable : (80+20mg) /ml FL/60ml.

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

Posologie : 2Cp à 200/50mg × 2fois/J, au cour ou en dehors d'un repas, Ou (5mL de sol buvable) × 2fois/j

La posologie de la forme 100/25mg sera ajustée en fonction du poids de l'enfant.

Principaux effets indésirables : diarrhées, nausées, vomissements, douleurs abdominales, éruption cutanée, prurit, acné, asthénie, céphalée, somnolence, hypercholestérolémie (8,5%) et hypertriglyceridemie (8%) avec risque de pancréatite, élévation de : ASAT, ALAT, glycémie [26].

C-DARUNAVIR (DRV/R) :

Une association à dose fixe contenant :

Comprimé : 300/100mg ; 400/100mg ; 600/100mg

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

Posologie :

- . Adultes naïfs de traitement et patients adultes déjà traités ne présentant pas de substitution associées à une résistance au Darunavir (2Cp à 400/100mg × 1/J) au cours d'un repas
 - . Adultes déjà traités présentant au moins une substitution associée à une résistance au Darunavir (2Cp à 600/100mg × 1/J)
 - . Patients âgés de 6-18 ans et pesant au moins 20kg, la posologie est basée sur la masse corporelle et ne doit dépasser la dose recommandée chez l'adulte déjà traité.
- L'utilisation DRV/RT chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère n'est pas recommandée.

Principaux effets secondaires : diarrhées, nausées, vomissements, douleurs abdominales, éruption cutanée, prurit, acné, asthénie, céphalée, somnolence [26].

3.14. Politique et protocole National du Mali 2012

3.14.1. Indications du traitement [30].

L'indication du traitement sera fonction de l'état clinique, immunologique et/ou virologique du patient.

Si la numération des lymphocytes T CD4 est disponible

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

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

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

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

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

Pour les patients asymptomatiques avec des lymphocytes T CD4 supérieur à 500/mm³ et une charge virale <100.000 copies/ml, le traitement n'est pas recommandé et l'on procédera à une surveillance des lymphocytes T CD4 et de la charge virale tous les 6 mois [30].

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

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

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

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

3.14.2. Schémas thérapeutiques :

- 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 [35].

Schémas de première ligne pour le VIH1[35]

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

Le régime préférentiel en première intention est le suivant :

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

Les régimes alternatifs suivants sont possibles :

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

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

Tenofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) + Névirapine (NVP) Abacavir (ABC) +
Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV).

TABLEAU I: TOXICITE DES ANTIRETROVIRAUX DE PREMIERE LIGNE ET SUBSTITUTION RECOMMANDEES (OMS) ARV 1ERE LIGNE.

ARV 1ère ligne	Toxicité la plus fréquente	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) [4].
- 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.

[4]

3.14.3. Traitement de la coïnfection 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 1ere ligne proposés sont :

1 ère option : Tenofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV)
2eme 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 2eme ligne suivants sont proposés :

TABLEAU II: PROPOSITION DES SCHEMAS DE 1 ERE LIGNE ET 2EME LIGNE

Schéma de la 1 ^{ère} ligne	Schéma de la 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	

3.14.4. Prise en charge des patients infectés par le VIH-2 ou Co-infections 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)

➤ Cas des patients ayant déjà reçu un traitement antirétroviral

➤ Patients ayant interrompu leur traitement antirétroviral de 1ère ligne

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

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

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

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

Patients ayant interrompu leur traitement antirétroviral de 2ème ligne

➤ Patients déjà sous traitement avec d'autres régimes ARV

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

3.14.5. Coïnfections VIH/ hépatites virales

❖ En cas de coïnfection VIH et hépatite virale B

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

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

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

- et/ou échographie (HTP, dysmorphie hépatique).

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

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

TDF+3TC +EFV, si VIH-1

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

Le schéma thérapeutique de 2^{ème} ligne recommandé en cas de résistance à la 1^{ère} ligne est le :

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

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

Une vaccination contre le virus de l'hépatite B est recommandée aux patients si antigène HB_s et anti HB_c totaux sont négatifs.

❖ En cas de coïnfection VIH et virus de l'hépatite C

. La présence d'anticorps ne signifie pas forcément une affection évolutive

. L'ARN viral est indispensable pour le diagnostic et la décision thérapeutique

. Le génotypage n'est pas indispensable, pour initier le traitement, mais souhaitable pour le type et la durée du traitement.

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

3.14.6. Définition de l'échec thérapeutique

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

❖ 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

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) [4].

❖ 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

- Baisse de plus de 50% du nombre de lymphocytes TCD4 par rapport au pic atteint sous traitement en l'absence de survenue d'une infection concomitante pouvant expliquer cette baisse.

Remarque :

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

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

❖ **Echec virologique**

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

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

Schémas proposés

✓ **Echec de 1ère ligne**

Pour les échecs de 1ère 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 2ème ligne. Si la charge virale reste inférieure à 1000 copies/ml, maintenir le traitement de 1ère 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 1ère ligne, le schéma préférentiel de deuxième ligne suivant est recommandé :

Inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques + 1 inhibiteur de protéase boostée

Les IP préférentiels sont : Lopinavir-r (LPV/r) et Atazanavir-r (ATV/r).

TABLEAU III: LES ALTERNATIVES DE SECONDE LIGNE POSSIBLE EN FONCTION DES SCHEMAS UTILISES EN PREMIERE LIGNE ET EN CAS DE CONTRE-INDICATION OU DE TOXICITE DE L'UNE DES MOLECULES DU SCHEMA PREFERENTIELLES .

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

Echec de 2e ligne thérapeutique [4].

Pour les échecs de 2ème ligne

Si la CV plasmatique est inférieure à 1000 copies/ml

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

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

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

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

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

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

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

Choix des molécules de 3e ligne :

Les patients en échec virologique de 2e 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 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)

3.14.7. Suivi des patients adultes et adolescents [31].

3.14.7.1. Information et préparation du patient

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

Le dépistage intrafamilial doit être systématiquement proposé afin de connaître le statut de l'ensemble de la famille. [37]

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

➤ **Bilan initial et de suivi du patient [29].**

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

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

✓ Le bilan initial recommandé à l'initiation du traitement est le suivant :

✓ Numération Formule Sanguine (NFS)

✓ Transaminases (ALAT)

✓ Glycémie

✓ Protéinurie (quantitative ou qualitative)

✓ Créatininémie et calcul de la clairance,

✓ Radiographie du Thorax

✓ Recherche de BAAR en cas de suspicion TB

✓ Antigène HBs

✓ Ac anti-VHC ou HCV

✓ Groupage Rhésus

✓ CV pour les malades asymptomatiques qui ont des TCD4 > 500/mm³.

L'éducation thérapeutique du patient est indispensable.

Jour 15 évaluation de l'observance et de la tolérance, transaminases chez les patients sous Névirapine, recherche de la protéinurie et de créatininémie chez les malades traités par le Tenofovir (TDF).

Mois 1 : examen clinique incluant le poids, évaluation de l'observance et le bilan biologique suivant :

- Numération Formule Sanguine (NFS)
- Transaminases (ALAT)
- Protéinurie
- Créatininémie/Clairance
- Glycémie
- Recherche de BAAR systématique

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

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

Mois 2 : examen clinique incluant le poids, prise de la PA et l'évaluation de l'observance et de la tolérance.

Mois 3 : examen clinique incluant le poids, la prise de la PA, l'évaluation de l'observance, et le bilan biologique suivant

- Numération Formule Sanguine (NFS)
- Transaminases (ALAT)
- Protéinurie
- Créatininémie/ clairance
- Glycémie.
- Cholestérol et triglycérides
- Recherche de BAAR en présence ou non de signes d'appel TB

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

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

L'évaluation de la réponse immuno-virologique (numération des lymphocytes T CD4 et CV) au cours du traitement ARV sera effectuée tous les six mois ou au moins une fois par an et au besoin [31].

4. MATERIEL ET METHODES :

4.1. Type et période d'étude :

Il s'agissait d'une étude rétrospective et analytique, allant de janvier 2014 à décembre 2017

4.2. Cadre et lieu d'étude :

Notre étude a été menée dans les services de la pharmacie et du laboratoire de l'Hôpital Fousseyni Daou de Kayes. Ce service gère à la fois l'unité d'éducation thérapeutique où sont archivés les dossiers des patients sous ARV suivis à l'Hôpital Fousseyni DAOU de Kayes qui est situé à l'Est de la ville de Kayes à environ 475 km de Bamako sur la voie ferroviaire Dakar-Niger.

4.3. Population d'étude :

Il s'agissait des dossiers de patients adultes séropositifs pour le VIH₁ suivis à l'Hôpital Fousseyni Daou de Kayes.

4.4. Critères d'inclusion :

Tous les patients adultes positifs au VIH₁ sous traitement antirétroviral au moins deux ans et ayant des dossiers renseignés ont été inclus dans cette étude.

4.5. Critères de non inclusion :

N'ont pas été inclus, les patients n'ayant pas accepté l'enquête et les patients perdu de vue.

4.6. Les variables de l'étude :

Données socio- démographiques : l'âge, le sexe, l'activité menée, résidence, la profession, le statut matrimoniale ont été déterminés chez l'ensemble des patients.

- Les différents schémas thérapeutiques qui ont été utilisés dans cette étude sont les schémas thérapeutiques de première ligne et les schémas thérapeutiques de la deuxième ligne.

- Variables biologiques : ces variables ont permis d'apprécier l'efficacité du traitement, il s'agit entre autre : la charge virale et le taux de CD4.

4.7. Echantillonnage :

La taille minimale de notre échantillon a été calculée par la formule de Schwartz.

$$\text{Taille l'échantillon} = \frac{t^2 \times p(1-p)}{m^2} = \frac{1.96^2 \times 0.19(0.81)}{0.05^2} = 237$$

t = niveau de confiance à 95% (valeur type de 1,96)

p = Fréquence des facteurs liés à l'échec thérapeutique chez les personnes vivant avec le VIH étude au Mali ^[6]

m = marge d'erreur à 5% (valeur type de 0,05)

4.8. Collecte des données :

Les données ont collecté sur une fiche d'enquête à partir des dossiers des patients vivant avec le VIH et des patients suivis à l'hôpital Fousseyni Daou de Kayes.

4.9. Méthodes d'analyse et de traitement des données :

L'analyse et la saisie des données ont effectuées sur le logiciel Epi-Info version 7.2.1. Le test de « khi carré » a été utilisé pour comparer nos proportions, avec un seuil de significativité $p \leq 0,05$.

4.10. Critères de définitions :

➤ Echec thérapeutique

Définition de l'échec thérapeutique :

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

- ❖ **L'Echec clinique** se définit comme étant la détérioration clinique avec apparition de nouvelles maladies opportunistes ou récurrence de maladies opportunistes autres que la tuberculose.
- ❖ **On parle d'Echec immunologique** si le taux de lymphocytes TCD4 reste < 100 cellules/mm³ à douze mois de traitement ou le 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.
- ❖ **L'échec virologique** se définit comme étant l'impossibilité de réduire la charge virale à un niveau indétectable après 6 mois de traitement bien conduit ou une charge virale détectable après une période de succès virologique.

- **Respect délai de renouvellement** : C'est le fait de venir au rendez-vous le jour fixé par le praticien.
- **Respect horaire de prise** C'est quand le patient prend ses médicaments à l'heure précise indiquée sur l'ordonnance.
- **Respect du nombre de comprimés** : C'est lorsque le patient prend le nombre de comprimés indiqué par le praticien sans oubli ni en prise groupée.
- **Observance** :
Elle se définit comme étant le degré de concordance entre le comportement d'un individu (en terme de prises médicamenteuses, de suivi du régime thérapeutique ou de changement de style de vie) et les recommandations médicales,
- **Bonne observance** : patient prenant ses médicaments en concordance aux recommandations médicales avec une régularité optimale.
- **Mauvaise observance** : patient ne prenant pas ses médicaments en concordance aux recommandations médicales.

4.11. Aspect éthique :

Le consentement éclairé verbal de chaque patient a été demandé et obtenu avant son inclusion dans notre étude. Pour assurer la confidentialité et éviter la stigmatisation, un numéro anonyme a été attribué à chaque patient. Les ordinateurs ont été protégés par les mots de passe et les questionnaires remplis accessibles seulement à l'enquêteur.

Les participants ne seront pas identifiés dans les publications scientifiques ou dans les présentations liées à cette étude.

4.12. Diagramme de Gantt :

Période/s activités	Janv. 2017	Fév. 2017	Mars 2017	Avr. 2017	Mai 2017	Juin 2017	Juil. 2017	Aout 2017	Sept 2017	Nov. 2017	Déc 2017	Janv. 2018	Fév. 2018	Mars 2018	Avr. 2018	Mai 2018	Juin 2018
Revue littérature	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
Protocole			■	■	■	■											
Enquêtes							■	■	■	■	■						
Généralités							■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
Analyse des données												■					
Corrections													■	■	■	■	
soutenance																	■

5. RESULTATS :

Au terme de notre étude portée sur 202 patients nous avons trouvé les résultats suivants :

Les données sociodémographiques :

TABLEAU IV : REPARTITION DES PATIENTS SELON L'AGE A L'INCLUSION

Age l'inclusion (ans)	Effectif	Pourcentage (%)
18-25	19	9,4
26-35	75	37,1
36-45	71	35,2
>45	37	18,3
Total	202	100,0

Les patients âgés de **26-35** ans ont été les plus représentés.

TABLEAU IV:REPARTITION DES PATIENTS SELON LE SEXE

Sexe	Effectif	Pourcentage (%)
Féminin	137	67,8
Masculin	65	32,2
Total	202	100,0

Le sexe féminin a été dominant dans notre échantillon.

TABLEAU V: REPARTITION DES PATIENTS SELON LE POIDS ACTUEL

Poids actuel (Kg)	Effectif	Pourcentage (%)
50-70	144	71,3
>70	36	17,8
30-49	22	10,9
Total	202	100,0

Dans notre étude, 71,3% de nos patients ont eu un poids compris entre 50 et 70 kg.

Tableau VI: Répartition des patients selon la résidence

Résidence	Effectif	Pourcentage (%)
Kayes ville	132	65,3
Hors de Kayes ville	70	34,7
Total	202	100,0

Un malade sur deux a résidé à Kayes.

TABLEAU VII: REPARTITION DES PATIENTS SELON LES PROFESSIONS

Professions	Effectif	Pourcentage (%)
Ménagère	104	51,5
Commerçant(e)	30	14,9
Ouvrier	28	13,9
Enseignant(e)	16	7,9
Cultivateur	8	3,9
Porteur d'uniforme	6	2,9
Secrétaire	5	2,6
Etudiant(e)	2	0,9
Professionnel de sexe	2	1
Laborantin	1	0,5
Total	202	100,0

Les ménagères ont été la catégorie socio-professionnelle la plus représentée dans notre étude.

TABLEAU IX : REPARTITION DES PATIENTS SELON LE STATUT MATRIMONIAL

Statut matrimonial	Effectif	Pourcentage (%)
Mari(e)	179	88,6
Célibataire	23	11,4
Total	202	100,0

Nos patients sont mariés pour la plupart.

La fréquence de schéma thérapeutique :

TABLEAU VIII: REPARTITION DES PATIENTS SELON LE SCHEMA THERAPEUTIQUE A L'INCLUSION

Schémas thérapeutique à l'inclusion	Effectif	Pourcentage (%)
TDF/ 3TC / EFV	118	58,4
AZT/ 3TC / NVP	71	35,2
AZT /3TC + EFV	12	5,9
TDF/ 3TC +NVP	1	0,5
Total	202	100,0

Dans notre étude l'association **TDF / 3TC / EFV** a été le schéma le plus utilisé.

Tableau IX: répartition des patients selon le schéma thérapeutique 21ème mois

Schémas thérapeutique 21 ^{ème} mois	Effectif	Pourcentage (%)
TDF / 3TC + LPV/r	45	22,3
TDF/ 3TC/ EFV	150	74,3
AZT/ 3TC / NVP	1	0,5
AZT/ 3TC+ / LPV/r	6	2,9
Total	202	100,0

Le schéma thérapeutique le plus utilisé a été l'association TDF/3TC/EFV suivie par la combinaison TDF/3TC+LPV/r.

TABLEAU X: SCHEMA THERAPEUTIQUE D'INCLUSION ET SCHEMA THERAPEUTIQUE ACTUEL

Schémas thérapeutique à l'inclusion	Schémas thérapeutique actuel		
	TDF / 3TC + LPV/r N(%)	AZT/3TC+ LPV/r N(%)	Total N(%)
TDF / 3TC /EFV	21(91,3)	2(8,7)	23(100)
TDF/3TC+NVP	1(100)	0(0)	1(100)
AZT/3TC/ NVP	18(85,7)	3(14,3)	21(100)
AZT/3TC+EFV	5(83,3)	1(16,7)	6(100)
TOTAL	45(88,2)	6(11,8)	51(100)

La combinaison TDF/3TC+LPV/r a été la plus représenté en deuxième ligne.

TABLEAU XI:REPARTITION DES PATIENTS EN FONCTION DE L'OBSERVANCE THERAPEUTIQUE

Observance thérapeutique	Effectif	Pourcentage (%)
Oui	145	71,8
Non	57	28,2
Total	202	100,0

Sur 202 patients, 145 ont eu une bonne observance.

La fréquence de l'échec thérapeutique

TABLEAU XII: REPARTITION DES PATIENTS SELON L'ECHEC THERAPEUTIQUE

Echec thérapeutique	Effectif	Pourcentage (%)
Non	151	74,8
Oui	51	25,2
Total	202	100,0

Dans notre étude nous avons constaté que 25,2% des patients étaient en échec thérapeutique.

TABLEAU XIII: REPARTITION DES PATIENTS EN ECHEC SELON LES FACTEURS ASSOCIES

Causes de l'échec	Effectif	Pourcentage (%)
Manque de moyen de transport	17	33,3
Confidentialité	9	17,7
Accessibilité	8	15,7
Lassitude	7	13,7
Oubli à répétition	7	13,7
Résistance	3	5,8
Total	51	100,0

L'échec thérapeutique est dû au manque de transport chez un malade sur deux.

Causes d'inobservances :

Tableau XIV :Répartition des patients selon la confidentialité

Confidentialité à l'hôpital	Effectif	Pourcentage (%)
Oui	185	91,6
Non	17	8,4
Total	202	100,0

La confidentialité à l'hôpital a été affirmée par la plupart des patients.

TABLEAU XV: REPARTITION DES PATIENTS SELON L'UTILISATION DE
MEDICAMENT TRADITIONNEL

Traitement traditionnel	Effectif	Pourcentage (%)
Oui	47	23,3
Non	155	76,7
Total	202	100,0

Sur 202 malades,47 ont eu recours à la médecine traditionnelle.

Tableau XVI: répartition des patients selon les difficultés liés au transport

Difficultés liées au transport	Effectif	Pourcentage (%)
Non	158	78,2
Oui	44	21,8
Total	202	100,0

Sur 202 malades,44 ont eu des difficultés liées au transport.

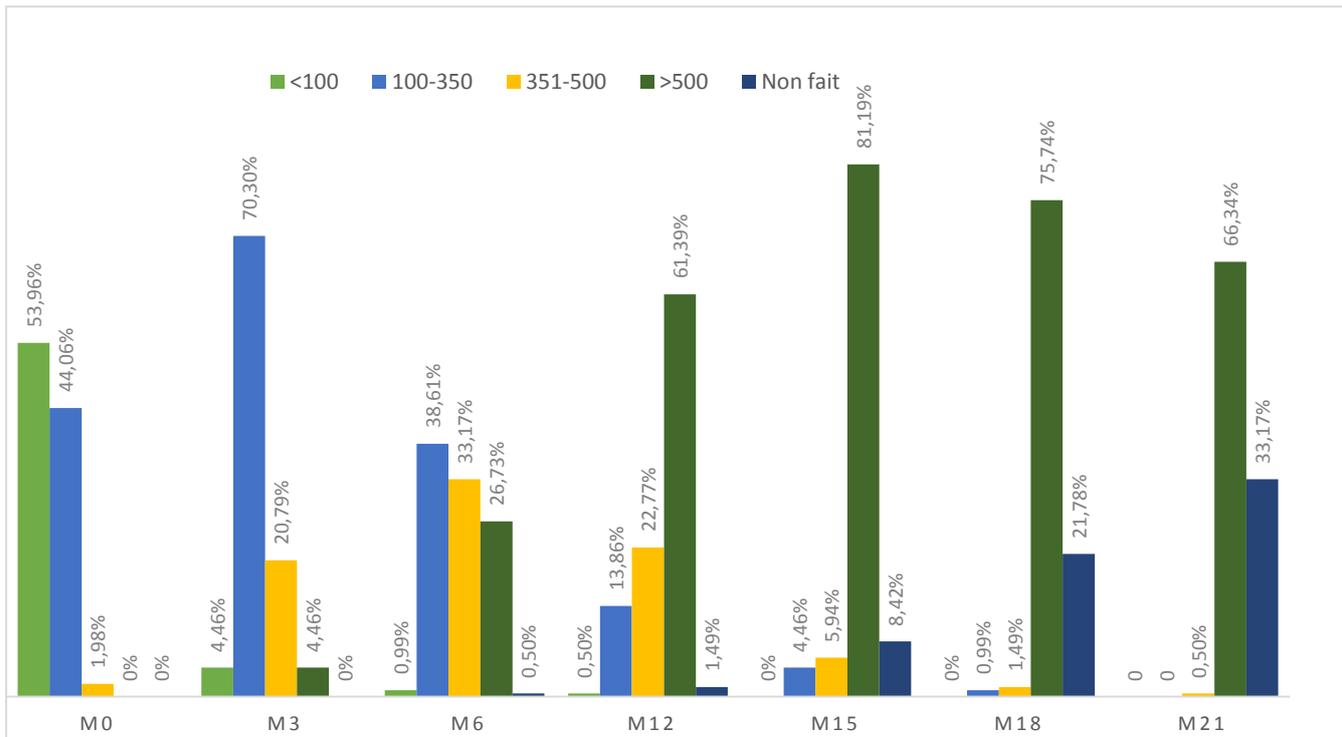
Tableau XVII: Répartition des patients selon des effets secondaires

Effets secondaires	Effectifs	Pourcentages (%)
Non	165	81,7
Oui	37	18,3
Total	202	100,0

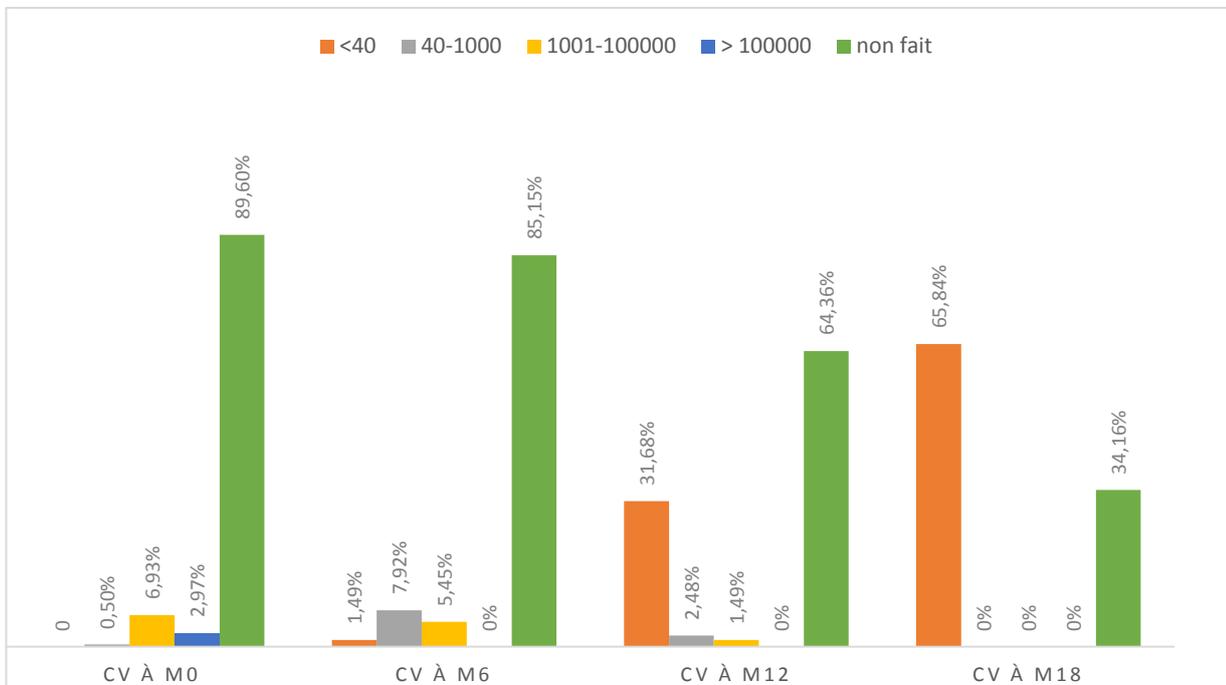
Sur 202 malades, 37 ont eu des effets secondaires.

Les paramètres immuno-virologique :

Figure 3: Histogramme des taux de CD4 de M0 à M21.



De l'inclusion jusqu'à 15 mois de traitement nous avons constaté une augmentation de la proportion des patients ayant un taux de CD4 > 500, suivi d'une diminution de cette portion à M18 et M21.



La quantité de charge virale en pourcentage en fonction du temps(mois) :

FIGURE 4:HISTOGRAMME DES CHARGES VIRALES DE M0 A M21

De l'inclusion jusqu'à dix-huit mois de traitement nous avons constaté une baisse progressive des proportions des patients qui n'ont pas effectué la charge virale.

Les facteurs associés à l'observance :

TABLEAU XVIII: REPARTITION DES PATIENTS SELON LE RESPECT DU DELAI DE RENOUELEMENT

Respect du délai de renouvellement	Effectif	Pourcentage (%)
Oui	148	73,3
Non	54	26,7
Total	202	100,00

Sur 202 malades, 148 ont respecté le délai du renouvellement de l'ordonnance.

Tableau XIX :Répartition des patients selon le respect des horaires de prise

Respect des horaires de prise	Effectif	Pourcentage (%)
Oui	105	51,9
Non	97	48,1
Total	202	100,0

Sur 202 malades, 97 n'ont pas pris les médicaments à l'heure exacte.

TABLEAU XX: REPARTITION DES PATIENTS SELON LE RESPECT DU NOMBRE DES COMPRIMES PAR PRISE

Respect du nombre de comprimé	Effectif	Pourcentage (%)
Oui	193	90,6
Non	19	9,4
Total	202	100,0

Sur 202 malade,193 ont pris les médicaments conformément aux recommandation du prescripteur.

TABLEAU XX : CORRELATION ENTRE RESPECT DU NOMBRE DE COMPRIME PAR PRISE ET L'ECHEC THERAPEUTIQUE

Respect du nombre de comprimés	Echec thérapeutique		Total
	Non	Oui	
Non	9 47,4%	10 52,6%	19 100,0%
Oui	142 77,6%	41 22,4%	183 100,0%
TOTAL	151 74,8%	51 25,2%	202 100,00%

Khi carré=7,51 ; d.d. l=1 et $p < 0,01$

L'échec thérapeutique a été plus fréquent chez les patients qui n'ont pas respecté le nombre de comprimé par prise que chez ceux qui l'ont respecté : la différence est significative.

TABLEAU XX : CORRELATION ENTRE HORAIRE DE PRISE ET L'ECHEC THERAPEUTIQUE

Respect des horaires de prise	Echec thérapeutique		Total
	Non	Oui	
Non	66 68,1%	31 31,9%	97 100,0%
Oui	85 80,9%	20 19,1%	105 100,0%
TOTAL	151 74,7%	51 25,3%	202 100,0%

Khi carré =5,16 ; d.d. l= 1 et p<0,05

L'échec thérapeutique a été plus fréquent chez les malades qui ne respectent pas les horaires de prise que chez ceux qui le font :la différence est significative.

TABLEAU XXI :CORRELATION ENTRE DELAI DE RENOUVELLEMENT ET L'ECHEC THERAPEUTIQUE

Respect du renouvellement	Echec thérapeutique		Total
	Non	Oui	
Non	30 54,6%	25 45,4%	55 100,0%
Oui	121 82,3%	26 17,7%	147 100,0%
TOTAL	151 74,7%	51 25,3%	202 100,0%

Khi carré =15,964 ; d.d. l=1 et p<0,001

L'échec thérapeutique a été plus fréquent chez les malades qui ne respectent pas le renouvellement que chez ceux qui le font :la différence est significative.

TABLEAU XXII: EFFET SECONDAIRE ET ECHEC THERAPEUTIQUE

Effet secondaire	Echec thérapeutique		Total
	Non	Oui	
Non	120 72,7%	45 27,3%	165 100,0%
Oui	31 83,8%	6 16,2%	37 100,0%
TOTAL	151 74,7%	51 25,3%	202 100,0%

Khi carré =1,608 ; d.d. l=1 et p<0,2.

L'échec thérapeutique n'était pas significativement lié aux effets secondaires.

Tableau XXIII :difficulté liés au transport et l'échec thérapeutique

Difficultés liées au transport	Echec thérapeutique		Total
	Non	Oui	
Non	123 77,8%	35 22,2%	158 100,0%
Oui	28 63,6%	16 36,4%	44 100,0%
TOTAL	151 74,7%	51 25,3%	202 100,0%

Khi carré =3,86 ; d.d. l=1 ; p=0,05

L'échec thérapeutique a été plus fréquent chez les patients qui ont des difficultés de transport que chez ceux qui ne l'ont pas : la différence est significative.

Tableau XXIII : traitement traditionnel et l'échec thérapeutique

Traitement traditionnel	Echec thérapeutique		
	Non	Oui	Total
Non	121 78,1%	34 21,9%	155 100,0%
Oui	30 63,8%	17 36,2%	47 100,0%
TOTAL	151 74,7%	51 25,3%	202 100,0%

Khi carré =3,654 ; d.d. l=1 et p<0,05

L'échec thérapeutique a été plus fréquent chez les malades sous traitement traditionnel que chez ceux qui ne sont pas sous traitement traditionnel.

La différence n'est pas significative.

TABLEAU XXIII : CORRELATION ENTRE L'OBSERVANCE ET L'ECHEC THERAPEUTIQUE

OBSERVANCES	Echec thérapeutique		
	Non	Oui	Total
NON	11 19,3%	46 80,7%	57 100%,
OUI	140 96,5%	5 3,45%	145% 100,0%
TOTAL	151 74,7%	51 25,3%	202 100,0%

Khi carré =129,3848 ; d.d. l=1 et $p < 10^{-6}$

L'échec thérapeutique a été plus fréquent chez les malades qui ne prennent pas correctement et régulièrement les ARV que chez les autres.

6. COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS :

Approches méthodologiques :

Cette étude nous a permis d'évaluer l'échec thérapeutique des ARV chez les patients adultes séropositifs VIH₁ suivis à l'Hôpital Fousseyni Daou de Kayes. Comme dans la plupart des études rétro prospectives, la nôtre a été limitée par des informations manquantes dans les dossiers de suivi. Aussi pour certains patients, les bilans immunologiques et virologiques n'avaient pas été effectués dû au fait que les appareils de taux de CD4 et de la charge virale étaient souvent en panne ou les réactifs et consommables étaient en rupture et parfois par manque de moyens financiers de certains patients à venir réaliser ces examens.

SEXE :

Nous avons noté une prédominance féminine de 67,8% de la population d'étude. Cette prédominance féminine a été déjà décrite par **Dolo, Dene et Traore** avec une fréquence supérieure au nôtre soit respectivement 70% ; 73,2% et 81,7% [29,30,31].

La vulnérabilité du sexe féminin pourrait s'expliquer par l'anatomie de l'appareil génital féminin, faible pouvoir économique des femmes, la sexualité précoce, la fréquence élevée des IST susceptibles de favoriser la transmission du SIDA et du fait du dépistage systématique du VIH pendant les consultations prénatales.

Statut matrimonial :

La majorité de nos patients étaient mariés (73,3%), ce résultat est proche à celui obtenu par **Traoré [21]** qui avait trouvé 75,5% mais supérieur à celui de **MBAGA** qui avait trouvé 55,2% [38].

Profession :

En ce qui concerne les professions des patients, les ménagères étaient plus prédominantes avec 51,49% des cas. Dans d'autres études, **DOUMBIA et HAIDARA** avaient retrouvé cette prédominance des ménagères avec respectivement 52% et 58,16% [32 ;33]

Cela pourrait s'expliquer par le faible taux d'alphabétisation et la grande pauvreté qui touche cette couche socio professionnelle et la prédominance du sexe féminin chez les personnes vivant avec le VIH dans population générale au Mali.

Age :

Les tranches d'âges (26-35 ans) et (36-45 ans) étaient les plus représentés dans notre étude avec des taux respectifs de 37,1% et 35,2%.

Ces résultats sont comparables à ceux retrouvés dans l'étude **MBAGA [38]** qui a trouvé 33,3% pour la tranche d'âge de (26-35 ans) et 32,4% pour les (36-45 ans).

Ces résultats montrent que la population jeune active sexuellement est la plus touché par l'infection à VIH.

RESIDENCE :

Les patients inclus dans notre étude résidaient en majorité à Kayes ville (65,4%) contre 34,7% qui habitaient ailleurs.

Ce résultat est inférieur à celui **MBAGA** qui avait trouvé 84% des patients qui résidaient à Bamako ville [38].

Par rapport aux types de VIH, tous nos patients étaient VIH₁ pour la simple raison que le laboratoire a demandé les patients VIH₁ pour la charge virale.

TAUX DE CD4 :

A l'inclusion 53,9% des patients avaient un taux de lymphocyte TCD4 inférieur à 100. Cela pourrait s'expliquer par le dépistage tardif et l'ignorance de la maladie par les patients. Ce résultat est supérieur à celui **de Diamouténé** qui avait trouvé **39,8%** compris entre 0-199 cellules par mm³. [35].

- ✓ A trois mois du traitement, 70,3% des patients avaient toujours un taux de CD4 bas compris entre 100-350 cellules par mm³. Ce résultat pourrait s'expliquer par le fait que la majorité avait un taux de CD4 inférieur 100 à l'inclusion.
- ✓ Après six mois de traitement, plus de la moitié avait un taux de CD4 supérieur à 350 cellules par mm³. Cela montre l'instauration rapide du système immunitaire sous traitement ARV. Ce résultat est similaire à celui de Dolo [29].
- ✓ A douze mois de traitement 61,4% des patients avaient un taux de lymphocyte TCD4 supérieur à 500 cellules par mm³.

En comparant le M15 et M21 nous avons remarqué une légère baisse du nombre de patients qui avait un taux de CD4 supérieur à 500 cellules par mm³. Cela est dû à une augmentation progressive de la proportion des patients qui n'ont pas réalisés les CD4.

Du 6^{ème} au 21^{ème} mois de traitement, on a constaté une augmentation du taux de non fait des CD4 dont les raisons probables énoncées en haut.

De l'inclusion jusqu'à vingt un mois de traitement nous avons constaté une augmentation progressive des valeurs de lymphocyte TCD4 > 500 cellules par mm³ de 0% à M0 à 81,2 % à M15 et une baisse progressive à 66,3% à M21.

CHARGE VIRALE :

- ✓ A l'initiation du traitement ARV, 89,6% des patients n'avaient pas bénéficié la numération de la charge virale.
- ✓ Après six mois de traitement, 1,5% des patients avaient une mesure de charge virale Indéetectable et 7,9% avaient une charge virale entre **40 – 1000**.
- ✓ Après douze mois de traitement 31,7% des patients sous ARV avaient une charge virale plasmatique inférieure à 40 copies/ml. Ce résultat est inférieur à celui de **Dolo et Dokekias** qui avaient trouvé respectivement 66,9% et 70% à M12 [29 ;34]. Ce faible taux pourrait s'expliquer par le fait que beaucoup de patients n'avaient pas réalisé la charge virale dans notre étude à M12.
- ✓ A dix-huit mois de traitement 65,8% des patients avaient une mesure de charge virale indéetectable. Ce résultat est inférieur à celui de **Dolo Mariam** qui avait trouvé 80% à ce même stade [29].

De l'inclusion jusqu'à dix-huit mois de traitement nous avons constaté une baisse progressive des charges virale « non fait » de 85,2% à M0 à 34,2% à M18.

SCHEMAS THERAPEUTIQUE :

Conformément aux recommandations de l'OMS pour les pays à ressources limitées le schéma thérapeutique de première ligne associait chez la majorité de nos patients deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) à un inhibiteur non nucléosidiques de la transcriptase inverse(INNTI). Le TDF/3TC+EFV était le schéma le plus utilisé suivi de AZT/3TC +NVP.

Ce schéma est le plus utilisé dans les pays en développement à cause de son faible coût et de son efficacité démontrée par des études réalisées dans d'autres pays [29]. La combinaison TDF/3TC+LPV/r a été la plus représenté en deuxième ligne.

Observance :

Sur 202 patients, 145 ont eu une bonne observance.

Cinquante-un de nos patients en échec soit 25,3% ont été mis sur la deuxième ligne. Plus de la moitié soit 74,7% des patients sont restés sur la première ligne.

Causes d'échec :

Nous avons constaté que l'échec thérapeutique a été liée au manque de transport chez un sur deux de nos patients en échec. Cela pourrait s'explique par la pauvreté de la plupart de nos patients.

Respect du renouvellement :

Dans notre étude 73,3% des patients respectaient le renouvellement de l'ordonnance. Ce résultat est différent avec les résultats de **Sanogo** qui avait rapporté 68,00%. Cette différence pourrait s'expliquer par le fait que son étude était menée sur des enfants alors que la nôtre était sur les adultes [39].

Objectivement la majorité des patients respectaient le nombre de comprimé, le renouvellement des ordonnances, horaire de prise respectivement 90,6% ; 73,3% et 51,9%.

Dans notre étude nous avons constaté une relation significative entre les horaires de prise et l'échec thérapeutique.

Facteurs associés à l'échec thérapeutique :

L'échec thérapeutique a été plus fréquent chez les patients qui n'ont pas respecté le nombre de comprimé que chez ceux qui l'ont respecté : la différence est significative. Ce résultat pourrait être expliqué par une quantité insuffisante des ARV dans le sang pour freiner la réplication du virus.

L'échec thérapeutique a été plus fréquent chez les malades qui respectent le renouvellement que chez ceux qui ne le respectent pas : La différence est significative.

Cela pourrait s'expliquer par le renforcement thérapeutique que des praticiens et des dispensateurs pratiquent qui font que ces patients viennent récupérer leurs médicaments mais ne les prennent pas correctement.

L'échec thérapeutique n'a pas été lié aux effets secondaires. D'autres études ont rapporté que l'échec était lié aux effets secondaires. Notre résultat pourrait être expliqué par les renseignements insuffisantes concernant les effets secondaires.

L'échec thérapeutique a été plus fréquent chez les patient qui ont des difficultés de transport que chez ceux qui ne l'ont pas : la différence est significative. Cela pourrait s'expliquer par la vulnérabilité de la plupart de nos patients.

L'échec thérapeutique a été plus fréquent chez les malades sous traitement traditionnel que chez ceux qui ne sont pas .la différence n'est pas significative.

Cela pourrait s'expliquer par le fait que certains patients laissent les ARV au profit des traitements traditionnels.

L'échec thérapeutique est plus lié à la confidentialité qu'à la non confidentialité. La différence est significative.

Seulement un patient en échec thérapeutique a déclaré qu'il n'y avait pas la confidentialité dans la prise en charge.

La mauvaise observance était retrouvée chez 80,7% de nos patients en échec. Ce taux est proche à celui Bougoudogo [6] mais supérieur à celui retrouvé par Kouéta et al, avec 60% [46] sans différence significative

7. CONCLUSION :

Notre étude a cherché à établir la relation entre certains facteurs et l'échec thérapeutique. Elle nous a permis d'identifier certains facteurs liés à l'échec thérapeutique tel que : le non-respect du nombre de comprimé ($p < 0,01$), le non-respect du renouvellement ($p < 0,001$), le non-respect des horaires de prise et les difficultés liées au transport.

L'évaluation immuno-virologique constitue un élément essentiel dans le suivi de ces patients sous ARV. Après initiation aux ARV, de façon générale, nous avons constaté au cours de notre étude un faible taux de réalisation des contrôles immuno-virologique. Dans notre étude nous avons constaté 25,25% des patients étaient en échec thérapeutique.

Les principales combinaisons thérapeutiques antirétrovirales initiales étaient TDF / 3TC / EFV et AZT/ 3TC / NVP.

Avec la gratuité des traitements ARV et le suivi biologique (le dosage du nombre de lymphocytes TCD4 et de charge virale) chez ces patients, des études ultérieures seront intéressantes pour un nombre élevé de patients pour améliorer la prise en charge des PVVIH au MALI.

8. RECOMMANDATIONS :

Au terme de notre étude, nous formulons les recommandations suivantes :

+ AUX AUTORITES SANITAIRE :

- ✓ Assurer la disponibilité et la maintenance des appareils.
- ✓ Assurer l'approvisionnement continu et régulier des ARV et des réactifs nécessaires pour éviter les ruptures de stock.
- ✓ Assurer la formation et le recyclage des médecins prescripteurs et pharmaciens dispensateurs dans le domaine de la prise en charge globale des personnes vivant avec le VIH/SIDA.
- ✓ Assurer la pérennisation de la gratuité du bilan biologique des PVVIH dans toutes les structures publiques, privées et associatives.

+ AU PHARMACIEN :

Pratiquer le contrôle et le renforcement de l'observance.

+ AU PERSONNEL SOIGNANTS :

- ✓ Renforcer l'information et la sensibilisation des patients,
- ✓ Application strictement du protocole national sur la prise en charge du VIH/SIDA,

+ AUX PATIENTS :

- ✓ Respecter le calendrier des bilans biologiques,
- ✓ Respecter les délais du renouvellement,
- ✓ Respecter la prescription médicale.

9. REFERENCES :

- [1] **Sow P.G, N'diaye I. P, Soumare M, Dieye A.M, Traore I, Diallo F. B** Etude de deux cas d'échec virologique aux antirétroviraux à l'institut d'hygiène sociale (ihs) de Dakar. Mali Med.2011 ;3 :48-49.
- [2]. **Seydi M, Soumare M, Gbangba-Ngai E.** Aspects actuels du tétanos de l'enfant et de l'adulte à Dakar. Med Mal Infect. 2005 ; 35 : 28-32.
- [3] **Gherissi A, Tinsa F.** Etude des déterminants de l'observance de la trithérapie auprès des personnes vivant avec le VIH en Tunisie 2008. Rev. Tunisienne Infectiol. 2010; 4: 66-73.
- [4] **Sharma S, Jeanfreau K, Frontini M, Clark RA.** Characteristics of patients on antiretroviral therapy with prolonged virological failure. JAIDS. 2014; 65: 84-6.
- [5] **Eholié SP, N'Dour CT, Cissé M, Bissagnéné E, Girard PM.** L'observance aux traitements antirétroviraux: particularités africaines **Méd. Mal. Infect.** 2006,36 :443-448.
- [6] **Bougoudogo N.** étude des facteurs liés à l'échec thérapeutique chez les personnes vivant avec le VIH à l'USAC de la commune I de Bamako [thèse] : Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako, 2014.
- [7]. **ePLILLY trop. Maladies infectieuses tropicales.** 2016.disponible sur www.enfectiologie.com.consulté le 4 juin 2018.
- [8]. **Kassogué O.** Etude de quelques paramètres biologiques de suivi des personnes vivant avec le VIH [Thèse]. Bamako : Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako, 2003.
- [9]. **Rapport de L'ONU SIDA 2016.** La situation de la maladie dans le monde en 2015.
- [10]. **Haut Conseil National de Lutte contre le SIDA.** Politique et Protocoles de prise en charge antirétrovirale du VIH et SIDA. Mali : HCNLS ; 2012

- [11]. **CASSUTO J-P, PESCE A, QUARANTA J-P.** Sida et infection par le VIH. 3ème édition. Paris : Masson,1994.
- [12]. **MAMMETTE A.** Virologie médicale à l'usage des étudiants et des praticiens. LYON : collection Asay,1992
- [13]. **SANOGO D.** Aspects épidémiologiques du VIH/SIDA à Sikasso de 2000-2004, [thèse]. Bamako : Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako,2006.
- [14]. **MANDELBROT L.** Grossesse et VIH, Rev. Prat1990 ; 49, 1757-1762.
- [15] **FOFANA DB, KAMPO EP.** Bases moléculaires de la résistance des vih-1 de sous-types non b aux nouveaux antirétroviraux [Thèse] : Docteur de l'université Pierre et Marie Curie, Paris 2014.
- [16] **SANOGO IB.** Suivi de cohorte de 120 patients ayant initié le traitement arv. [Thèse]. Bamako : Université, des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako, 2014
- [17]. **Coffin JM.** Structure and classification of retrovirus In Levy JA. The Retroviridae. New York; Plenum, 1992.
- [18]. **KATLAMA C. GHOSN J.** VIH et SIDA. Prise en charge et suivi du patient. Paris : Masson, 2010.
- [19]. **SAMAKE M.** infection VIH de l'enfant : aspect clinique et bilan de seize mois de prise en charge des cas par les antirétroviraux à la pédiatrie du CHU GABRIEL TOURE. [Thèse]. Bamako Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako,2004.
- [20]. **BA D.** Suivi de l'observance au traitement ARV chez les enfants de moins de 15 ans au CESAC. [Thèse]. Bamako : Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako, 2014.

- [21]. **Traoré DM.** Suivi de l'observance des patients adultes sous traitement antirétroviral au niveau du site Sikoro Mékin en commune I du district [Thèse]. Bamako : Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako, 2011.
- [22]. **MIRKO D, GREMEK.** Petite bibliothèque PAYOT Histoire du sida P303
- [23] **ROUX P, REY J-L, SEHONOU J et CERTAIN A.** L'observance à un mois des patients sidéens inclus dans l'initiative Béninoise d'accès aux antirétroviraux en 2002.
- [24]. **ISCHRIVE S, SPARFEL L, et BALLEREAUL F.** Les médicaments du SIDA. Paris : Marketing SA, 1995.
- [25]. **BARIN F.** Rétrovirale : Les virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH). In Mammette A. Virologie Médicale collection Azay, édition Presses Universitaires de Lyon 2002.
- [26] **Rapport de l'ONUSIDA.** La situation de la maladie dans le monde en 2016. [En ligne]. 2017juillet Paris. ONUSIDA. [11/03/2018] Disponible à l'URL : <http://lesahel.org/index.php/societe/item/14681-rapport-2017-de-lonusida--195-millions-de-personnes-ont-acc%C3%A8s-aux-traitements-baisse-significative-des-d%C3%A9c%C3%A8s-li%C3%A9s-au-sida-en-2016>
- [27].**LastructureduVIH**[enligne]Disponibleàl'URL :<http://acces.enslyon.fr/biotic/immuno/html/strucvih.htm>. Consulté le 15/07/2017.
- [28] **Pichard E, Guindo A, Grossetete G, Fofana Y, Maiga I, Koumare B et al.** Infection par le VIH au Mali : Med.Trop.1998 ,48 :345-349 consulté le 11/03/2018.
- [29]. **Dolo M.** Evolution de la charge virale plasmatique et du taux de lymphocyte TCD4 chez une cohorte de 930 patients sous ARV suivi sur 18 mois au Laboratoire Privé ALGI [Thèse]. Bamako : Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako, 2011.

[30]. **DENE EK.** Suivi des paramètres biologiques des PVVIH sous traitement ARV a L'EPH de Gao [Thèse]. Bamako : Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako, 2011

[31]. **Traore MS.** Evaluation de l'observance au traitement antirétroviral (ARV) et de l'évolution des patients vivant avec le VIH traités depuis au moins 24 mois à l'unité de soins, d'accompagnement et de conseils (USAC) de la commune v du district [thèse]. Bamako : Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako, 2011.

[32]. **Doumbia C.** Evolution de la charge virale chez les patients immunodéprimés au VIH sous ARV au CHU Gabriel Touré. [Thèse]. Bamako : Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako, 2008.

[33]. **Haïdara Y.** Evaluation de la charge virale et du taux de CD4 dans une population de malades traités par l'association fixe de 3TC+D4T+NVP. [Thèse]. Bamako : Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako, 2008.

[34]. **Dokekias AE, Galiba FO, Bokilo AD, Ntsimba P, Ntsou MB, Malanda F, et al.** Evaluation of antiretroviral therapy in HIV-infected adults in the department of Hematology, University Hospital of Brazzaville, Congo. Bull Soc Pathol Exot 2008 ; 101 : 109-12.

[35]. **DIAMOUTÉNÉ A.** Evaluation de l'observance du traitement antiretroviral au centre hospitalier universitaire du Point.G, [Thèse]. **Bamako** : Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako, **2006.**

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

[37]. **ONUSIDA.** Statistiques mondiales sur le VIH. [En Ligne] 2017 Disponible à l'URL : www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_fr.

[38]. **MBAGA MC.** Observance thérapeutique des ARV chez les patients suivis au CHU du Point G comparaison de deux méthodes de mesure, objective et

surjective[Thèse]. Université des Sciences, des Techniques, et des Technologies de Bamako, 2011.

[39]. **Sanogo A.** Evaluation de l'observance au traitement ARV chez les adolescents de 11 - 20ans suivis au CESAC, [thèse]. Bamako : Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako, 2017.

[40]. **OMS/WHO:** Antiretroviral drugs for the treatment of HIV infection in adults and adolescent in resource-limited settings Recommendations for a public health approach (2005-2006 Revision) – Brief meeting report OMS June 2005

[41]. **OMS/WHO:** Interim WHO clinical staging of HIV/AIDS and HIV/AIDS case definitions for surveillance (African Region), WHO/HIV/2005.02

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

[43]. **Katlama C, Pialoux G, Girard MP.** Traitement antirétroviraux. In : Katlama C, Pialoux G, Girard MP ,editors .VIH 7^eédition . Paris:Doin ; 2007.p362-3.

[44]. **Ballo MN.** Evaluation du degré d'adhésion traitement ARV chez les personnes (adultes) vivant avec le VIH sous traitement ARV au CHU Gabriel Toure. [Thèse]. Bamako : Université des Sciences, des Techniques, et des Technologies de Bamako, 2012.

[45] **Oumar AA, Jnaoui K, Yombi JC, Kabamba BM, Ruelle J, Tulkens PM, Wallemacq P, Goubau P.** L'infection par le Virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et son traitement au Mali [En ligne] 20 Mai 2014 disponible à l'URL : <https://www.researchgate.net/publication/242694776> 11/03/2018.

[46] **Kouété F, Yéd , Zoungrana A , Sacko A Ouédraogo-Traoré , Kafando E , Ouédraogo S.** Echec du traitement antirétroviral de première ligne chez les enfants infectés par le VIH à Ouagadougou(Burkina Faso).Med Trop 2010 ;70 :517-523