

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



UNIVERSITE DE BAMAKO

FACULTE DE MEDECINE DE PHARMACIE
ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE DE BAMAKO

REPUBLIQUE DU MALI
Un Peuple- Un But- Une Foi



Année Universitaire : 2010-2011

Thèse N° :... / P

Echec du traitement Antirétroviral (ARV) chez les patients sous la 2^{ème} ligne suivis au Centre d'Ecoute, de Soins, d'Animation et de Conseils pour les personnes vivant avec le VIH /SIDA (CESAC) de Bamako

THESE

Présentée et soutenue publiquement le **16 / 07 / 2011** devant la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odontostomatologie (FMPOS) de Bamako

Par :

M. Coulibaly Harouna

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

JURY :

Président :

Membres :

Co-directeur de thèse :

Directeur de thèse :

Pr Saibou Maiga

Dr Tiéfing Konate

Dr Sékou Bah

Dr Oumar Dogoni

Pr Elimane Mariko

DEDICACES ET REMERCIEMENTS

HOMMAGE A Allah :

Le tout Puissant, le Miséricordieux qui nous a donné sa grâce de pouvoir élaborer cette étude. Paix et Salut sur son envoyé le Prophète Mahomet, ses compagnons et sa famille.

DEDICACES :

A ma mère : HAWA SAMOURA

Maman, les mots me manquent pour te remercier infiniment. En plus d'une mère, tu as été pour nous une amie et une enseignante exemplaire et combien enviée de tous.

Femme modeste et humble, l'admiration que j'ai pour toi est sans limite.

L'amour que tu as porté à tes enfants, la dignité et le sens de l'honneur, l'amour pour le travail bien fait nous servent de modèle.

En acceptant ma scolarisation, l'objectif est pleinement atteint. Une bonne éducation est au-dessus de tout. Ce travail est le tien. Que Dieu te protège et te donne longue vie et plein de santé pour récolter le fruit de ce travail. Merci d'être toujours à mes côtés, et je ne cesserai jamais de te dire «Maman, fait encore et toujours des bénédictions pour moi !».

A ma mère : HINDA SANGARE

Ton encouragement, tes bénédictions font de moi ce que je suis aujourd'hui, Que Dieu te donne longue vie et plein de santé, merci d'être toujours à mes côtés,

Recevez ici l'expression de ma profonde gratitude.

A mon père : TIEMOKO COULIBALY

Les sacrifices que tu as consentis à mon égard m'ont permis de mener à bien ces études. Tu as su m'inculquer le sens du devoir, de la responsabilité, de l'honneur et de l'humilité. Je ne pourrai jamais te rendre ce que tu as fait pour moi, mais j'espère seulement que tu trouveras dans ce modeste travail un réel motif de satisfaction.

A mes sœur : BINTA, SOUMBA et GOUANTIE COULIBALY

Vous avez été pour moi des sœurs exemplaires, ce travail est le fruit de votre attention et de vos encouragements. Je vous en suis très reconnaissant. Que Dieu vous accorde une longue vie et une santé de fer.

A ma fiancée : ADAM GUINDO

Tu as été pour moi une sœur, c'est toi qui m'as beaucoup aidé à surmonter mes moments de détresse et tu n'as jamais ménagé tes efforts pour les nombreux sacrifices consenti pour moi, tes conseils et ton optimisme pour ma réussite dans la vie ont permis à l'aboutissement de mes études. Ce travail est le tien. Que Dieu te garde encore longtemps auprès de moi.

A mon grand frère : Amadou Coulibaly

Tu as été pour moi un grand frère exemplaire, le bon déroulement de ce travail a de tout temps à été ton souci, puisse Allah Le tout puissant me donner la force de ne jamais t'oublier. Merci pour tout ce que tu as fait pour moi.

A mes frères et sœurs : Soumaila, Boubacar, Astan, Kamissa, Mamadou, Moustapha, Djénébou, Salif, Youssouf et Kadidiatou

Restons unis et solidaires comme l'ont toujours voulu nos pères, ce travail est le résultat de vos soutiens et de vos prières. Je vous remercie.

A la famille Diallo de darsalam et Diarra de sangarebougou :

Mes très chers parents, depuis mon arrivée à Bamako, vous n'avez cessé de me soutenir pendant les moments difficiles. Ce travail est le fruit de la conjugaison de vos efforts. Recevez ici l'expression de ma profonde gratitude.

REMERCIEMENTS :

A Mr Diarra Adama :

Enseignant à l'ECICA de Bamako Mali, vous m'avez soutenu tant sur le plan financier que moral tout le long de mon cycle universitaire et au lycée. Je vous en suis très reconnaissant. Que Dieu consolide votre amitié avec mon papa. Cette amitié est, aujourd'hui, plus qu'une parenté.

A mon tonton : Abdoulaye Coulibaly

Merci pour tout ce que tu as fait pour moi au moment où j'avais besoin de ton soutien. Qu'Allah te bénisse et te donne une longue vie afin que tu profites du fruit de ce modeste travail pour la réalisation duquel tu t'est donné beaucoup de peine.

A mes amis(e) :

Brahima Sangaré, Oumar Tessougué, Mamoudou Guindo, Ibrahim Douyon, Cheick Tidiane Kone, Mouhamadou Traore, Mamadou Keita, Housseni Hongoiba, Fodé Bissan, Oumou Mahamane Traore, Maimouna Berthé, Mariam Sangaré,

Je n'oublierai jamais les moments de souffrances et de joies que nous avons passés ensemble. Je vous remercie pour la collaboration franche. Que Dieu renforce notre amitié et nous donne un avenir éblouissant.

A Mme Coulibaly Julia

Je ne saurai jamais te remercier pour tes encouragements ton soutien tant moral, matériel que financier qui ne m'a jamais fait défaut, trouve ici l'expression de ma profonde gratitude.

A tout le personnel de la pharmacie Diarra kunda

Ce travail est le vôtre. Qu'Allah vous bénisse et vous donne une longue vie afin que vous profitiez du fruit de ce modeste travail pour la réalisation auquel vous vous êtes donné beaucoup de peine.

A tout le personnel du CESAC de Bamako, ARCAD/SIDA et AFAS/AMAS

**Dr Dogoni Oumar, Dr CISSE Mamadou, Dr TRAORE Ousmane,
Dr Yamba Fanta, Dr KONATE Tiefing, Major TRAORE Ousmane, MAIGA,
DOUMBIA Mohamed, KEITA Nouhoum, BARRY Moussa DJERMA, DEM
Rokiatou Adiaratou Coulibaly Mme Sangaré Awa Dicko Mme Coulibaly Awa et
tous les autres qui m'ont soutenu de près ou de loin recevez toutes et tous
mes vifs remerciements et ma profonde gratitude. Que Dieu vous bénisse pour
toujours.**

A toutes les personnes vivant avec le VIH SIDA,

Ne désespérez surtout pas car votre combat est un motif d'espoir pour tout le monde aussi bien dans la lutte contre cette pandémie que dans la réalisation d'autres succès pour la Vie.

A tous mes camarades de promotion

Je garderai les bons souvenirs que nous avons eu à partager ensemble.

**Trouvez ici l'expression de ma profonde gratitude. Que Dieu vous bénisse pour
toujours.**

**A tous les membres du comité universitaire pour la coordination des arts
martiaux (CUCAM)**

Les mouvements d'ensemble que nous faisons lors de l'ouverture et la fermeture de saison sportive sont des bons souvenirs que je garderai pour toujours. Restons unis.

HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY

A notre maître et Président du jury

Professeur SAIBOU MAIGA

-Maitre de conférence en législation pharmaceutique à la FMPOS,

-Membre du comité national d'éthique,

-Membre du comité national de pharmacovigilance,

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

C'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Vôtre abord facile et votre rigueur scientifique sont des atouts qui nous ont séduits et dont nous avons bénéficié au cours de notre formation.

Recevez ici toute notre reconnaissance et notre plus grand respect.

A notre maître et Juge

Dr TIEFING KONATE

-Médecin au CESAC de Bamako, chargé de la prise en charge médicale et psychologique de l'adulte et de l'enfant infecté par le VIH/SIDA

-DIU en IST et VIH dans les pays à ressources limitées de l'institut de médecine et d'épidémiologie appliquée (IMEA) de la faculté de médecine de l'université de Paris 7.

Vous nous faites un très grand honneur en acceptant de juger ce travail malgré vos multiples occupations. Homme ouvert et pragmatique, votre compétence et votre rigueur scientifique font de vous un maître émérite, admiré de tous.

Veuillez trouver ici notre sincère reconnaissance et notre profond respect pour tous les efforts consentis au bénéfice des personnes vivant avec le VIH/SIDA.

A notre maître et Juge

Dr Sékou Bah

-Maître assistant de pharmacologie à la FMPOS,

-pharmacologue à la pharmacie Hospitalière du CHU du point G,

-Titulaire d'un Master en Santé Communautaire Internationale.

Vos larges connaissances pharmaceutiques, votre honnêteté intellectuelle, votre grand abord facile ont satisfait notre admiration. Nous sommes très fiers et très honorés d'être comptés parmi vos disciples.

Cher maître, c'est un immense plaisir de vous manifester ici, solennellement notre profonde gratitude et notre sincère remerciement.

A notre Maître et co-directeur de thèse

Dr Dogoni Oumar

-Responsable de l'Unité Pharmacie-laboratoire du CESAC,

-DIU en IST et VIH dans les pays à ressources limitées de l'Institut de médecine et d'épidémiologie appliquée (IMEA) de la faculté de médecine de l'université de Paris 7.

-Membre du mécanisme de coordination et de suivi de l'approvisionnement en ARV et produits connexe(MCSA).

-Ceinture noire premier dan Taekwondo.

Votre apport au cours de l'élaboration de cette thèse a été d'une qualité inestimable, Vos qualités humaines et intellectuelles, votre disponibilité permanente et votre simplicité font de vous un bon encadreur. Recevez, cher maître, devant cette auguste assemblée, l'expression de notre profonde gratitude et notre grande admiration.

A notre maître et directeur de thèse

Professeur ELIMANE MARIKO

Professeur titulaire en pharmacologie à la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie,

Chef du DER des sciences pharmaceutique du Mali,

Chargé de mission et chef de la cellule sectorielle de lutte contre le VIH/SIDA au Ministère des Anciens Combattants et des Forces Armées,

Nous apprécions à sa juste valeur, l'intérêt avec lequel vous avez initié et dirigé ce travail .Votre enseignement clair et efficace fait de vous un maître exemplaire. Soyez en vivement remercié. Nous vous exprimons toute notre reconnaissance.

ABRÉVIATIONS ET DENOMINATION DES TABLEAUX ET FIGURES

ABREVIATIONS :

3TC : lamivudine

ABC : abacavir

ALAT : Alanine Aminotransférase (transaminase)

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AES : Accident d'Exposition au Sang

ARV : (médicaments) antirétroviraux

ADN / ARN : Acide désoxyribo-nucléique / Acide ribo-nucléique

AZT : Zidovudine

CCSLS : Cellule du Comité Sectoriel de Lutte contre le SIDA

CD4 : Cluster of différenciation 4

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

CCR5 : Récepteurs de β Chemokines

CPK: Créatine Phosphokinase

CXCR4 : Récepteurs de α Chemokin.

CV : Charge Virale

D4T : Stavudine

DDI : Didanosine

DPM : Direction de la Pharmacie et du Médicament

EFV : Efavirenz

FMPOS : Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto Stomatologie

GP: Glycoprotéine

GR : Gastro-Résistant

HTLV: *Human T- Cell Leukemia Virus*

IDV/r : indinavir / ritonavir

IMAARV : Initiative Malienne d'Accès aux Antirétroviraux

INNTI: Inhibiteur Non Nucléosidique de la Transcriptase Inverse

INTI: Inhibiteur Nucléosidique de la Transcriptase Inverse

IO: Infections Opportunistes

IP : Inhibiteur de Protéase

IST : Infections Sexuellement transmissibles

IDV : Indinavir

LPV/r : lopinavir / ritonavir

Nef: négative factor

NFS : Numération Formule Sanguine

NVP : Névirapine

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ONUSIDA: Programme commun des Nations Unies pour le SIDA

PCR : Polymerase Chain Reaction

PPM : Pharmacie Populaire du Mali

PVVIH : Personnes Vivant avec le VIH

R : Ritonavir

Rev: Regulator Virus

SIDA : Syndrome d'immunodéficience acquis

SQV/r : Saquinavir / Ritonavir

TAT: Transactivator

TB : Tuberculose

TDF : Ténofovir

USA: United States of America

VHB : Virus hépatite B

VHC: Virus de l'Hépatite C

VIH : Virus d'immunodéficience Humain

Vif: Virus Infectivity Factor

ZDV : Zidovudine

TABLEAUX ET FIGURES:

TABLEAU I : répartition des patients selon l'âge à l'inclusion.

TABLEAU II : répartition des patients selon le sexe à l'inclusion.

TABLEAU III : répartition des patients selon le poids à l'inclusion.

TABLEAU IV : répartition des patients en fonction du schéma thérapeutique à l'inclusion.

TABLEAU V : répartition des patients selon la combinaison de molécule utilisée à l'inclusion.

TABLEAU VI : répartition des patients selon la combinaison de molécule utilisée au premier échec.

TABLEAU VII : répartition des patients en fonction du sexe et les motifs du premier échec thérapeutique.

TABLEAU VIII : répartition des patients selon leur niveau d'observance au premier échec.

TABLEAU IX : répartition des patients selon la combinaison de molécules utilisées au deuxième échec.

TABLEAU X : répartition des patients en fonction du sexe et les motifs du deuxième échec.

.TABLEAU XI : répartition des patients selon leur observance au deuxième échec.

.

TABLEAU XII : répartition des patients selon leur devenir après le deuxième échec.

FIGURE I : répartition des patients en fonction du taux de cd4 à l'inclusion.

FIGURE II : répartition des patients en fonction du taux de CD4 au premier échec

FIGURE III : répartition des patients en fonction de la charge virale au premier échec.

FIGURE IV : répartition des patients selon la période de suivi avant le premier échec.

FIGURE V : répartition des patients selon le motif du premier échec.

FIGURE VI : répartition des patients en fonction du taux de CD4 au deuxième échec.

FIGURE VII : répartition des patients en fonction de la charge virale au deuxième échec.

FIGURE VIII : répartition des patients selon la période de suivi avant le deuxième échec.

FIGURE IX : répartition des patients en fonction des motifs du deuxième échec.

FIGURE X : répartition des patients selon la période de suivi entre le premier et le deuxième échec

FIGURE XI : répartition des patients selon l'impact du renforcement de l'observance sur les patients

Sommaire

Liste des abréviations

I.	Introduction	1
II.	Objectifs	2
1.	Objectif général	2
2.	Objectifs Spécifiques	2
III.	Généralités	3
A.	Rappels	3
1.	Historique et définition du VIH	3
2.	Structure du VIH	3
3.	Organisation génétique	4
4.	Stabilité physico-chimique	5
5.	Physiopathologie de l'infection à VIH	5
6.	Transmission du VIH	8
7.	Classification en stade clinique du SIDA selon l'OMS	10
B.	Les antirétroviraux	12
1.	Définition	12
2.	Historique	12
3.	Classification des antirétroviraux	13
3.1	Les inhibiteurs de la reverse transcriptase	13
3.2	inhibiteurs non-nucléos(t)idiques de la rt	29
3.3	inhibiteurs de la protéase	34
3.4	inhibiteur de l'intégrase	42
3.5	inhibiteur de fusion et d'entrée	44
C.	Traitement antirétroviral	46
1-	Protocoles	46
1-1	Prise en charge thérapeutique du VIH	46
a-	Principes du traitement antirétroviral	46

b-	Protocoles thérapeutiques antirétroviraux chez l'adulte et l'adolescent	46
c-	Associations recommandées	47
d-	Schémas thérapeutiques	48
1-2	Cas particuliers	49
a-	Traitement antituberculeux et antirétroviraux	49
b-	Prise en charge des patients infectés par le VIH 2 ou co-infection VIH1-VIH 2 (ou patients infectés par le VIH1 du groupe O)	50
c-	Cas des patients non naïfs	50
1-3	Définition de l'échec thérapeutique	51
a-	Echec de première ligne thérapeutique	52
b-	Traitement de 2 ^{ème} ligne	52
c-	Association non recommandées	53
1-4	Echec de deuxième ligne thérapeutique	53
a-	Objectifs du nouveau traitement	54
b-	Choix des molécules de troisième ligne	54
3-	Résistance du VIH aux antirétroviraux	55
4-	Modification de la thérapeutique antirétrovirale	56
IV.	méthodologie	59
1-	Type et période d'étude	59
2-	Lieu d'étude	59
3-	Echantillonnage	61
4-	Définition de l'échec thérapeutique	62
5-	Collecte des données	63
V.	résultats	65
VI	commentaires et discussion	86
VII	conclusion et recommandations	90
VII	références bibliographiques	93
I	annexes.	

I-INTRODUCTION

Trente ans après sa découverte en 1981, l'infection à VIH, constitue à l'heure actuelle un des graves problèmes de santé publique dans le monde **[1]**.

Selon le rapport de l'ONU/SIDA 2010 on observe une diminution du nombre de personnes vivant avec le VIH tout comme le nombre de décès dus au SIDA estimé à 1,8 M [1,6 – 2,1 Millions]. **[2]**.

Selon le même rapport, 33,3 M [31,4-35,3 M] de personnes vivent avec le VIH et le Sida, dont 22,5M (plus de 67%) en Afrique Sub-saharienne.

Au Mali les résultats de l'EDS IV 2006 rapportent que la prévalence de l'infection à VIH était de l'ordre de 1,3 % **[3]**.

Depuis l'avènement de la trithérapie en 1996 une amélioration significative a été constatée chez les personnes sous traitement antirétroviral avec une diminution du nombre de décès.

Les antirétroviraux sont une classe thérapeutique dont la prescription et la dispensation restent délicates et très rigoureuses.

Un effet secondaire sévère ou interférant avec le confort du patient, la complexité du traitement, la pauvreté, les contextes socioéconomiques, l'analphabétisme, et la non croyance à la maladie peuvent être des causes d'observance chez les patients. **[4]**.

De nombreux patients souhaitent interrompre le traitement de façon temporaire ou permanente pour des raisons personnelles ou même sans raison spécifique dans le

cadre d'une lassitude générale vis-à-vis des traitements au long court causant souvent un échec de traitement. [5].

C'est ainsi que nous avons entrepris cette étude pour mieux comprendre les échecs de traitement ARV au Centre d'Ecoute de Soins, d'Animation et de Conseil des personnes vivant avec le VIH /SIDA (CESAC) de Bamako.

II-OBJECTIFS :

1-OBJECTIF GENERAL :

-Evaluer la survenue des échecs du traitement Antirétroviral (ARV) chez les patients suivis sous la 2^{ème} ligne au CESAC de BAMAKO

2-OBJECTIFS SPECIFIQUES ;

- Déterminer le profil des patients sous la 2^{ème} ligne
- Déterminer la fréquence de survenue des échecs thérapeutiques
- Déterminer la durée moyenne de suivi avant l'échec thérapeutique.
- Identifier les causes de l'échec thérapeutique
- Déterminer le devenir du patient après l'échec

III -GENERALITES

A- RAPPELS

1. Historique et définition du VIH

Le virus du SIDA a été découvert en 1983 à l'institut Pasteur de Paris, par l'équipe du **Pr Luc MONTAGNIER [6]**.

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

Il appartient à la famille des rétrovirus appelés ainsi en raison de la présence de la transcriptase inverse qui a la propriété de 'retro transcrire' le matériel génétique sous forme d'ARN en ADN complémentaire (ADNc) dit pro-viral.

Sur la base de critères de pathogénicité, on distingue trois sous familles:

-Les **oncovirus** (HTLV1, HTLV2) dont la propriété est d'immortaliser leurs cellules cibles, les lymphocytes T.

-Les **lentivirus** (VIH1, VIH2) dont la propriété est de détruire certains lymphocytes T.

-Les **spasmovirus** ce sont des virus "**non pathogènes**". Ils provoquent des infections inapparentes chez la cellule hôte.

2. Structure du VIH [7]

La structure du VIH comporte :

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

la **gp120** qui se fixe au récepteur cellulaire ;

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

- Un **génom**e constitué de deux copies d'ARN mono caténaire associées à deux molécules de transcriptase inverse (p64) et à d'autres protéines enzymatiques (protéase p10 et intégrase p32)

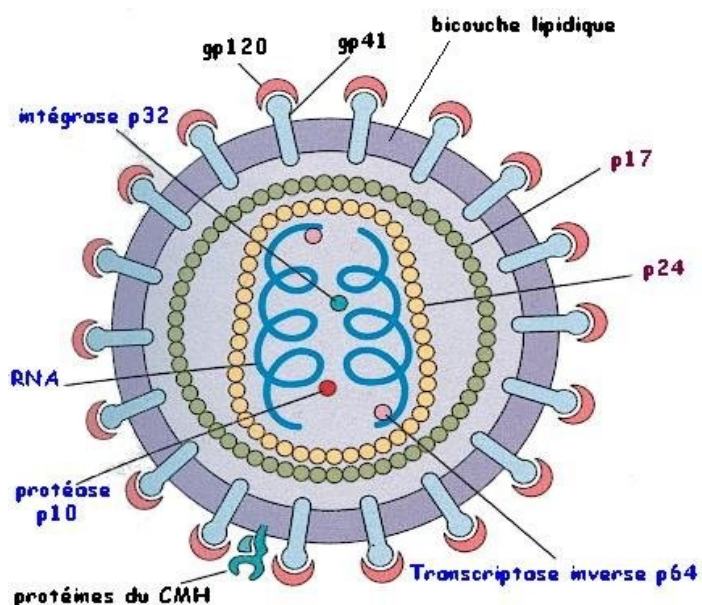


Figure I : Schéma organisationnel du VIH

3. Organisation génétique

Le génome du VIH est un ARN simple brin d'approximativement 9200 paires de bases. Les génomes du VIH1 et du VIH2 partagent entre eux globalement 42% d'homologie [8].

Comme tous les rétrovirus, le VIH possède trois gènes de structure qui vont coder pour les protéines structurales du virus [4].

Ces trois gènes sont :

- ◆ Le gène gag (regroup antigen) qui code pour les protéines internes (P25, P18, P15 pour le VIH1),
- ◆ Le gène Pol (polymérase) qui code pour la reverse transcriptase (protéase, polymérase, intégrase),
- ◆ Le gène env. (enveloppe) qui code pour les glycoprotéines d'enveloppe.

En plus de ces trois gènes habituels, la structure génétique des VIH est particulière par le très grand nombre de gènes régulateurs.

Ces gènes sont : tat, rev, nef, vif, vrp, vpu

4-Stabilité physico-chimique [7] :

Les VIH sont des virus fragiles, inactivés rapidement par les agents physico-chimiques tels que : l'eau de javel (solution 10%), l'alcool (70%), l'exposition à des pH > 10 ou < 6, le chauffage à 56°C pendant 30 minutes.

A haute concentration ils pourraient survivre 15 jours à 20°C et presque 11 jours à 37°C

5-Physiopathologie de l'infection à VIH :

5-a- LES CELLULES CIBLES DU VIH

Le VIH est, tout comme les autres virus, un parasite intracellulaire : isolé, la particule virale est inerte. Elle ne nuit que lorsqu'elle pénètre dans la cellule. Les infections

virales débutent par la fixation des particules virales sur un récepteur membranaire des cellules cibles : c'est la molécule CD4 des lymphocytes T helper pour le VIH [9].

Bien qu'en faible quantité, le récepteur CD4 est présent à la surface membranaire de nombreuses autres cellules : monocytes/macrophages, les cellules dendritiques, cellules folliculaires ganglionnaires, cellules micro gliales du système nerveux central (SNC). Le VIH peut cependant infecter des cellules ne possédant pas la molécule CD4 : astrocytes, cellules hématopoïétiques, myocytes, hépatocytes [9].

5-b- Cycle de réplication du VIH

La réplication du VIH dans l'organisme a lieu dans de nombreux tissus (ganglions lymphatiques, intestin, thymus, cerveau, muscle etc.) et /ou liquides biologiques (sang, liquide broncho alvéolaire etc.), dans lesquels on retrouve les cellules cibles des VIH.

Les principales étapes du cycle de réplication du VIH sont communes à tous les rétrovirus [4].

Etape A :

La gp120 se fixe au récepteur viral qui est la molécule CD4.

- la molécule CD4 caractérise les lymphocytes T-auxiliaires (les lymphocytes Th ou CD4⁺).
- elle est également présente sur les macrophages, les cellules dendritiques des ganglions, de la rate et de l'épiderme (les cellules de Langerhans) ainsi que sur les cellules microgliales du cerveau (qui sont les macrophages résidents du SNC) [7].

Etape B :

correspond à l'adsorption et à la pénétration du virus dans la cellule.

Cette étape nécessite la reconnaissance par l'enveloppe virale (gp 110/120) de molécules de surface cellulaire appelées récepteurs et co-récepteurs du VIH. Le récepteur de haute affinité pour le VIH a été identifié. Il s'agit de la molécule CD4. Une dizaine de co-récepteurs ont été identifiés. Il s'agit notamment des molécules dont la fonction habituelle est de reconnaître des facteurs solubles connus sous le nom de chimiokines (substances chimio attractantes).

Parmi les co-récepteurs du VIH, citons les molécules CXCR4 et CCR5 exprimées surtout par les macrophages et les lymphocytes T mémoire.

Etape C :

Comporte plusieurs phases :

- la synthèse d'ADN pro viral résultant de la copie de l'ARN viral grâce à la transcriptase inverse (RT) au sein d'un complexe de pré intégration.
- l'intégration de l'ADN pro viral au génome de la cellule hôte grâce à l'intégrase virale.

Les étapes suivantes conduisent à l'expression de nouvelles particules virales et dépendent du type et de l'état de la cellule infectée, il s'agit :

Etape D :

qui est la transcription du pro virus en ARN génomique par l'ARN polymérase II de l'hôte : le taux de cette synthèse est contrôlé par les protéines de régulation codées par les gènes tat et rev, cet ARN messager viral migre alors du noyau vers le cytoplasme et est épissé en différents ARN messagers codant pour les protéines de régulation tat, rev et nef.

Etape E :

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

Etape F :

Les poly protéines migrent vers la membrane cytoplasmique où elles seront découpées en protéines internes et en enzymes sous l'action de **la protéase virale**.

Ce découpage survient au cours de la maturation qui s'achève **après libération** des particules virales, prêt à infecter de nouvelles cellules cibles [7].

Chaque étape de la réplication constitue une cible potentielle pour une thérapeutique anti rétrovirale [10].

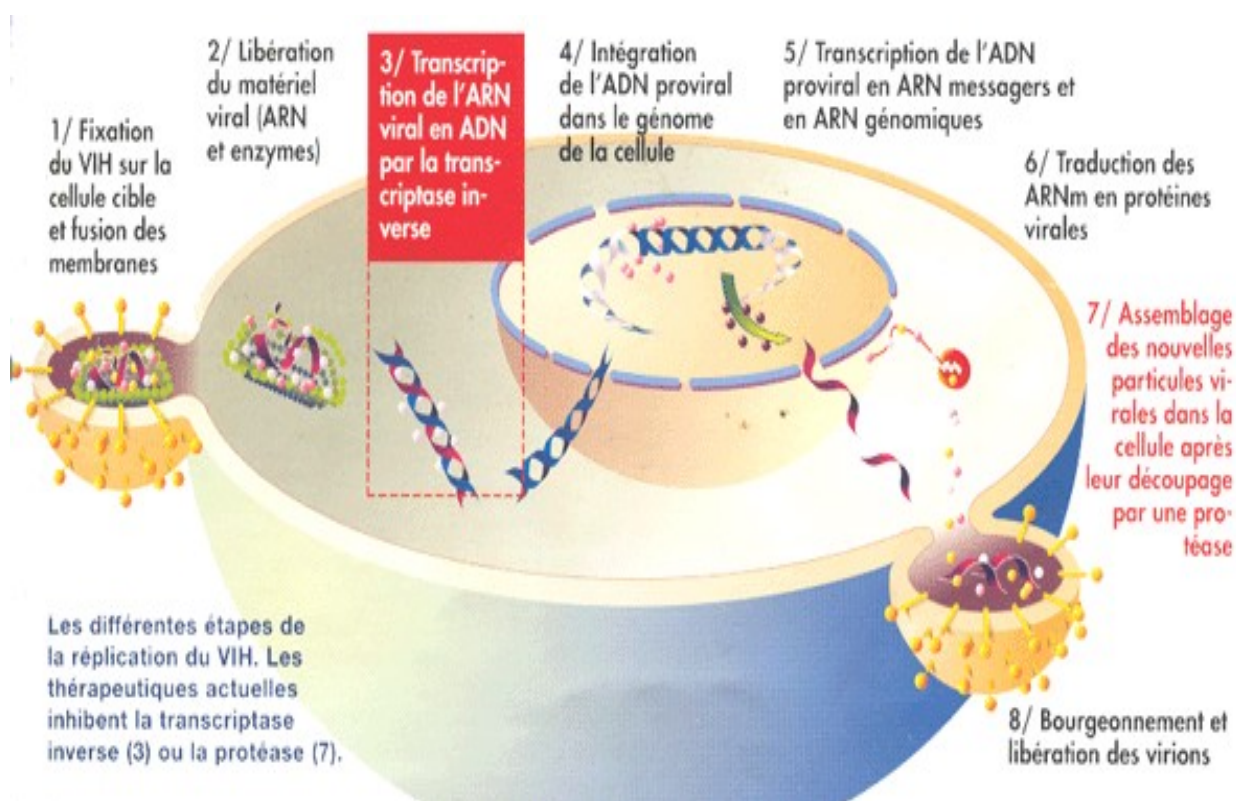


Figure 2 : cycle de réplication du VIH

6. La transmission du virus

Le virus peut être isolé de **la plupart des liquides biologiques** : sang, sperme, sécrétions vaginales, lait maternel, salive, larmes, LCR, urine.

Mais le VIH, virus enveloppé, est **un virus fragile** qui ne peut donc se transmettre qu'à l'occasion de **contacts interhumains "rapprochés"**.

Les voies de transmission des virus sont pour cette raison :

- **La voie sexuelle :**

La transmission sexuelle est le mode de contamination le plus fréquent. Elle peut s'effectuer au cours des rapports homosexuels ou hétérosexuels. Le premier facteur de risque est le "vagabondage" sexuel.

La porte d'entrée est la muqueuse génitale ou rectale. Les sécrétions génitales (sperme, glaire cervicale) sont infectantes par les virus libres mais surtout par les cellules infectées : lymphocytes TCD4 et macrophages.

- **La voie Sanguine**

-Toxicomanie par voie IV

-transfusions sanguines

-accidents professionnels

Avec des produits sanguins ou avec des objets contaminés (le risque de contamination à la suite d'une piqûre accidentelle est évalué à 0,3 %).

- **Materno-foetale**

Le taux de transmission du virus de la mère infectée à l'enfant est globalement évalué à **20 %-30%** sans traitement et de **5-10%** avec mère sous ARV. Il dépend avant tout du nombre de virus présents dans le sang maternel : plus ce nombre est élevé plus le risque de transmission est grand.

Cette transmission peut se faire in utero dans les deux derniers mois (35 %) de la grossesse mais surtout au moment de l'accouchement (65 %).

La contamination **par l'allaitement maternel** est possible mais à un taux faible [7].

7. Classification en stade clinique du SIDA selon L'OMS

Stade clinique 1 :

- Patient symptomatique,
- adénopathies persistantes généralisées,
- et / ou degré d'activité 1 : activité normale.

Stade clinique 2 :

Amaigrissement de plus de 10% du poids corporel de base,

- zona (au cours des cinq années précédentes),
- Manifestation cutaneo-muqueux mineures (dermite, séborrhéique, prurigo, onyxis
- mycotique, ulcération buccales récidivantes, perlèche),
- Infections récidivantes des voies aériennes supérieures,
- et / ou degré d'activité 2 : patient symptomatique, activité normale.

Stade clinique 3 :

- Amaigrissement de plus de 10% du poids corporel de base,
- Diarrhée inexpliquée depuis plus d'un an,
- Fièvre prolongée depuis plus d'un mois,
- Candidose orale,
- Leucoplasie chevelue,
- Tuberculose pulmonaire dans l'année précédente,
- Infection bactérienne sévère,
- Et/ou degré d'activité 3 : patient alité moins de 50% du temps au cours du mois précédent.

Stade clinique 4 :

- Syndrome de cachexie du VIH,
- Pneumocystose pulmonaire,
- Toxoplasmose cérébrale,
- Cryptosporidiose avec diarrhée de plus d'un mois,
- Cryptococcose extra pulmonaire,
- Cytomegalovirose autre qu'hépatique, splénique ou ganglionnaire,
- Virose herpétique cutanéomuqueux depuis plus d'un mois ou viscérale,
- Leuco encéphalopathie multifocale progressive,
- Mycose profonde endémique généralisée (histoplasmosse, coccidioidomycose),
- Mycobactériose atypique disséminée,
- Septicémie à salmonelle mineure,
- Tuberculose extra pulmonaire,
- Sarcome de Kaposi,
- Encéphalite due au VIH,

- Et/ou degré d'activité 4 : patient alité plus de 50% du temps au cours du mois Précédent [16].

B - LES ANTIRETROVIRAUX. (ARV)

1. Définition des ARV

Les antirétroviraux constituent un groupe de médicaments anti-infectieux antiviraux actifs sur les virus du Syndrome de l'Immunodéficience Acquise (VIH1 et VIH2). Il s'agit de médicaments essentiellement virustatiques qui agissent par inhibition enzymatique [12].

2. Historique

La Zidovudine, premier antirétroviral à avoir été mis sur le marché, est connue depuis 1964 (étudiée pour ses propriétés anticancéreuses). Son activité antirétrovirale (sur le virus du Friend) fut démontrée en 1975 ; celle contre le VIH a été démontrée au National Cancer institute (USA) en 1985. Puis son développement clinique subventionné conduit dans un temps record à une autorisation de mise sur le marché le 20 MARS 1987. Molécule simple dérivée de la thymidine, extraite de la laitance de hareng, la Zidovudine a bénéficié rapidement de mode de production moins coûteux, à partir de D-xylose.

En 1987, Food and Drug Administration aux USA a homologué la Zidovudine (AZT). Les années suivantes, d'autres nouveaux médicaments de la même famille ont été introduits : Didanosine, Stavudine, Abacavir, Lamivudine.

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

En 1996, une autre famille d'antirétroviraux fut disponible, les inhibiteurs de la protéase qui feront naître de nouveaux espoirs par la trithérapie [12].

3. CLASSIFICATION DES ANTIRETROVIRAUX

Les antirétroviraux actuellement disponibles agissent au niveau de trois enzymes nécessaires à la réplication du VIH et de l'entrée du virus dans la cellule :

3.1 -Les inhibiteurs de la reverse transcriptase

- Les analogues nucléosidiques et nucléotidiques inhibiteurs de la transcriptase inverse (TI)
- Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse

-Les inhibiteurs de la protéase.

-Les inhibiteurs de l'intégrase.

-Les inhibiteurs de fusion :

3.1.1- INHIBITEURS NUCLEOSIDIQUES DE LA TI

Ces inhibiteurs nucléosidiques de la TI (INTI ou NRTI pour nucléo(t)sidé reverse transcriptase inhibitor) sont des pro médicaments qui doivent être triphosphorylés dans la cellule pour être actifs. Ils entrent alors en compétition avec les nucléosides naturels et sont incorporés dans le premier brin d'ADN pro-viral lors de la synthèse par la TI. Ils n'ont pas de groupement OH en 3', de sorte que leur incorporation empêche la TI d'ajouter un nouveau nucléotide à l'ADN pro viral en formation, entraînant l'arrêt prématuré de l'élongation de l'ADN pro-viral.

Les analogues nucléosidiques sont, à des degrés divers, des inhibiteurs de l'ADN polymérase mitochondriale. D'où une toxicité mitochondriale mise en évidence dès les phases pré cliniques de leur développement. Cette toxicité a une expression clinique et biologique au niveau de plusieurs organes, se traduisant par des myopathies, des lipoatrophies, des neuropathies périphériques, des pancréatites, voire des défaillances polyviscérales par acidose lactique, parfois fatales. De rares cas de mitochondriopathies sévères ont été observés chez les enfants exposés aux ARV pendant la grossesse [10].

➤ **Les différentes molécules :**

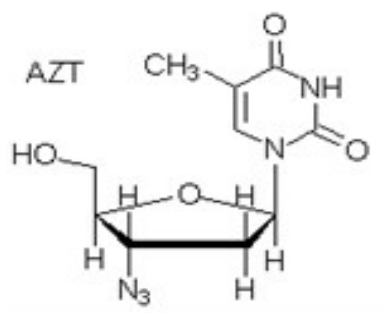
- la Zidovudine
- la Didanosine
- la Lamivudine
- la Stavudine
- L'Abacavir
(Zidovudine 300mg + Lamivudine 150mg) en une molécule fixe.
- Le Ténofovir.
- Trizivir

(zidovudine 300mg + lamivudine 150mg + abacavir 300mg)

En une molécule fixe.

- la Zalcitabine

ZIDOVUDINE



DCI : Zidovudine (AZT) **RETROVIR®**

Classe : Inhibiteur nucléosidique de la reverse transcriptase.

Présentation: Gélules à 100 mg, 250 mg, comprimés à 300 mg en boîte de 60, solution buvable à 100 mg/10ml, flacon pour perfusion à 200mg /20ml

Indication : infection par le virus de l'immunodéficience humaine chez l'adulte et l'enfant, en association avec d'autres antirétroviraux. Elle est indiquée aussi en prophylaxie après exposition.

Posologie recommandée

Chez l'adulte : 600 mg/jour en 2 prises, soit 1 comprimé à 300 mg matin et soir

Chez l'enfant >3mois

180 mg/m² 4 fois par jour.

Chez la femme enceinte (après 14 semaines de grossesse)

- 600 mg/j Pendant le travail et l'accouchement.
- 2mg /kg en bolus puis, 1mg /kg/heure jusqu'au clampage du cordon ombilical.

Administration : l'administration peut se faire au cours ou en dehors des repas par voie orale.

Pharmacocinétique : l'absorption digestive de l'AZT est bonne (60 à 70%).

L'AZT a une faible fixation aux protéines plasmatiques (34 à 38%).

Sa demi-vie intracellulaire est de 3 heures.

Son métabolisme est principalement hépatique conduisant à la synthèse de la forme glycuconjuguée.

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

La biodisponibilité orale moyenne est d'environ 65%(varie de 52 à 75%).

La demi-vie sérique est de trois heures.

Effets indésirables :

- Anémie, neutropénie, leucopénie.
- Myalgies ; céphalées ; nausées.
- Acidose lactique, avec hépatomégalie, Stéatose.

- Cytopathie mitochondriale chez le nouveau-né dont la mère a reçu l'association Zidovudine+Lamivudine.
- Cardiomyopathie.

Précautions d'emploi : Antécédent d'anémie ou de neutropénie (nécessite d'adopter la posologie et de renforcer la surveillance) ; insuffisance rénale sévère (augmentation de l'ASC de 100% nécessitant d'adapter la posologie) ; insuffisance hépatique (nécessité de contrôler les concentrations plasmatiques ou de renforcer la surveillance) ; allaitement (déconseillé).

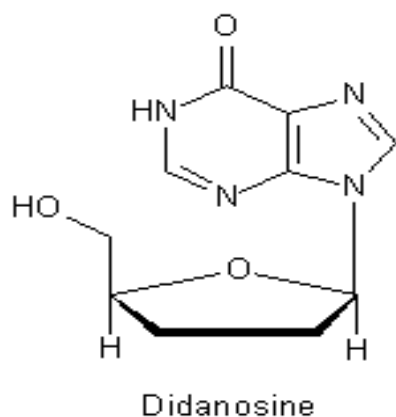
Contre- indications :

- Troubles hématologiques sévères (taux d'hémoglobine < 7,5g/dl, taux de neutrophiles inférieures à 750/mm³).
- Hypersensibilité.
- Association à la stavudine.

Interactions médicamenteuses : l'emploi de la Zidovudine en association avec le Ganciclovir accroît le risque de toxicité hématologique, il en est de même pour l'Interféron Alpha, la Dapsone, la Flucytosine.

Le Probenécide peut accroître les concentrations de Zidovudine en réduisant son excrétion rénale [17].

DIDANOSINE



DCI : Didanosine (DDI) **VIDEX®**

Classe : Inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse

Présentation : Gélules gastro résistantes à 125, 200, 250 mg
en boîte de 60.
Comprimés de 50, 100, 150, 200, 250 mg en boîte de 60
Poudre pour suspension buvable à 2 et 4g
=>flacon /200 ou 400 mg

Indication : infection par le virus de l'immunodéficience humaine chez l'adulte et l'enfant, en association avec d'autres antirétroviraux. Elle est indiquée aussi en prophylaxie après exposition.

Posologie recommandée : Toutes les formes doivent être prises à jeun
En 2 prises/jour (à 12H d'intervalle) ou en 1 prise/jour (modification d'AMM1999)
Selon la clairance de la créatinine :

>60 ml/min	250 mg/j
39-59 ml/min	150 mg/j
10- 29 ml/min	100 mg/j

<10ml/min

75mg/j

Administration : l'absorption est diminuée de 20% par les aliments. Elle doit être absorbée à jeun une heure avant le repas ou deux heures après le repas avec au moins 100ml d'eau.

Pharmacocinétique : la biodisponibilité est variable, de l'ordre de 40%.

La demi-vie plasmatique est courte (½ heure), mais la demi-vie intracellulaire du métabolite actif est prolongée (8 à 40 heures).

De ce fait, la didanosine peut être prescrite en une prise quotidienne.

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

Effets indésirables :

- Pancréatite (clinique ou seulement biologique).
- Neuropathie périphérique.
- Altération de la fonction hépatique.
- Acidose lactique avec hépatomégalie, stéatose.
- hyper uricémie asymptomatique.

Précautions d'emploi : l'antécédent de pancréatite, insuffisance rénale, insuffisance hépatique, phénylcétonurie, allaitement, grossesse, hypertriglycéridémie.

Interactions médicamenteuses : l'association avec la Rifampicine entraîne un risque cardiaque grave. Le Ganciclovir potentialise le risque d'anémie.

L'association Stavudine+Didanosine est déconseillée car elle accentue les effets secondaires.

Contre-indications :

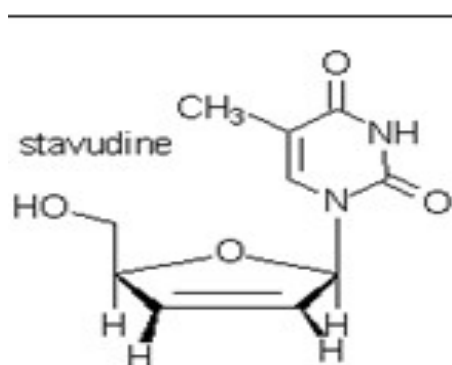
- Hypersensibilité
- Pancréatite

Recommandations : la prise de deux comprimés ensemble, croqués ou dissous (dans plus de 30 ml d'eau ou de jus de pomme) et à jeun, une heure avant un repas ou plus de deux heures après un repas,

Ne pas mélanger à d'autres jus de fruits, ni à l'eau gazeuse, ni à tout autre acide,

En cas d'association Didanosine-Indinavir, les deux prises doivent être séparées d'au moins 1 heure [17].

STAVUDINE



DCI : Stavudine (D4T) **ZERIT®**

Classe : Inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse.

Formes galéniques :

- Gélules à 15, 20, 30mg.
- Poudre pour suspension buvable à 1mg/ml.

Indication : déficit immunitaire avancé évolutif de l'adulte et de l'enfant infectés par le VIH/SIDA.

Posologie :

Adulte : 2 prises à 12 heures d'intervalle, selon la clairance de la créatinine :

> 50 ml/min 30mg/12h

26-49 ml/min	15mg/12h
≤ 25 ml/min	15mg/24h
Hémodialyse	15mg/24h

Administration :

Elle se fait par voie orale à jeun ou au cours d'un repas léger.

Pharmacocinétique : la biodisponibilité est bonne (> 80%). La demi-vie plasmatique est de 1 heure 30 et la demi-vie intracellulaire nettement plus longue, soit 3 à 4 heures.

La D4T est éliminée à 40% sous forme inchangée dans les urines.

Effets indésirables : neuropathie périphérique dose dépendante, élévation des transaminases, pancréatite (clinique ou seulement biologique), acidose lactique avec hépatomégalie, stéatose.

Précautions d'emploi : insuffisance rénale, insuffisance hépatique, neuropathie périphérique, pancréatite.

Interactions médicamenteuses : hormis la Zidovudine qui interagit avec la Stavudine, elle peut être prise avec la plupart des médicaments utilisés par les patients infectés par le VIH.

Le risque de neuropathie périphérique augmente en cas d'association avec d'autres molécules neurotoxiques (Zalcitabine).

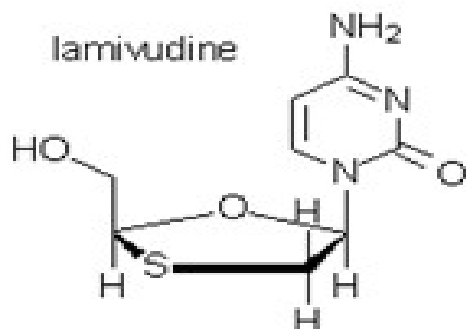
La Stavudine ne doit pas être utilisée en association avec la Doxorubicine car elle inhibe l'activation de la d4T.

L'association Stavudine + Didanosine n'est pas conseillée car elle entraîne une majoration des effets secondaires.

Contre-indications :

- Hypersensibilité
- Transaminases hépatiques ou phosphatase alcaline cinq fois la limite Supérieure à la normale.
- Association à la ZIDOVUDINE [17].

LAMIVUDINE



DCI : Lamivudine (3TC) **EPIVIR®**

Classe : Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse.

Présentation : comprimés pelliculés à 150 mg, 300 mg.

Solution buvable à 10 mg/ml.

Indication : infection par le virus de l'immunodéficience humaine chez l'adulte et l'enfant, en association avec d'autres antirétroviraux. Elle est indiquée aussi en prophylaxie après exposition.

Posologie recommandée : en association avec d'autres antirétroviraux en deux prises ou une seule prise par jour (AMM de décembre 2001), selon la clairance de la créatinine :

> 50 ml/min => 300 mg /j

26 à 49 ml/min => 150 mg/j

≤ 25 ml/min} => une fois 150mg

Hémodialyse} puis 25 à 50 mg/24h

Administration : elle se fait par voie orale au cours ou en dehors des repas.

Pharmacocinétique : la biodisponibilité de la Lamivudine 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.

Sa demi-vie intracellulaire est de 12 heures.

Effets Indésirables : généralement bien tolérée.

Acidose lactique, avec hépatomégalie, stéatose.

Cas d'hépatite grave.

Réactivation d'une hépatite B chronique à l'arrêt de la lamivudine => éviter les interruptions ; si interruption : surveillance régulière (voir plus bas).

Cytopathie mitochondriale chez le nouveau-né dont la mère a reçu l'association AZT+ 3TC.

Cas de pancréatite.

Cas de neuropathie périphérique.

Précautions d'emploi : insuffisance hépatique, insuffisance rénale, antécédent de neuropathie périphérique.

Interactions médicamenteuses : il n'existe pas d'interactions médicamenteuses cliniquement significatives.

Aucune interaction pharmacocinétique importante n'a été trouvée 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.

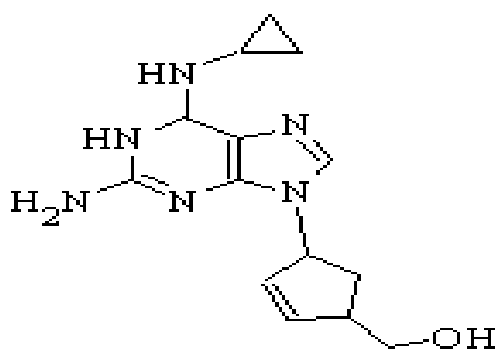
In vitro, son activité est comparable à celle de l'AZT et de la DDI, elle est synergique avec l'AZT, la D4T et additive avec la DDC et la DDI. Elle est active sur les virus résistants à l'AZT.

La Lamivudine ne doit pas être prise avec la Zalcitabine, injection de Ganciclovir ou de Foscarnet.

Contre-indications :

- Hypersensibilité
- Transaminases hépatiques supérieures cinq fois à la normale,
Clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/minute [17].

Abacavir



DCI : Abacavir, ABC **ziagen**® (GLAXO-SMITHKLINE)

Classe : Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse

Présentation : - comprimé à 300 mg
- solution buvable à 20 mg / ml

INDICATION : en association à d'autres antirétroviraux, chez l'adulte infecté le VIH/SIDA. Son bénéfice a été montré en association à AZT+3TC, chez des patients jamais traités auparavant.

Posologies : Adulte : 300 mg x 2 par jour (1prise /12h)

En cas d'insuffisance hépatique :

- . Légère : 300 mg x 2/j
- . Modérée : à éviter
- . Sévère : contre-indiqué

La prise de 600 mg x 1/j est en cours d'évaluation.

Effets secondaires :

- Réactions d'hypersensibilité :

Chez environ 3,6% des patients généralement avant S6 (médiane=11 Jours).

.Troubles digestifs, fatigue, céphalées.

. Acidose lactique avec hépatomégalie, stéatose.

.Fièvre avec ou sans éruption cutanée, malaise, troubles digestifs, respiratoire, céphalées ;

.Graves dans 38% des cas ;

.Résolutives à l'arrêt ;

.peuvent être fatales en cas de réintroduction.

Consultation tous les 15 jours durant les deux premiers mois, carte de mise en garde remise au patient,

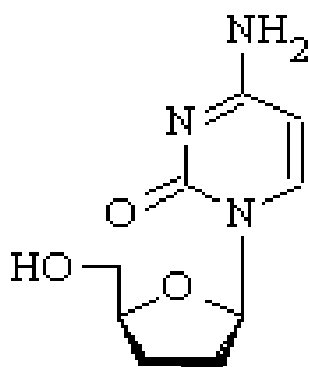
Arrêt définitif si réaction allergique ou si une telle réaction ne peut être éliminée et retour de tout le produit restant.

Si réintroduction : en consultation hospitalière.

Contre-indications : hypersensibilité connue ou suspectée à l'un des composants du produit.

Insuffisance hépatique sévère [17].

Zalcitabine



La Zalcitabine (ddC) commercialisée sous le nom de HIVID ® par le laboratoire ROCHE (AMM* de 1994) a été retirée du marché au mois de janvier 2006.

Cette décision est présentée comme la conséquence des recommandations du rapport d'experts sur la Prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH (Rapport DELFRAISSY), qui ne font pas apparaître HIVID ® comme un médicament de première intention ou d'usage plus largement recommandé.

Les effets secondaires de HIVID ® étaient nombreux : pancréatites (avec des formes aiguës mortelles), toxicité mitochondriales (acidose lactiques, hépatites stéatosiques, etc.), cardiopathies, oesophagites, toxicité sanguine, cytolysse hépatique, neuropathies périphériques... HIVID ® est à ce jour le premier antirétroviral à être retiré définitivement du marché [17].

3.1.2 - Inhibiteur nucléot(s)idique de la RT

Ténofovir

Ténofovir : **Viread®** (Gilead sciences)

Classe : pro drogue du Ténofovir, analogue nucléotidique de l'adénine, inhibiteur de reverse transcriptase. Nucléotidique car il subi une double phosphorylation avant d'être actif sur le virus tandis que les autres inhibiteurs de la transcriptase inverse subissent un tri phosphorylation.

INDICATION :

.En association à d'autres antirétroviraux,
.chez l'adulte (>18ans) infecté le VIH/SIDA,
.en cas d'échec de traitement antirétroviral antérieur, s'appuyer sur l'analyse rigoureuse des profils de mutations et sur les antécédents thérapeutiques du patient, des tests de résistance pourront se révéler **[17]**.

Présentation : comprimé à 300 mg (correspond à 245 mg de Ténofovir disoproxil, soit 136 mg de Ténofovir)

Posologie (adulte) : Lors d'un repas, selon la clairance de la créatinine :

≥ 50 ml /min => 1 cp x 1 fois/24h

30-49 ml/min => 1cpx1 fois/48h

10-29 ml/min => 1cp x 1 fois/72 à 96h

Sous dialyse => 1cp après 12h de dialyse

Effets secondaires : troubles gastro-intestinaux légers à modérés

Hypophosphatémie légère à modérée (12% à 24 semaines, 15% à 58 semaines).

Tubulopathie proximale (y compris syndrome de Fanconi).

L'effet indésirable de classe est la néphrotoxicité.

Contre-indications : hypersensibilité connue à l'un des composants du produit.

Enfants, adolescents (manque de données) **[17]**.

3.1.3- Associations fixes

-
DCI : ZIDOVUDINE 300 mg+ LAMIVUDINE 150 mg

Classe : association de deux analogues nucléosidiques (thymidine et cytidine)

Présentation : Comprimé pelliculé à :
300 mg de Zidovudine + 150mg de lamivudine.

Posologie (adulte) :
- Un comprimé x 2fois par jour.
- au cours ou en dehors des repas.

Pharmacocinétique : les caractéristiques pharmacocinétiques sont celles de l'AZT et de la 3TC [4].

TRIZIVIR®

Molécule(s)	Abacavir Lamivudine Zidovudine
Classe thérapeutique	Association d'antiviraux de la famille des inhibiteurs de la reverse transcriptase
Laboratoire(s)	GSK - GlaxoSmithKline
Indications	TRIZIVIR est utilisé pour traiter les personnes atteintes de SIDA (Syndrome d'Immuno-Déficienc e Acquis e).
Informations pratiques	TRIZIVIR est délivré seulement sur ordonnance. TRIZIVIR doit être prescrit initialement à l'hôpital chaque année. Il peut ensuite être renouvelé par n'importe quel médecin. TRIZIVIR se présente sous forme de comprimés.
Mode d'action	L'abacavir, la lamivudine et la zidovudine (principes actifs de TRIZIVIR) sont des analogues nucléosidiques,

inhibiteurs de la transcriptase inverse et puissants inhibiteurs sélectifs de la multiplication des virus VIH-1 et VIH-2.

Effets indésirable

TRIZIVIR peut entraîner des maux de tête, des troubles digestifs, des douleurs musculaires, une fatigue, de la fièvre, une insomnie, une anxiété, une dépression. Signalez toute anomalie à votre médecin.

Contre-indications/ Précautions d'emploi

TRIZIVIR est contre-indiqué en cas d'allergie à l'un de ses constituants.

TRIZIVIR ne doit pas être donné en cas d'insuffisance hépatique ou rénale sévère. Il est également contre-indiqué en cas de troubles hématologiques sévères.

Les sujets âgés ne doivent prendre TRIZIVIR que sous contrôle médical.

L'usage de TRIZIVIR n'est pas recommandé en cas de grossesse ou d'allaitement.

TRIZIVIR doit être prescrit par des médecins expérimentés dans la prise en charge du VIH.

L'utilisation prolongée de TRIZIVIR doit être suivie par des examens médicaux et biologiques très réguliers.

TRIZIVIR n'est pas indiqué chez le sujet de moins de 18 ans.

TRIZIVIR n'empêche pas la transmission sexuelle (préservatifs...).

Interactions

On retrouve donc des interactions pour TRIZIVIR, avec le

médicamenteuses

triméthoprime, la zalcitabine, la ribavirine et la stavudine, la méthadone, la phénytoïne, l'aspirine, la codéine, la morphine, l'indométacine, le kétoprofène, le naproxène, l'oxazépam, le lorazépam, la cimétidine, le clofibrate, la dapsonne et l'isoprinosine.

Il s'agit d'un produit récent pour lequel les connaissances sont encore limitées, dans tous les cas consultez votre médecin avant de prendre d'autres médicaments [17].

3-2. INHIBITEURS NON-NUCLEOSIDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE

Les INNTI (ou NNRTI pour non nucléo(t)sidé reverse transcriptase inhibitor) constituent une famille d'antirétroviraux structurellement et fonctionnellement différents des INTI.

En effet, c'est directement, sans transformation intracellulaire, qu'ils inhibent la RT, et cela de façon non compétitive en se fixant dans une petite poche hydrophobe située près du site actif de la RT.

Ce sont des inhibiteurs puissants et très sélectifs de VIH-1, inactifs sur le VIH-2. Ces produits peuvent présenter une activité anti-rétrovirale importante mais ils se caractérisent tous par l'émergence rapide de résistance en situation d'échec virologique [13].

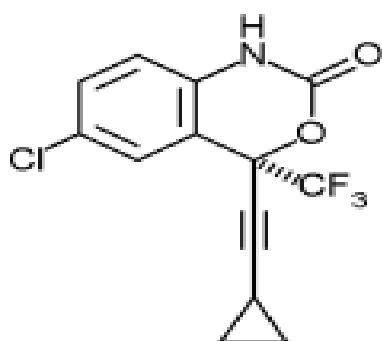
➤ Les différentes molécules

- Efavirenz

- Névirapine

-Etravirine

EFAVIRENZ



DCI : Efavirenz (EFV) Sustiva®(Bristol-Myers-Squibb)

Classe: inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse.

Présentation :

- Gélules à 50, 100 et 200 mg.
- Solution buvable à 30 mg/ml, flacon de 180ml (biodisponibilité moindre que celle des gélules).
- Comprimés enrobés à 600 mg.

Indication : en association à d'autres antirétroviraux, infection par le VIH1 chez l'adulte, l'adolescent enfant de plus de trois ans.

Posologie : en une seule prise par jour, au coucher avec ou sans aliments

- . Gélules de 200 mg (3gel à 200 mg).
- . Comprimés de 600 mg (1cp).
- . Solution orale à 750 mg (24ml).

Précaution d'emploi :

- Toujours en association avec d'autres ARV.
 - Ne pas ajouter à un traitement en échec, mais associer à un ou plusieurs nouveaux produits.
- Ne jamais diminuer la dose ni augmenter la posologie progressivement.

Pharmacocinétique :

L'Efavirenz a une forte liaison aux protéines plasmatiques humaines (de 99,5 à 99,75% environ) et surtout à l'albumine.

Il induit les enzymes du cytochrome P450 ; ce qui signifie qu'il induit son propre métabolisme.

La demi-vie d'élimination est relativement longue de 52 à 76 heures. L'élimination est rénale.

La demi-vie plasmatique est de 40 à 55 heures.

Effets indésirables :

- Au niveau du système nerveux central : les effets secondaires peuvent survenir dès la première prise, disparaissent souvent en 2 à 4 semaines.
- Sensations vertigineuses, insomnie, somnolence, troubles de la concentration, perturbation des rêves (22,8%).
- Réaction psychotique (1-2 ‰), surtout si antécédent psychiatrique ou de toxicomanie
- Dépression aiguë sévère
- Eruptions cutanées : dans les 2 premières semaines.
- Cytolyse hépatique

Interactions médicamenteuses

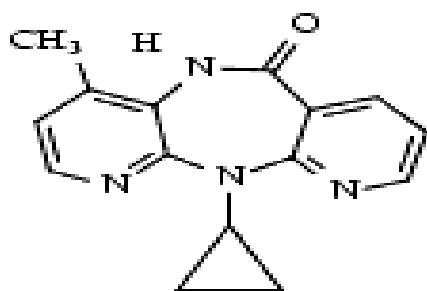
L'Efavirenz a un effet inducteur sur le CYP 3 A4. D'autres composés qui sont des substrats pour le CYP 3 A4 sont susceptibles de voir leurs concentrations plasmatiques diminuer lorsqu'ils sont administrés en association avec l'Efavirenz.

La Rifampicine, inducteur du CYP3A, fait baisser de 26 % l'aire sous la courbe de l'Efavirenz : c'est pourquoi il faut augmenter la dose à 800 mg au lieu de 600 mg.

Contre-indications

- hypersensibilité
- insuffisance rénale et hépatique sévère
- allaitement
- l'Efavirenz, étant un substrat et un inducteur du CYP 3 A4, il doit être pris avec prudence avec les médicaments ayant aussi l'un de ces deux effets.
- Grossesse [17].

NEVIRAPINE



Névirapine

DCI : Névirapine Viramune® (Boehringer-Ingelheim)

Classe : Inhibiteur non nucléosidique de RT.

Présentation :

- Comprimés à 200 mg
- Suspension orale à 50 mg/5ml

Indication : associée à au moins deux autres ARV :

- déficit immunitaire évolutif ou avancé chez l'adulte infecté par le VIH1.
- l'expérience acquise concerne majoritairement des associations avec des analogues nucléosidiques.

Posologie (adulte) :

- Pendant les 14 premiers jours : 1 CP par jour.
- Puis : 1 CP x 2 fois par jour (1/12h), sauf si un rash est survenu durant la première Période.
- Si arrêt supérieur à 7j : réintroduire selon même Schéma.
- Si oublié, prendre la dose suivante le plus vite possible, ne pas doubler la prise suivante
- mère : 200 mg (1 comprimé) en prise unique au début du travail, si possible à domicile.
- nouveau-né : dose unique de 2 mg/kg 48 à 72h après 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%)

Effets Indésirables :

- Rashes cutanés, essentiellement dans les 6 premières semaines et pouvant être sévères (y compris Syndrome Stevens – Johnson fatal)
- Anomalies des constantes biologiques hépatiques, hépatite (y compris hépatite fulminante fatale)
- Fièvre, nausées, vomissements, céphalées.

Précaution d'emploi : la Névirapine pourrait réduire l'effet des contraceptifs oraux. Envisager une autre méthode de contraception en cas de prise de Névirapine (par exemple des préservatifs). Une précaution d'emploi s'impose en cas de prise de certains médicaments anti-tuberculeux. **Exemple :** La Rifampicine.

Interactions médicamenteuses : la Névirapine a un effet inducteur sur CYP3A d'où une diminution de l'efficacité des molécules métabolisées par cette voie (Indinavir, oestroprogestatif, anti-épileptiques par exemple). La concentration plasmatique de la

Névirapine est diminuée par l'administration de Rifampicine, de Rifabutine, leur utilisation concomitante n'est pas recommandée.

Contre indication : hypersensibilité connue au produit [17].

3-3. INHIBITEURS DE LA PROTEASE

Les inhibiteurs de la protéase (IP ou PI pour protéase inhibitor) bloquent la phase tardive de la maturation virale. La protéase du VIH clive les polypeptides précurseurs, produits des gènes gag et pol codant pour les protéines de structure et les enzymes du virion. Les virions produits sous IP sont immatures et donc incapables d'infecter de nouvelles cellules et sont éliminés de la circulation par un mécanisme encore mal connu [14].

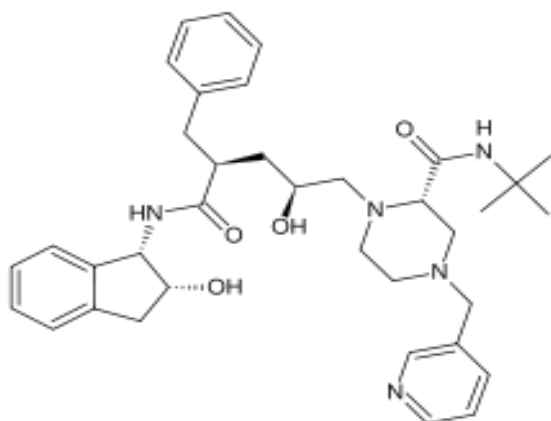
Les inhibiteurs de protéase sont in vitro tous actifs sur le VIH1 et le VIH2 à des concentrations nanomolaires. Contrairement aux inhibiteurs de la reverse transcriptase, les IP sont directement actifs sans nécessité de passer par des étapes de phosphorylation intracellulaire [13].

➤ **Les différentes molécules**

- Indinavir
- Nelfinavir
- Ritonavir
- Saquinavir
- Amprénavir
- Lopinavir
- Atazanavir

- Fosamprenavir.
- Association Lopinavir+Ritonavir

INDINAVIR



DCI : Indinavir Crixivan® (Merck Charp & Dohme-Chibret)

Classe : inhibiteur de la protéase virale du VIH1 et du VIH2.

Présentation : Gélules à 200 mg et 400 mg en boîte de 60.

Posologie :

- 1) En association avec le Ritonavir : l'aire sous la courbe de l'indinavir est multipliée par 5, ce qui permet 2 prises /jour, sans contraintes alimentaires :
. Ritonavir 100 mg + indinavir 400 mg x 2/j

Attention : maintenir les recommandations d'hydratation et surveiller la fonction rénale.

Et doser la concentration plasmatique résiduelle d'Indinavir.

- 2) Comme seul IP : (rapport bénéfice/inconvénients moins bon qu'en association au Ritonavir) :

- 800 mg x 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 600 mg x 3/j si associé à l'Itraconazole ou si insuffisance hépatique légère à modérée.

Effets secondaires :

- Lithiase urinaire (douleurs lombaires avec ou sans hématurie)
- Insuffisance rénale. Anémie hémolytique aiguë

- Sécheresse et réactions cutanées
- Altération du goût, troubles digestifs
- Hématomes chez les hémophiles
- Intolérance au glucose, diabète, lipodystrophie
- Elévation des triglycérides, cholestérol, bilirubine.

Précaution d'emploi : il est recommandé de boire au moins 1,5 litre d'eau tous les jours pour réduire le risque de lithiases rénales.

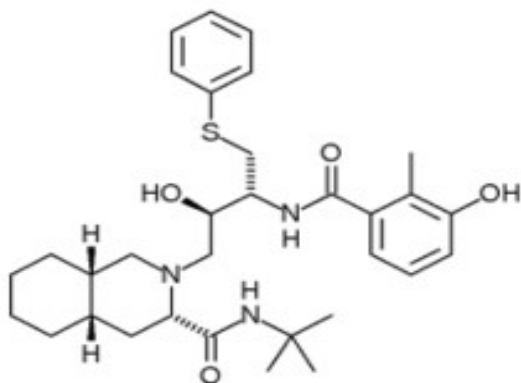
Interactions médicamenteuses : les principales interactions médicamenteuses qui limitent l'emploi en clinique de l'Indinavir concernent les substrats du CYP3 A4 dont l'Alprazolam le Cisapride, les inhibiteurs calciques, l'Astémizole, le Triazolam, le Midazolam, la Terfénadine.

L'administration conjointe de Rifampicine avec l'Indinavir n'est pas non plus recommandée.

Contre-indications :

- Hypersensibilité
- Problèmes hépatiques et rénaux
- Elévation du cholestérol
- Hémophilie [17]

Nelfinavir



DCI : Nelfinavir Viracept® (Agouron, commercialisé par Roche)

Classe : inhibiteur de la protéase du VIH1.

Présentation : comprimés à 250 mg en boîte de 270.

Poudre pour suspension buvable à 50 mg /g,
flacon/144 g accompagnée de deux cuillères mesures
en plastique de 1g (blanche) et 5g (bleue).

Indication : en association avec des analogues nucléosidiques : infection par le VIH1 chez l'adulte, l'adolescent enfant de plus de trois ans, ayant un déficit immunitaire évolutif ou à un stade avancé.

Posologie : chez l'adulte et les enfants âgés de plus de 13 ans ; la posologie recommandée de Nelfinavir 50 mg /g poudre orale est de 5 cuillères mesures bleues de 5 g deux fois/jour ou de 3 cuillères mesures bleues de 5g trois fois/jour
Chez l'enfant de 3 à 13 ans, la posologie est de 25 à 30 mg/kg trois fois/jour.

Administration : elle se fait par voie orale au cours ou en dehors du repas.

Recommandation : la poudre orale peut être prise avec de l'eau, du lait. Elle ne doit pas être mélangée avec des aliments acides.

Il ne faut pas ajouter de l'eau dans les flacons de Nelfinavir poudre orale.

Pharmacocinétique : la biodisponibilité du Nelfinavir est estimée à 78%.

La liaison aux protéines est importante (>98%).

Le Nelfinavir utilise aussi la voie métabolique des cytochromes P450

La demi-vie est évaluée entre 3,5 et 5 heures.

Effets secondaires :

Les principaux effets secondaires sont :

- Troubles gastro-intestinaux à type de diarrhée, vomissements, nausées.
- élévation des CPK
- intolérance au glucose, hyperinsulinisme
- hyperlipidémie

Interactions médicamenteuses : la Rifampicine et d'autres indicateurs

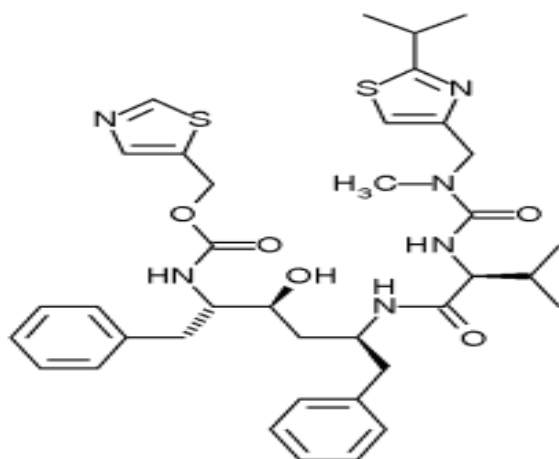
enzymatiques (Névirapine, Phénobarbital, Phénytoïne, Carbamazépine) peuvent réduire fortement les concentrations plasmatiques de Nelfinavir.

Les produits contenant du Millepertuis (*hypericum perforatum*) entraînent une perte d'efficacité et de développement de la résistance.

Contre-indications :

- hypersensibilité
- insuffisance hépatique ou rénale
- phénylcétonurie
- grossesse, allaitement [17].

RITONAVIR



DCI : Ritonavir (RTV) Norvir® (Abbott).

Classe : Inhibiteur de la protéase virale : IP

Présentation : capsule molle à 100 mg (AMM 1999)

Solution buvable à 600 mg /7,5 ml (= 400 mg /cuillère à café). Les 2 formes peuvent être conservées 30 jours à une température ambiante inférieure à 25°C après ouverture des flacons ou boîtes. Eviter l'exposition au gel et à une chaleur excessive.

Indication : en association avec un ou plusieurs analogues nucléosidiques : infection par le VIH1 chez l'adulte, l'adolescent enfant de plus de trois ans, ayant un déficit immunitaire évolutif ou à un stade avancé.

Posologie :

1) En association avec d'autres IP :

En inhibant le CYP3A4 et la P-gp, le Ritonavir (en général 100-200mg x 2 /j) peut accroître leur absorption et /ou retarder leur élimination. Il faut alors mesurer la concentration plasmatique de l'IP associé. Voir chaque interaction.

2) Comme seul IP (n'est plus recommandé) :

600 mg x 2 /jour, en dehors ou de préférence pendant les repas.

NB : inducteur de son propre métabolisme, sa concentration plasmatique se stabilise en 15j => Augmenter la dose progressivement sur 5jours (voire sur 15jours) :

J1: 300mg x 2 /j;

J2 et J3: 400 mg x 2 /j;

J4: 500mg x 2/j;

J5 et suivants : 600mg x 2 /j.

Effets indésirables :

- Digestifs : nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales, dyspepsie, anorexie ;
- Altération du goût, paresthésie, péri-buccale ;
- Neuropathie périphérique sensitive ;
- Vasodilatation, érythème, pharyngite,
- Lipodystrophie ; intolérance au glucose ; diabète.
- Hématomes chez les hémophiles.
- Elévation des transaminases, des CPK, gGT, phosphatases alcalines, bilirubine ;
- Elévation des triglycérides (fréquente), cholestérol, amylase, acide urique.

Contre-indications :

- Hypersensibilité au produit.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Certains médicaments éliminés par le cytochrome P450 hépatique
- Médicaments à effet antabuse (Disulfiram, Métronidazole, etc.) [17].

Lopinavir/Ritonavir

Nom commercial : KALETRA®(Abbott).

Classe : association d' inhibiteur de protéase du VIH .

Présentation : capsules moles contenant 133,3mgLPV+33,3mgRTV, peuvent être conservées six semaines à une température ambiante inférieure à 25°C.

La solution buvable contenant 42% d'alcool+80mg/mlLPV+20mg/mlTRV

Indication: adulte et enfant supérieur à 2 ans infecté par le VIH1 en association à d'autre AVR .Donner surtout en premier traitement, limitées chez le patient multitraitement.En cas de traitement antérieur par IP tenir compte des mutations de résistance et de l'histoire thérapeutique.

Posologie : 3 capsules (ou 5ml de solution buvable) x2/jour au cours d'un repas (donc 1h après ou 2h avant la didanosine sous toutes ses formes).

En association à la névirapine ou à l'efavirenz, passer à 4 capsules x2/jour de Kaletra® et doser le lopinavir.

Les aliments accroissent l'absorption du lopinavir (de 48 à 130%) donc à prendre pendant les repas.

Pharmacocinétique : Les caractéristiques pharmacocinétiques sont celles de LPV et de RTV.

Contre-indications : hypersensibilité

Insuffisance hépatique sévère

Association à certains médicaments, inducteurs ou substrats du cytochrome P3A4.

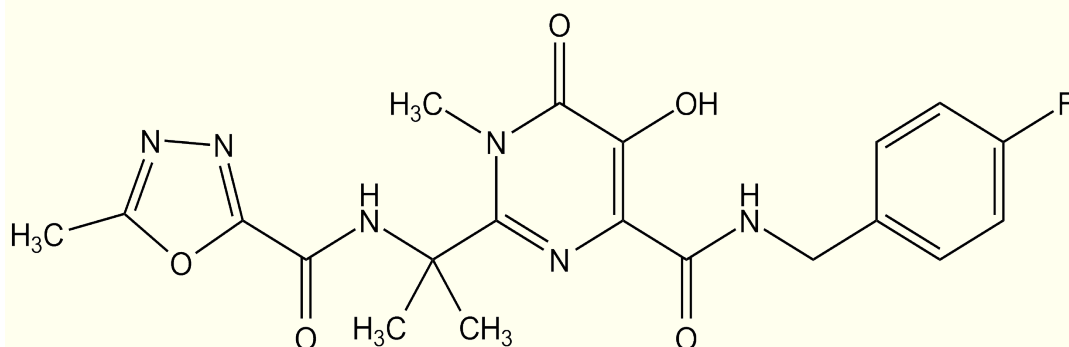
Grossesse sauf nécessité.

effets indésirables : diarrhées, vomissements, douleurs abdominales, éruption cutanée, prurit, asthénie, céphalées, somnolences, hypercholestérolémies, hypertriglycéridémies avec risque de pancréatite, élévation de ASAT ALAT, glycémie

[18].

3-4 inhibiteur de l'intégrase : la classe des **inhibiteurs d'intégrase** (ou **anti-intégrase**) comprend à l'heure actuelle deux molécules ciblant l'enzyme intégrase du VIH; il s'agit du Raltegravir (commercialisé sous la marque Isentress® mais également connu sous le nom de code MK-0518) et de l'**elvitegravir** (noms de code : GS 9137 ou bien JTK-303). Ces molécules bloquent l'intégration de l'ADN proviral au génome de la cellule infectée.

Raltegravir



Le Raltegravir l'Isentress[®],

Classe : un inhibiteur de l'intégrase du VIH, actuellement en cours d'expérimentation (essais cliniques de phase III). Cette molécule, brevetée par les laboratoires Merck & Co, est également connue sous le nom de code MK-0518.

Posologie :

Pilules d'Isentress

La posologie habituelle est de 400 mg, deux fois par jour. Les pilules ne doivent pas nécessairement être ingérées avec des aliments, contrairement à d'autres antirétroviraux.

Un essai de phase I a démontré que des doses de 50, 100, 200, 400 ou 800 mg donnaient a priori le même résultat en termes de réduction de charge virale.

Effets secondaires : les effets secondaires semblent inexistantes, ou du moins comparables à ceux rencontrés lors de l'administration d'un placebo : nausées, vertiges, diarrhées.

Sur ce dernier point, il convient toutefois d'appliquer le principe de précaution, le raltegravir étant l'une des deux seules molécules agissant sur l'intégrase du virus

disponibles à l'heure actuelle; on ne connaît pas de possibles effets secondaires à long terme. De plus, il faut souligner que les inhibiteurs d'intégrase agissent directement sur l'ADN proviral, et donc à proximité de l'ADN des cellules concernées, ce qui pourrait représenter un danger dont on ne sait encore rien [17].

3-5 inhibiteur de fusion et d'entrée : de nouveaux médicaments qui visent à bloquer une nouvelle étape du cycle viral en empêchant la pénétration du virus dans la cellule sont actuellement en cours de développement. Il s'agit entre autre des inhibiteurs de fusion.

Enfuvirtide

Ac-Tyr-Thr-Ser-Leu-Ile-His-Ser-Leu-
Ile-Glu-Glu-Ser-Gln-Asn-Gln-Gln-Glu-
Lys-Asn-Glu-Gln-Glu-Leu-Leu-Glu-
Leu-Asp-Lys-Trp-Ala-Ser-Leu-Trp-Asn-
Trp-Phe-NH₂

Enfuvirtide (T20) Fuzeon® (Trimeris, commercialisé par Roche).

Classe : inhibiteur de fusion de la gp41 à la cellule cible.

Présentation : poudre pour solution injectable (voie sous cutanée) ;

Flacon à reconstituer avec de l'eau, permettant d'obtenir 90mg/ml ;

Avant reconstitution : pas de précaution spéciale ;

après reconstitution : à conserver entre +2°C et +8°C (au réfrigérateur) et à utiliser dans les 24h.

Indication : Echec à un traitement comprenant au moins un médicament de chacune des classes suivantes : IP ; INRTI ; INNRTI,

Ou intolérance à ces traitements,

à utiliser en association avec d'autres ARV (en tenant compte de l'histoire thérapeutique et des mutations de résistance).

Posologie (adulte) : par voie sous-cutanée : 90mg (1ml) x2fois/jour, dans la partie haute du bras, la face antérieure de la cuisse ou de l'abdomen.

Métabolisme : peptide synthétique de 36 acides aminés nécessitant une administration parentérale. Biodisponibilité 70 à 100%. En deux prises par jour sous-cutanée, se produit une accumulation d'environ 30%. Liaison aux protéines plasmatiques (albumine et alpha1glucoprotéine acide) : 97 à 99 %, non modifiée par saquinavir, nelfinavir, efavirenz, nevirapine. Liaison à des cellules circulantes : 49 à 90%.

Effets Indésirables : réaction (papule érythémateuse) au site d'injection (de 55% à 100% selon les études). Changer de site à chaque injection ; un massage doux du site après injection est souvent pratiqué ; aucune pommade n'est validée à ce jour pour réduire les réactions. Une fréquence accrue d'infection bactérienne en particulier de pneumonie a été observée.

Contre Indication : hypersensibilité au produit, allaitement, grossesse : ne prescrire que si le bénéfice attendu justifie le risque potentiel pour le fœtus [17].

C- Traitement anti-rétroviral

1-Protocoles :

1.1-Prise en charge thérapeutique du VIH :

a-Principes du traitement antirétroviral :

-Objectif :

L'objectif du traitement antirétroviral est de rendre et maintenir la charge virale indétectable et au mieux de restaurer l'immunité, permettant d'augmenter la durée et la qualité de vie des patients.

-Principes :

- C'est un traitement à vie, qui nécessite une excellente observance de la part des patients et un suivi intensif de la part du personnel soignant
- 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 doivent figurer sur la liste des médicaments essentiels du Mali et seront nécessairement pré qualifiées par l'OMS.

b-Protocoles thérapeutiques antirétroviraux chez l'adulte et l'adolescent.

Indications du traitement

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

Si la numération des lymphocytes CD4 est disponible

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">▪ stade IV OMS, quelque soit le taux de lymphocytes CD4▪ stade III OMS avec un taux de lymphocytes CD4 < 350/mm³▪ stade II OMS ou stade I avec un taux de lymphocytes CD4 sanguins < 200/mm³ |
|--|

Pour les patients asymptomatiques ou peu symptomatiques ayant un taux de lymphocytes CD4 entre 200 et 350/mm³, le traitement sera discuté en fonction de :

- l'évolutivité clinique
- la rapidité de la baisse des lymphocytes CD4 (comptage CD4 trimestriel)
- la charge virale quand elle est disponible
- la motivation du patient.

Pour les patients asymptomatiques avec des CD4 > 350/mm³, le traitement n'est pas recommandé et l'on surveillera les lymphocytes CD4 tous les 6 mois.

Si la numération des lymphocytes CD4 n'est pas disponible

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

- stade IV et III de l'OMS quelque soit le taux des lymphocytes totaux
- stade II OMS avec un taux de lymphocytes < 1200/mm³

Les patients asymptomatiques (stade I) ne doivent pas être traités en l'absence de numération des lymphocytes CD4 [18].

c. Associations recommandées [4]

Bien que l'objectif essentiel est d'avoir une charge virale indétectable, les autres éléments pris en compte dans le choix du traitement sont la toxicité à long terme, les contraintes liées aux prises des médicaments ; leurs conséquences sur la vie quotidienne des patients et le risque de résistance croisée au sein d'une classe limitant les options thérapeutiques ultérieures. Le traitement initialement recommandé est une trithérapie associant 2 inhibiteurs nucléosidiques avec soit un antiprotéase soit un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse.

d-Schémas thérapeutiques

Schémas de première ligne pour le VIH 1

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

Le régime préférentiel en première intention et devant couvrir les besoins en traitement de 80% des malades est le suivant :

Stavudine (D4T) + Lamivudine (3TC) + Névirapine (NVP)

Les régimes alternatifs suivant sont possibles

- Zidovudine (ZDV) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV)
- Zidovudine (ZDV) + Lamivudine (3TC) + Névirapine (NVP)
- Stavudine (D4T) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV)

Ils seront utilisés en cas de contre-indication ou de toxicité à une ou plusieurs molécules du schéma préférentiel de première ligne. La molécule incriminée sera ainsi remplacée selon les modalités suivantes, en tenant compte de la sévérité de l'effet secondaire :

- En cas de toxicité hépatique ou dermatologique imputable à la névirapine, cette molécule est remplacée par l'efavirenz.
- En cas de neuropathie imputable à la stavudine, cette molécule est remplacée par de la zidovudine.
- En cas de troubles neurologiques imputables à l'efavirenz cette molécule est remplacée par la névirapine.
- En cas d'anémie imputable à la zidovudine, cette molécule est remplacée par la stavudine.

Remarque :

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.

Si un traitement contenant un INNTI doit être arrêté, les deux INTI doivent être poursuivis pendant 15 jours.

Il faut éviter de prescrire dans une même association :

- La stavudine (d4T) et la zidovudine (AZT) en raison de leur effet antagoniste
- La stavudine (d4T) et la didanosine (DDI) en raison de leur toxicité neurologique et pancréatique.

L'utilisation de 3INTI comme AZT/3TC/ABC est possible, mais n'est pas recommandée en première ligne, sauf :

- en cas d'intolérance aux schémas de première ligne,
- chez les patients VIH2
- chez les patients co-infectés VIH/Tuberculose nécessitant un traitement par rifampicine.

1.2-Cas particuliers

a- Traitement antituberculeux et antirétroviraux

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 hépatotoxique additive à celle des antituberculeux.

Si le traitement antirétroviral doit être débuté en même temps que la rifampicine, on privilégiera donc l'efavirenz (EFV à 800 mg pour les patients de plus de 60 kg).

Stavudine (d4T) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV)
--

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

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">▪ taux de CD4 < 200/mm³ : débiter le traitement anti- tuberculeux ; dès que ce traitement est bien toléré (au bout de 10 à 15 jours), commencer les ARV▪ taux de CD4 compris entre 200 et 350/mm³ : terminer la phase intensive du traitement antituberculeux avant de débiter le traitement par les ARV,▪ taux de CD4 > 350/mm³ : traiter la tuberculose ; commencer les ARV à la fin du traitement antituberculeux. |
|--|

En cas de tuberculose chez un patient VIH2 ou une femme enceinte :

- retarder le début des ARV à la fin de l'utilisation de la rifampicine, si l'état du patient le permet
- utiliser une ligne temporaire composée de 3 INTI : AZT+3TC+ABC, si l'état du patient exige l'initiation rapide du traitement antirétroviral.

b- Prise en charge des patients infectés par le VIH 2 ou co-infection

VIH 1 - VIH2 (ou patients infectés par le VIH1 du groupe O)

Le choix thérapeutique doit exclure les inhibiteurs non nucléosidiques de la reverse transcriptase (efavirenz, névirapine) qui ne sont pas efficaces sur le virus VIH 2.

On utilisera les schémas thérapeutiques associant des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INRT) à un inhibiteur de protéase (IP).

Le traitement de première ligne préférentiel est le suivant:

Stavudine (d4T) + Lamivudine (3TC) + Indinavir/Ritonavir (IDV/r)
--

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

- Zidovudine (AZT) + Lamivudine (3TC) + Indinavir/Ritonavir (IDV/r)
- Stavudine (d4T) + Lamivudine (3TC) + Saquinavir/Ritonavir (SQV/r)
- Zidovudine (AZT) + Lamivudine (3TC) + Abacavir (ABC)

c- Cas des patients non naïfs

Certains patients ont déjà reçu des ARV dans le passé (patient non naïf si > 1 mois de traitement ARV au cours des 2 années précédentes).

Un bilan approfondi (histoire thérapeutique, clinique, CD4 et si possible charge virale) sera effectué afin de leur proposer le meilleur traitement en fonction des molécules disponibles.

S'il n'y a pas de suspicion de résistance aux ARV, le traitement de 1ère ligne sera utilisé.

1.3 Définition de l'échec thérapeutique :

La documentation d'un échec thérapeutique est basée sur des critères cliniques, immunologiques et, au mieux 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 thérapeutique. 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 (CD4) et, si possible virologique (CV).

Echec immunologique

- Absence d'ascension des CD4 malgré un traitement ARV efficace depuis plus de 6 mois.
- Retour du nombre de CD4 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 CD4 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 CD4 est recommandée. [20].

Echec virologique

- Impossibilité de réduire la charge virale à des niveaux indétectables après 6 mois de traitement (sauf si la charge virale initiale était $> 5.000.000$ copies virales / mL, qu'elle a atteint un niveau $< 10\ 000$ copies / mL et que la numération lymphocytaire CD4 a augmenté d'au moins 60 cellules /mm³).

En pratique l'échec virologique peut être classé en :

- échec minime : CV $< 5\ 000$ copies/ml
- échec modéré : $5\ 000 < CV < 30\ 000$ copies/ml
- échec majeur : CV $> 30\ 000$ copies/ml.

Un échec thérapeutique sera au mieux documenté par une mesure de la charge virale, mais la constatation d'un échec clinique et immunologique permettra d'affirmer l'échec de la première ligne de traitement [18].

a- Echec de 1^{ère} ligne thérapeutique :

On parle d'échec de 1^{ère} ligne si la charge virale plasmatique est supérieure à 1000 copies/ml après avoir vérifié l'observance et le contrôle de la charge virale trois mois plus tard.

Si la charge virale plasmatique est ≥ 1000 copies/ml, modifier le traitement dès que possible et passer en 2^{ème} ligne .Le schéma de 2^{ème} ligne doit inclure au moins 2 nouvelles molécules dont l'une issue d'une famille différente des familles utilisées en 1^{ère} ligne. La 3TC ou FTC doit être toujours maintenue en 2^{ème} ligne.

b-Traitement de 2^{ème} ligne

Il est indiqué chez un patient observant et en échec thérapeutique documenté
Chez un patient en échec thérapeutique du fait d'une inobservance caractérisée, il faudra reprendre l'éducation thérapeutique du patient et renforcer l'observance avant d'envisager tout changement de ligne thérapeutique.

Protocoles en cas d'échec thérapeutique confirmé de la 1^{ère} ligne, le schéma préférentiel de deuxième ligne suivant est recommandé:

Abacavir (ABC) + Didanosine GR (DDI) + Indinavir/Ritonavir (IDV/r)

Les alternatives suivantes sont possibles en cas de contre-indication ou de toxicité de l'une des molécules du schéma préférentiel :

- Abacavir (ABC) + Ténofovir (TDF) + Indinavir/Ritonavir (IDV/r)
- Abacavir (ABC) + Ténofovir (TDF) + Lopinavir/ritonavir (LPV/r)

L'association DDI + Ténofovir n'est pas recommandée en raison d'une toxicité cumulée (pancréatique, lymphopénie CD4).

Le traitement de deuxième ligne recommandé en cas d'échec thérapeutique chez un patient infecté par le VIH2 est le suivant:

Abacavir + Didanosine GR ou Ténofovir + Lopinavir/Ritonavir[20].

c. Association non recommandées

Du fait de leur toxicité neurologique, hépatique ou leur effet antagoniste certaines associations médicamenteuses sont déconseillées :

- la stavudine (D4T) associée à la didanosine (DDI) : majoration de la toxicité neurologique ;
- la didanosine (DDI) associée à la zalcitabine (DDC) : majoration de la toxicité neurologique.
- la didanosine (DDI) plus lamivudine (3TC) plus névirapine : toxicité hépatique.
- la stavudine (D4T) associée à la zidovudine (AZT) : phénomène de compétition sur le même site.
- La Lamivudine (3TC) associée à la Zalcitabine : effet antagoniste.
- L'Efavirenz+Rifampicine : diminution de la concentration de l'Efavirenz.

1.4 Echec de 2^{ème} ligne thérapeutique :

- ✓ On parle d'échec de la 2^{ème} ligne si la Charge Virale plasmatique est supérieure à 1000 copies/ml après avoir vérifié l'observance et le contrôle de la Charge Virale trois mois plus tard

- ✓ Si la CV plasmatique est ≥ 1000 copies/ml, modifier le traitement dès que possible en tenant compte du résultat du test de la 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)

a-Objectif du nouveau traitement :

Le nouveau traitement vise à :

- Réduire la CV d'au moins 2log à M3 et indetectabilité 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 (DRV) ou l'Etravirine (ETR) ou le Raltegravir (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.

b- Choix des molécules de 3^{ème} ligne :

Les patients en échec virologique de 2^{ème} ligne doivent être gérés en fonction du résultat du test de génotypage de résistance.

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

En cas de multirésistance aux INTI, éviter cette classe mais

Envisager de maintenir la 3TC ou la FTC 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

L'Etravirine est potentiellement active sur certains profils de résistance aux INNTI de 1^{ère} génération (EFV et NVP).

Schémas de 3^{ème} ligne :

Darunavir + Etrvirine+ Raltégrair

Darunavir + Lamivudine (3TC) + Raltégravir

Etravirine + Lamivudine (3TC) + Raltégravir

3- Résistance du VIH aux antirétroviraux :

. Historique

La résistance à un antirétroviral a été rapportée pour la première fois il y a 12 ans chez des patients sous monothérapie par AZT. Depuis, les thérapeutiques antirétrovirales se sont enrichies mais la résistance est une des principales causes de leurs échecs. En prévenir l'apparition est un des buts principaux des recommandations thérapeutiques régulièrement actualisées. De plus, sont entrés dans la pratique clinique les tests génotypiques de résistance aux antirétroviraux, dont on a démontré l'utilité pour optimiser le choix du traitement de seconde ligne en cas d'échec [21].

La résistance a été reconnue comme l'une des causes majeures d'échec thérapeutique.

La résistance est liée à l'apparition de mutations au niveau des gènes qui codent pour la reverse transcriptase (RT) et la protéase, entraînant des modifications de leur structure et une insensibilité aux ARV concernés.

La résistance aux ARV est une conséquence de la variabilité des différents types de VIH [21].

Pour les inhibiteurs de protéase, la résistance ne se manifesterait que lorsque plusieurs mutations se seront accumulées sur le gène de la protéase d'un même génome viral [22].

Dans ce cas, les variants résistants n'émergeront que plus lentement, sélectionnés de façon cumulative si la réplication virale persiste. Il a donc été montré une relation

directe entre la réplication virale persistante en présence d'un anti-rétroviral et l'émergence d'une résistance à celui-ci.

Le traitement anti-rétroviral peut réduire l'émergence de la résistance de deux manières :

- S'il maximalise et maintient l'inhibition de la réplication virale.
- Si les médicaments utilisés font que plusieurs mutations sont nécessaires pour que la résistance puisse apparaître.

La « barrière génétique » des inhibiteurs non nucléosidiques est en général très fragile à la résistance, car une mutation unique peut être suffisante pour provoquer une résistance.

Les anti-protéases et les inhibiteurs nucléosidiques sont plus robustes, dans la mesure où plusieurs mutations sont nécessaires pour qu'émerge une résistance aux médicaments de ces deux familles [22].

La meilleure prévention de l'apparition de la résistance aux ARV consiste à diminuer de façon profonde et durable la charge virale [10].

Il est donc primordial que les stratégies de traitement soient bien structurées et supervisées.

Une surveillance active des résistances doit accompagner tout programme de traitement ARV [23].

4- Modification de la thérapeutique antirétrovirale

Les circonstances dans lesquelles on est amené à modifier un traitement antirétroviral sont les suivantes :

Intolérance au traitement

En présence d'une intolérance médicamenteuse, il est souvent utile de mesurer la concentration résiduelle plasmatique du médicament (ritonavir, lopinavir...), en particulier si le produit a un index thérapeutique relativement étroit, s'il existe un risque d'interactions médicamenteuses, en cas de co-infection par le VHC ou le VHB.

Les modifications lipidiques, l'élévation de la glycémie doivent être prises en considération lorsque ces paramètres ont été mesurés strictement à jeun. En cas d'élévation significative, il faut évaluer le régime alimentaire du patient et proposer des conseils nutritionnels, surtout avec les inhibiteurs de protéase.

Les effets secondaires doivent être suffisamment sévères ou gênants et /ou durables malgré des traitements symptomatiques pour conduire à l'interruption du traitement. Il est important de mesurer les risques de changer une thérapeutique antirétrovirale, le nombre d'antirétroviraux étant, par famille thérapeutique, relativement limitée [24].

Il faut distinguer :

- les effets secondaires immédiats ou liés à un antirétroviral en particulier ;
- les effets secondaires plus souvent liés à une classe thérapeutique ou à la durée du traitement (lipoatrophie, syndrome métabolique, fatigue chronique).

On peut être amené à tester la responsabilité d'un médicament en le suspendant transitoirement d'un régime thérapeutique et, selon certaines conditions, en le réintroduisant pour confirmer l'effet.

C'est une précaution supplémentaire pour vérifier la responsabilité d'un médicament dans la survenue d'un effet secondaire qui permet de ne pas écarter à tort de l'arsenal thérapeutique.

Après une première thérapie avec inhibiteur de protéase et succès immunovirologique, il est possible de maintenir cette efficacité immunovirologique en substituant l'IP par un inhibiteur non nucléosidique (efavirenz ou névirapine) ou l'abacavir, dans un souci d'épargne thérapeutique, de gestion d'effets indésirables, de simplification du schéma thérapeutique et d'amélioration de l'observance et de qualité de vie. Cette substitution expose toutefois à un risque d'échappement virologique supérieur chez les patients ayant un historique de monothérapie ou de bithérapie avec analogue(s) nucléosidique(s), en raison de l'accumulation de mutations de résistance, archivées dans les cellules.

Un antécédent d'hypersensibilité à abacavir contre-indique définitivement toute réintroduction de ce produit.

La simplification thérapeutique doit s'accompagner d'un suivi rapproché tant sur le plan clinique (observance, tolérance) que biologique (tolérance, efficacité).

En cas de survenue d'un rebond virologique, le retour au traitement antérieur (inhibiteur de protéase) est efficace, si cette modification est faite précocement et alors que la charge virale n'est pas encore très élevée (<10000 copies /ml).

La substitution d'un inhibiteur de protéase par la névirapine ou l'abacavir améliore le profil lipidique. En cas de lipoatrophie, une amélioration a été constatée avec la substitution de la stavudine par un autre nucléoside, ou de l'ensemble des nucléosides par un traitement sans nucléoside [24].

*

IV- METHODOLOGIE:

1-TYPE ET PERIODE D'ETUDE :

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur l'évaluation de la survenue des échecs thérapeutiques au traitement antirétroviral chez des patients sur la deuxième ligne au CESAC de Bamako de janvier 2006 à décembre 2010.

2-LIEU D'ETUDE :

Cette étude a été réalisée dans la pharmacie du CESAC de BAMAKO.

2.1-Description du CESAC

Le Centre d'Ecoute de Soins d'Animation et de Conseil pour les personnes vivant avec le VIH/SIDA (CESAC) est situé au centre commercial de BAMAKO dans les locaux alloués par le Ministère de la santé sur la rue **Luis ARCHINARD** contigu au centre d'accueil et d'orientation des enfants (CAOE), il est localisé entre le Ministère de l'Administration Territoriale et des collectivités locales et la gare ferroviaire.

Il comprend:

- un secrétariat ;
- un bureau du coordinateur ;
- quatre bureaux de consultation médicale ;
- une salle de réunion ;
- une salle de Pharmacie ;

- un bureau de conseil dépistage ;
- une salle de saisie;
- une salle des archivages ;
- une infirmerie ;
- un hôpital du jour
- une unité de laboratoire;
- un bureau de conseil psycho- social;
- une salle d'assistance sociale ;
- un magasin ;
- quatre toilettes.
- une salle de jeu ;
- un bureau du conseiller dépistage des enfants ;

2.2-Description du service de pharmacie :

L'unité de pharmacie est constituée de :

- deux salles de dispensation
- un magasin pour le stockage des médicaments

2.3 Personnels de la pharmacie:

- un pharmacien
- un agent de saisie

Mode de dispensation :

Les patients dès l'arrivée déposent les ordonnances dans un panier à la porte de pharmacie qui sont récupérées par le pharmacien.

Les patients sont admis dans la pharmacie par ordre d'arrivée un a un, une fois un patient dans la salle la porte sera fermée.

Après l'accueil et l'installation du patient on procède à la vérification de la carte d'identification dont le numéro doit correspondre à celui de l'ordonnance qui doit toujours être apporté par le patient.

Le numéro de la carte est saisie dans le logiciel Logone qui renseigne sur le passage du patient à savoir son rendez-vous, sa date de fin du traitement, son schéma pour mieux faire la dispensation et savoir si le patient n'est pas en

rupture de traitement. si après toutes ces vérifications il n'y a pas eu d'anomalie, l'ordonnance du jour sera dispensée avec des conseils, une posologie bien expliquée et une date de fin des médicaments portée sur le dos de l'ordonnance et dite aussi de façon verbale.

Pour terminer une meilleure santé est souhaitée au malade.

3-ECHANTILLONNAGE :

Le CESAC a inclus 6625 patients aux ARV pendant la période de notre étude dont 826 patients étaient sous la deuxième ligne. Sur ces 826 patients, 50 personnes ont fait l'objet d'un échec thérapeutique de la deuxième ligne. Notre étude a concerné ainsi ces 50 patients.

CRITERES D'INCLUSION :

Tout patient ayant initié le traitement ARV et suivi au CESAC de Bamako ayant fait un échec thérapeutique sur la 2^{ème} ligne.

CRITERES DE NON INCLUSION :

- Tout patient n'ayant pas initié le traitement ARV au CESAC de Bamako pendant la période d'étude
- Tout patient transféré ou perdu de vue.
- Tout patient de moins de 15 ans.

VARIABLES : l'âge, le sexe, le taux de CD4, le poids, schéma thérapeutique, combinaisons de molécules, période de suivi, les motifs d'échec, le devenir des patients, l'impact du renforcement de l'éducation thérapeutique, observance.

OBSERVANCE : on entend par observance :

- Le degré de concordance entre recommandations du médecin et les comportements du malade.
- Le respect strict des prescriptions et consignes de traitements (horaire, restriction alimentaire, durée).
- La prise complète pendant une période donnée en général la semaine précédente.

-Le comportement selon lequel la personne prend son traitement avec assiduité et la régularité optimale selon les recommandations du médecin.

BONNE OBSERVANCE : Observance > 90- 95% [40].

MAUVAISE OBSERVANCE : non respect des recommandations du médecin, des prescriptions, consigne de traitement, des horaires et fréquences de prise.

PERIODE DE SUIVI : c'est la durée de suivie avant la survenue de l'échec.

MOTIFS DE L'ECHEC : sont les causes de l'échec des patients.

IMPACT DU RENFORCEMENT DE L'EDUCATION THERAPEUTIQUE : c'est l'effet du club d'observance sur le taux de CD4 et la charge virale après échec.

DEVENIR DES PATIENTS : c'est de savoir quelle est la proportion des patients vivants ou décédés.

SCHEMA DE PREMIERE LIGNE : c'est le schéma contenant l'association de 2INRT+INNRT.

SCHEMA DE DEUXIEME LIGNE : c'est le schéma contenant l'association de 2INRT+1IP

4. DEFINITION DE L'ECHEC THERAPEUTIQUE :

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

Echec clinique

- Détérioration clinique avec apparition de nouvelles infections 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 thérapeutique. 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 (CD4) et, si possible virologique (Charge Virale).

Echec immunologique

- Absence d'ascension des CD4 malgré un traitement ARV efficace depuis plus de 6 mois.
- Retour du nombre de CD4 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 CD4 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 CD4 est recommandée. [20].

Echec virologique

- Impossibilité de réduire la charge virale à des niveaux indétectables après 6 mois de traitement (sauf si la charge virale initiale était $> 5.000.000$ copies virales / ml, qu'elle a atteint un niveau $< 10\ 000$ copies / mL et que la numération lymphocytaire CD4 a augmenté d'au moins 60 cellules /mm³).

En pratique l'échec virologique peut être classé en :

- échec minime : $CV < 5\ 000$ copies/ml
- échec modéré : $5\ 000 < CV < 30\ 000$ copies/ml
- échec majeur : $CV > 30\ 000$ copies/ml.

Un échec thérapeutique sera au mieux documenté par une mesure de la charge virale, mais la constatation d'un échec clinique et immunologique patent permettra d'affirmer l'échec de la première ligne de traitement [18].

5-COLLECTE DES DONNEES :

Les données ont été recueillies à partir des dossiers des malades et du fichier de suivi de dispensation de la pharmacie.

A partir des dossiers les données suivantes ont été collectées :

-le numéro d'identification du CESAC, l'âge des patients, le sexe, le poids, le taux de CD4, la charge virale, les motifs d'échecs, l'évaluation de l'observance, l'impact de l'éducation thérapeutique.

A partir du fichier de suivi de dispensation de la pharmacie les données suivantes ont été collectées :

Date du début de traitement, le schéma thérapeutique, date de fin des médicaments.

Les données ont été collectées par nous même sur les fiches d'enquête, dans la salle des archives.

SAISIE ET ANALYSE DES DONNEES :

Les données ont été saisies et analysées par le logiciel Epi Info6.

ASPECT ETHIQUE :

Au cours de ce travail, le respect de l'anonymat des patients était de rigueur, les dossiers étaient consultés sur place sans les amener ailleurs.

V-RESULTATS

TABLEAU I : Répartition des patients selon l'âge à l'inclusion

AGE (ans)	EFFECTIF	FREQUENCE(%)
15-25	7	14
26-45	38	76
> 45	5	10
TOTAL	50	100

La tranche d'âge 26-45 ans a été la plus représentée avec un taux de 76%

TABLEAU II : répartition des patients selon le sexe à l'inclusion

SEXE	EFFECTIF	FREQUENCE(%)
Féminin	30	60
Masculin	20	40

TOTAL	50	100
--------------	----	-----

Les femmes étaient majoritairement représentées avec 60%.

FIGURE I : répartition des patients en fonction du taux de CD4 à l'inclusion

La majorité des patients avait un taux de CD4 compris entre 0-100 cell/mm³ soit 62%.

TABLEAU III : répartition des patients selon le poids à l'inclusion

POIDS(Kg)	EFFECTIF	FREQUENCE(%)
0-45	11	22
46-60	18	36
>60	12	24
NR	9	18
TOTAL	50	100

NR : non renseigné

La majorité des patients soit 36% avait un poids compris entre 46-60kg à l'inclusion

TABLEAU IV: répartition des patients en fonction du schéma thérapeutique à l'inclusion.

SCHEMA THERAPEUTIQUE	EFFECTIF	FREQUENCE (%)
2INRT+1INNRT	42	84
2INRT+1IP	8	16
TOTAL	50	100

Le schéma de première ligne 2INRT+1INNRT était le plus prescrit avec 84%.

TABLEAU V : répartition des patients selon la combinaison de molécule utilisée à l'inclusion

SCHEMA	EFFECTIF	FREQUENCE(%)
3TC+D4T+NVP	33	66
3TC+AZT+IDV	3	6
3TC+D4T+EFV	3	6
AZT+3TC+EFV	2	4
AZT+3TC+NVP	2	4

3TC+D4T+IDV	2	4
3TC+TDF+IDV	1	2
AZT+DDI+NVP	1	2
3TC+DDI+EFV	1	2
ABV+TDF+IDV	1	2
AZT+DDI+IDV	1	2
TOTAL	50	100

La combinaison 3TC+D4T+NVP était le plus prescrit à l'inclusion avec une fréquence de 66%

FIGURE II : répartition des patients en fonction du taux de CD4 au premier échec

Chez les patients 52% avaient un taux de CD4 compris entre 101-250 cell/mm³ au moment du premier échec.

FIGURE III : Répartition des patients en fonction de la charge virale au premier échec

La majorité des patients avait une charge virale supérieure à 3001 copie/ml avec une fréquence de 44%

FIGURE IV : répartition des patients selon la période de suivi avant le premier échec

Chez les patients 46% avaient fait l'objet d'un échec de traitement entre 13-18 mois

TABLEAU VI: répartition des patients selon la combinaison de molécules utilisées après le premier échec.

SCHEMA	EFFECTIF	FREQUENCE(%)
ABC+DDI+IDV	21	42
ABC+DDI+LPV/r	6	12
3TC+DDI+LPV/r	5	10
3TC+TDF+LPV/r	5	10
3TC+AZT+LPV/r	4	8
3TC+ABC+IDV	3	6
	1	2
	1	2
	1	2
	1	2
	1	2
	1	2
	1	2
ABC+TDF+IDV		

TOTAL

100

50

La combinaison de molécule ABC+DDI+IDV était la plus prescrite avec une fréquence de 42% au premier échec

FIGURE V : répartition des patients selon le motif du premier échec

L'oubli répété de prise des ARV par mois était la cause principale des échecs sur la première ligne soit 64%.

TABLEAU VII : Répartition des patients en fonction du sexe et les motifs du premier échec thérapeutique :

MOTIFS	SEXE		TOTAL
	MASCULIN	FEMININ	
RESISTANCE AU TAIEMENT	1 (4%)	0 (0%)	1
ARRET VOLONTAIRE DU TRAITEMENT	5 (23%)	8 (28%)	13
OUBLI REPETE DE PRISE PAR MOIS	12 (57%)	20 (69%)	32
RUPTURE DE STOCK LORS DU VOYAGE	1 (4%)	0 (0%)	1
NON PARTAGE DU STATUT	1 (4%)	1 (3%)	2
ERREUR DE POSOLOGIE	1 (4%)	0 (0%)	1
TOTAL	21 (100%)	29 (100%)	50

Khi=12.25

ddl=12

p=0.42

Les motifs de l'échec de la première ligne n'étaient pas liés au sexe

TABLEAU VIII : répartition des patients selon leur observance au premier échec

OBSERVANCE	1^{er} ECHEC
BONNE	1 (2%)
MAUVAISE	49 (98%)
TOTAL	50 (100%)

Au deuxième échec 98% des patients ont fait une mauvaise observance.

FIGURE VI : répartition des patients en fonction du taux de CD4 au deuxième échec

Au deuxième échec 40% des patients avaient un taux de CD4 compris entre 0-100 cell/mm³

FIGURE VII: répartition des patients en fonction de la charge virale au deuxième échec.

Chez les patients 38% avaient une charge virale comprise entre 1000-2000 copies/ml

FIGURE VIII : répartition des patients selon la période de suivi avant le deuxième échec.

Entre 24-48 mois de traitement ,44% des patients ont fait un échec thérapeutique sur la deuxième ligne

TABLEAU IX : répartition des patients selon la combinaison des molécules utilisées après le deuxième échec.

SCHEMA	EFFECTIF	FREQUENCE(%)
3TC+TDF+ LPV/r	34	68
3TC+ABC+ LPV/r	6	12
3TC+D4T+ LPV/r	2	4
3TC+DDI+ LPV/r	2	4
ABC+DDI+LPV/r	2	4
3TC+AZT+ LPV/r	1	2
ABC+TDF+ LPV/r	1	2
DDI+TDF+LPV/r	1	2
3TC+AZT+ABC	1	2
TOTAL	50	100

La combinaison de molécule 3TC+TDF+ LPV/r était la plus prescrite avec une fréquence de 68% au deuxième échec

FIGURE IX : répartition des patients en fonction des motifs du deuxième échec.

L'oubli répété de prise des ARV par mois était la cause principale des échecs de la deuxième ligne soit une fréquence de 70%.

TABLEAU X : répartition des patients en fonction du sexe et les motifs du deuxième échec.

MOTIFS	SEXE		TOTAL
	MASCULIN	FEMININ	
RESISTANCE AU TRAITEMENT	0 (0%)	1 (3%)	1
ARRET VOLONTAIRE DU TRAITEMENT	4 (22%)	8 (25%)	12
OUBLI REPETE DE PRISE PAR MOIS	13 (72%)	22 (69%)	35
RUPTURE DE STOCK LORS DU VOYAGE	1 (6%)	1 (3%)	2
TOTAL	18 (100%)	32 (100%)	50

Khi=13.19

ddl=10

p=0.21

Les motifs de l'échec de la deuxième ligne n'étaient pas liés au sexe

FIGURE X : répartition des patients selon la période de suivi entre le premier et le deuxième échec

La majorité des patients soit 48% ont fait une période de suivi de 13-18 mois entre les deux échecs

*

TABLEAU XI : répartition des patients selon leur observance au deuxième échec

OBSERVANCE	2eme ECHEC
BONNE	1 (2%)
MAUVAISE	49 (98%)
TOTAL	50 (100%)

Au deuxième échec 98% des patients ont fait une mauvaise observance.

FIGURE XI : Répartition des patients selon l'impact du renforcement de l'observance sur les patients.

L'éducation thérapeutique a permis d'améliorer l'observance chez 88% des patients

TABLEAU XII : répartition des patients selon leur pronostic après le deuxième échec

pronostic	EFFECTIF	FREQUENCE(%)
VIVANT	42	84
DECEDE	8	16
TOTAL	50	100

Après le deuxième échec 84% des patients étaient vivants.

VI-COMMENTAIRES ET DISCUSSION :

Au cours de cette étude Nous n'avons pas pu déterminer le degré d'observance des patients.

Nous avons défini l'échec thérapeutique dans le contexte clinique, virologique et immunologique.

On parle d'échec de la deuxième ligne si la CV plasmatique est supérieure ou égale à 1000 copies/ml après avoir vérifié l'observance le contrôle de la CV trois mois plus tard.

Cette définition est la même que celle utilisée dans le protocole thérapeutique de prise en charge du VIH /SIDA chez l'adulte et l'adolescent 2010 [32]

Dans notre étude 6% des patients de la deuxième ligne ont fait un échec thérapeutique. Ce taux est inférieur au résultat de l'étude de MSF [33] en Afrique et en Asie portant sur 632 patients sur la deuxième ligne dont 20% ont fait un échec.

La fréquence de l'échec dans notre étude était plus élevée que celle observée dans l'étude de DOGONI .O [39] portant sur 193 patients avec un taux de 1.6%

Ceux-ci pourraient être dus par une mutation de souche résistante au fil du temps également à la taille de l'échantillon plus élevé dans notre étude et la durée plus longue.

La moyenne d'âge de ces patients chez lesquels un échec thérapeutique a été effectué était de 36.4 soit une médiane de 35 ans. Ce résultat est comparable à celui de Zhou J [32] avec une moyenne d'âge de 33,5 ans et de FOFANA .D [38] dont la médiane est de 31ans.

La tranche d'âge 26-45 ans était la plus représentée avec un taux de 76%.Ce résultat est supérieur à celui de l'étude de COULIBALY.S [25] qui a obtenu 64,9%.

Le sexe ratio était de 1,5 à la faveur des femmes.

Les femmes étaient majoritairement représentées avec 60%. Cela pourrait s'expliquer par le fait qu'elles sont plus exposées du fait de leur surface de contamination plus élargie, et de pratique culturelle comme le virat et sororat.

Ce résultat est inférieur à celui de Line Arnould [27]. Selon cette étude 62% des patients sous ARV étaient des femmes.

La médiane du taux de CD4 à l'inclusion était de 65 cell/mm³ et une moyenne de 118 cell/mm³. Ce taux est inférieur à celui de Zhou et al [34] qui ont montré un taux moyen de CD4 à 185 cell/mm³

Chez nos patients, 62% avaient un taux de CD4 compris entre 0-100 cell/mm³ à l'inclusion, Ce résultat est comparable à celui du RESEAU D'INFORMATION FRANCOPHONE SUR LE SIDA [29] dont la moyenne des CD4 avant le début du traitement était de 108,23±83 cell/mm³.

A l'inclusion la majorité de nos patients avait un poids compris entre 46-60 avec une fréquence de 36%. Ce résultat est inférieur à celui de DOGONI O [39] 67.2%. HAIDARA [35] et SISSOKO [36] ont également obtenu le même résultat concernant le poids. Ce taux s'expliquerait par un état général altéré des malades à l'inclusion.

Le schéma de première ligne 2INRT+1INNRT était le plus prescrit chez 84% de nos patients. Ce résultat est supérieur à celui de THIAM P 64,7% [4] et 62,7% fut le résultat trouvé par MALI MEDICAL 2007 [31] dans une étude réalisée au CHU Gabriel/Touré.

La combinaison de molécules la plus utilisée était 3TC+D4T+NVP schéma rencontré chez 66% de nos patients. Ce résultat est inférieur à celui de COULIBALY .S [25] et le Protocole national de la prise en charge antirétrovirale des patients au Mali 2006. Au premier échec nous avons 52% des patients qui ayant un taux de CD4 compris entre 101-250 cell/mm³.

Au premier échec la majorité de nos patients étaient à l'échec virologique avec une charge virale supérieure à 3001 copie/ml et une fréquence de 44%.

Le plus grand nombre de nos patients ont subi une période de suivi comprise entre 13 à 18 mois avec 46% avant le premier échec.

Au premier échec 42% des patients étaient inclus sur la combinaison ABC+DDI+IDV.

Le schéma de deuxième ligne DDI+ABC+IDV avec 42% était le plus utilisé après les changements dû aux échecs cliniques, immunologiques et virologiques. Ce résultat est comparable à celui de FOFANA.D.B avec un taux de 44.4% et est le même que celui du protocole national de prise en charge antirétrovirale au Mali 2006.

Les motifs de l'échec thérapeutique étaient divers, 64% des échecs de première ligne étaient dus aux oublis répétés de prise des ARV.

On constate au premier échec que les motifs du traitement ARV n'étaient pas liés au sexe.

L'inobservance était la cause la plus fréquente comme motif d'échec sur la première ligne avec une fréquence de 98%.

On observe une diminution du taux de CD4 au deuxième échec à l'intervalle 0-100 cell/mm³ avec un taux de 40% contre 62% au premier échec et une moyenne de 175 et 168 comme médiane.

Au second échec on constate une diminution de la charge virale par rapport au premier échec, de ce fait la majeure partie des patients avaient une charge virale comprise entre 0-1000 copie/ml avec une fréquence de 38%.

. La majorité de nos patients de la première ligne ont observé une période de suivi comprise entre 24 et 48 mois avant le deuxième échec avec une fréquence de 44%.

Le schéma 3TC+TDF+LPV/r était le plus utilisé après l'échec sur la deuxième ligne avec un taux de 68%.

Nous avons 70% des échecs de deuxième ligne dus aux oublis répétés de prise des ARV.

Comme au premier échec également les motifs de l'échec de la deuxième ligne n'étaient pas liés au sexe.

Entre les deux échecs nous avons 46% de nos patients qui ont observé une période de suivi comprise entre 13 et 18 mois.

Les échecs de traitement suite à une résistance aux ARV représentaient 2% de notre échantillon. Ce taux est légèrement supérieur à celui observé par DOGONI. O [39] avec un taux de 1.6% portant sur 193 patients. Cela pourrait être dû à une demande du test de génotypage de plus en plus fréquent de nos jours qu'autrefois où le test n'était pas disponible pour savoir s'il y a résistance ou pas.

La mauvaise observance comme au premier échec était la cause la plus fréquente comme motif dans le deuxième échec avec une fréquence de 98%.

A la suite de l'éducation thérapeutique, une amélioration considérable a été observée chez 88% de nos patients. Contre 8% d'état constant et une régression de 4%.

De nos jours 84% de nos patients vivent avec un état amélioré grâce au renforcement de l'observance des patients dus au courage et le dévouement des personnels du CESAC contre 16% de patients décédés.

VII - CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS :

Conclusion :

Nous avons mené une étude chez 50 patients en échec de leur traitement antirétroviral de seconde ligne. Ces patients provenaient essentiellement du CESAC de Bamako.

L'échec thérapeutique est un processus progressif qui doit être prévenu à chaque étape de la thérapie, en particulier à la phase initiale où des solutions sont toujours possibles.

Une implication majeure des thérapeutes, qui doivent connaître les différents mécanismes d'échappement, et des patients qui doivent toujours avoir à l'esprit les objectifs du traitement et l'importance de leur observance à celui-ci est le meilleur garant de la prévention de ces situations d'échec.

Sur les 50 patients que nous avons enquêtés 76% avaient une tranche d'âge comprise entre 26-45 ans. Les femmes sont les plus exposées avec 60%. Le respect des schémas thérapeutiques du protocole national était de rigueur et 3TC+D4T+NVP fut la combinaison de molécule la plus prescrite 66% à l'inclusion contre 42% de ABC+DDI+IDV comme schéma de la deuxième ligne.

La combinaison 3TC+TDF+LPV/r était la plus prescrite 68% comme schéma de la troisième ligne dans notre étude.

La survenue des effets secondaires au cours du traitement de l'infection à VIH présente un certain nombre de difficultés dans la dispensation des antirétroviraux.

Les échecs étaient principalement dus aux oublis de la prise des ARV 70%. Les échecs de traitement suite à la résistance aux ARV ne représentaient que 2% des échecs dans notre étude.

Le LPV/r était à 98% dans tous les schémas prescrite à la troisième ligne.

RECOMMANDATIONS :

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

AUX MEDECINS PRESCRIPTEURS :

- Une meilleure organisation de la gestion des patients en termes de traitement antirétroviral, de suivi biologique, et de suivi de l'observance de traitement antirétroviral.

-Renforcer l'information et la sensibilisation des patients,

-Approfondir le remplissage des dossiers de suivi des patients traités,

-Prescrire les schémas thérapeutiques conformes aux recommandations du protocole national,

AUX PHARMACIENS :

-prévenir l'émergence de la résistance aux ARV en informant les patients sur la nécessité d'une bonne adhésion de leur régime de traitement antirétroviral

-Effectuer une gestion correcte des stocks et des commandes pour parer aux ruptures de stock chez le seul fournisseur (pharmacie populaire du MALI),

-Faire un suivi de l'observance thérapeutique,

-Procéder au renforcement de la cohésion avec les prescripteurs afin d'assurer une prise en charge de meilleur qualité.

AUX AUTORITES sanitaire et administrative :

-éviter les ruptures de stock à la PPM,

-Rendre les moyens disponibles (ressources humaines, matérielle, et financières) pour la continuité des tests de genotypage.

-facilite l'accès de genotypage aux patients en échecs sur la deuxième ligne de leur traitement comme se fait dans les pays développé pour prévenir la détection des virus multi résistants.

Aux partenaires techniques et financiers :

Appuyer les laboratoires et les institutions de recherche par :

-la formation continue du personnel,

-la mise en place de contrôle interne et externe qualité.

VIII-REFERANCES BIBLIOGRAPHIQUES

1-COULIBALY F : étude descriptive de la distribution et de la dispensation des antirétroviraux au MALI. Thèse pharmacie Bamako 05-p-37

2- ONUSIDA. ONUSIDA-Rapport sur l'épidémie mondiale de SIDA. 2010.
www.unaids.org

3-COULIBALY S : Evaluation d'un test de dépistage rapide VIH/VHB/VHC combiné et d'un test unique rapide (MIRAWELL).Thèse pharmacie Bamako 06.

4-THIAM P : les changements de schémas thérapeutiques au cours du traitement antirétroviral de l'infection par le VIH. Thèse pharmacie Bamako 06.

5- DELFRAISSY JF : Prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH. Recommandations du groupe d'experts mise à jour du rapport 1999.

6-IDRISSA B AMADOU: La trithérapie antirétrovirale au cours de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de l'adulte. Thèse, Med, Bamako, 2005.

7-COFFIN JM: Structure and classification of retrovirus in levy J A.
The retoviridae. New York: plenum, 1992:19-50.

8-MAMETTE.A : Virologie médicale à l'usage des étudiants et praticiens.14^{ème} édition ,1992.

9-KLATZMANN D, BARRE SINOUSSE F, NUGEYRE M.T.et AL: selective tropism of lymphadenopathy associated virus for helper-inducer T lymphocytes. Science, 225, 59-63, 1984.

10- KATLAMA.CH, PIALOUX.G, GIRARD.PM: Traitements antirétroviraux. Paris : DOIN, 2004 :229-330.

11-ONU/SIDA-OMS : Le point sur l'épidémie de sida ,2005 :

12-GORE-BI : Suivi de la dispensation des ARV au service de maladies infectieuses et tropicales du CHU-Treichville .Thèse pharmacie Abidjan 2001.n°330.

13-GIMENZ F, BRAZIER M, COLOP J ET AL : Pharmacie clinique et thérapeutique Paris : Masson ,2000 ; 10-6.

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

15-MAIGA ZH : Suivi à court terme des patients sous traitement ARV : Thèse Pharmacie, Bamako, 2003, n°44.

16-TRAORE A: connaissances, attitudes et pratiques comportementales des jeunes de moins de vingt ans face aux IST/SIDA. Thèse pharmacie Bamako 2006.

17- MEMENTO THERAPEUTIQUE 2005:Infection VIH

Jean –MICHEL DARIOSEQ

Anne-Marie taburet

Pierre-Marie Girard

18-DORMONT J:Strategies d'utilisation des AVR dans l'infection par le VIH. Paris: Flammarion, 1998, 275-286.

19-HIRCH MS.CONWAY B, D'AQUILARTet AL: Antiretroviral drug resistance testing in HIV infection of adults: implications for clinical management.JAMA, 1998, 279, 1984-91.

20-DOCUMENT DE LA POLITIQUE ET PROTOCOLES DE PRISE EN CHARGE ANTIRETROVIRALE DU VIH/SIDA AU MALI.NOVEMBRE2005.

21-MOLLA A, KORNEYVA M, GAO Q et AL: Ordered accumulation of mutation in HIV protease confers resistance to ritonavir. *Nature Médecine* 1996;2(7), 760-6.

22-DIABY D: Evaluation de l'efficacité immunité virologie des traitements ARV en usage dans trois centre de soins accrédités en Côte d'Ivoire: CIRBA, CAT d'Abdjamé; pédiatrie du CHU de Yopougon. Thèse Pharmacie Bamako, 2001, n°25.

23-REMED : Octobre 2001,25.

24-KATLAMA.CH, GILLES PIALOUX : suivi et prise en charge des patients .Paris : Dio, 2004 :331-337.

25-COULIBALY SOUL : la tolérance clinique et biologique de la NEVIRAPINE chez les malades du SIDA sous traitement à l'hôpital national du point G. Thèse pharmacie Bamako 2006.

26-ONUSIDA/OMS: Report on the HIV/AIDS epidemic December 2001.

27- Line Arnould : FEMMES SANTE

28-John-E : l'essentiel de l'information scientifique et medical

29-RESEAU D'INFORMATION FRANCOPHONE : www.sidanet.asso.fr

30-DIAKHATE N: faisabilité, efficacité, observance, toxicité et résistance au traitement antirétroviral en AFRIQUE : leçon de l'initiative sénégalaise. XIV international AIDS, abstract 10 DT 3-5.

31-Koné et AL : MALI MEDICAL 2007 Maladie de kaposi au cours du sida en milieu hospitalier de Bamako.

32-révision des modules de formation du centre donya 2011

33-publie dans journal jama (journal of the American medical association):AllAfrica.com:des taux d'échec de traitement VIH deuxième ligne inquietant

34-Experience with the use of a first-line regimen of stavudine, lamivudine and nevirapine in patients in the TREAT Asia HIV Observational Database.

Zhou J, Paton NI, Ditangco R, Chen YM, Kamarulzaman A, Lee CK, Li PC, Merati TP, Phanuphak P, Pujari S, Vibhagool A, Zhang F, Chuah J, Frost KR, Cooper DA, Law M.

National Centre in HIV Epidemiology and Clinical Research, The University of New South Wales, 376 Victoria Street, Sydney, NSW 2010, Australia.
jzhou@nchechr.unsw.edu.au

35-Haidara younoussa

evaluer l'évolution de la charge virale et du taux de CD4 dans une population de malade traité par l'association fixe (D4T+3TC+NVP) au service d'Hepato Gastro Enterologie du CHU Gabriel Toure.

These de pharmacie. Bamako 2008 ;9

36-Sissoko M.

Complication rénales au cours du VIH et du traitement ARV à l'hôpital national du point-G

These Med. Bamako, 2005 n°05-M-8

37-Arribas López JR, Sanz Baena S, Hernández Albuja S, Lorenzo Hernández A, Montes Ramírez ML, Palacios Muñoz R, Márquez Solero M, Santos González J, Ocampo Hermida A, Miralles Alvarez C, López Aldeguer J, Salavert Lletí M, Tordera Higón P, Santamaría Jáuregui JM, Teira Cobo RM, Moreno Guillén S, Moreno Zamora A, Gatell Artigas JM, Mallotas Masferrer J, Callau Cabrera P, Gonzáles de Suso MT, Costa Cerdá A, Cepeda Gonzáles C, Pulido Ortega F, Condes Moreno E, Barros Aguado C, del Llano Señarís J, Coduras A, Olivia J, Burgos Ramírez A,

González-Lahoz J, Díaz B; Grupo de Estudio VIH/VIR+.Hospital la Paz. Madrid. España.

Med Clin (Barc). 2002 Nov 30; 119(19):721-4

[Retrospective epidemiological study on the durability of the treatment of HIV infection or AIDS in Spain]

38-Fofana Djeneba Bocar.

profil Profil des mutations de résistance chez des patients infectés par le VIH-1, et en échec virologique de leur traitement antirétroviral de seconde ligne à Bamako au Mali

39- Dogoni Oumar





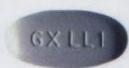













Les changements thérapeutiques pour les patients suivis sous antirétroviraux (ARV) au Centre d'Ecoute, de Soins, d'Animation et de Conseil des personnes vivant avec le VIH/SIDA (CESAC) de BAMAKO.

These pharm 2008.

40- Patterson D.L Ann Intern Med 2000

Annexe : présentation des molécules

C.I.S.I.H. PITIE SALPETRIERE
 Services des MALADIES INFECTIEUSES et TROPICALES (F. BRICAIRE) et de PHARMACIE (A. THUILLIER)

	MOLECULES	PRESENTATIONS	POSOLOGIES USUELLES	
NRTI	RETROVIR® 250 mg (AZT) 300 mg		250 mg x 2 / j 300 mg x 2 / j	
	EPIVIR® 150 mg (3TC)		150 mg x 2 / j	
	COMBIVIR® (AZT 300 mg + 3TC 150 mg)		1 cp x 2 / j	
	ZIAGEN® 300 mg (ABACAVIR)		300 mg x 2 / j	
	TRIZIVIR® (AZT 300 mg + 3TC 150 mg + ZIAGEN 300 mg)		1 cp x 2 / j	
	VIDEX® 250 mg (DDI) 400 mg		250 mg / j < 60 kg 400 mg / j > 60 kg	
	ZERIT® 30 mg (D4T) 40 mg		30 mg x 2 / j 40 mg x 2 / j	
	VIREAD 300 mg (TENOFOVIR)		1 cp / j	
	NNRTI	VIRAMUNE® 200 mg (NEVIRAPINE)		1 cp / j pendant 15 j puis 1 cp x 2 / j
		SUSTIVA® 200 mg (EFAVIRENZ)		600 mg / j le soir au coucher
IP	NORVIR® 100 mg (RITONAVIR)		600 mg x 2 / j (en doses progressives au début) ou en booster pharmacologique à 100 mg x 2 / j	
	CRIXIVAN® 400 mg (INDINAVIR)		800 mg x 3 / j RITO 100 mg x 2 IDV 400 mg x 2 *	
	VIRACEPT® 250 mg (NELFINAVIR)		750 mg x 3 / j ou 1250 mg x 2 / j	
	INVIRASE® 200 mg (SAQUINAVIR)		600 mg x 3 / j RITO 100 mg x 2 SAQUI 800 mg x 2 *	
	FORTOVASE® 200 mg SAQUI (EOF)		1200 mg x 3 / j RITO 100 mg x 2 EOF 800 mg x 2 *	
	AGENERASE® 150 mg (AMPRENAVIR)		1200 mg x 2 / j RITO 100 mg x 2 AMP 600 mg x 2 *	
	KALETRA® (LOPINAVIR 133,3 mg + RITONAVIR 33,3 mg)		3 gel x 2 / j	
	T 20 (inhibiteur de fusion)		90 mg x 2 / j en sous cutané	

Document à usage interne des services juillet 2002 C. KATLAMA H. AIT MOHAND M. H. FIEVET G. LECSO sous réserve de dosages pharmacologiques *

FICHE D'ENQUETE

Les échecs de traitements ARV au CESAC de Bamako

1. Numéro d'identification CESAC:

2. Age :

3. Sexe :

a=Masculin

b=Féminin

INCLUSION :

4. Date de début du traitement ARV...../

5. Poids : kg

6. Taux de CD4..... /mm³

7. Schéma thérapeutique ARV : /

Lamivudine=**3TC**,

stavudine=**D4T**,

zidovudine=**AZT**,

Abacavir=**ABC**,

tenofovir=**TDF**,

combivir=**CBV**

Didanosine=**DDI**

Nevirapine=**NVP**,

efavirenz=**EFV**

Indinavir=**IDV**,

indinavir/r=**IDV/r**

lopinavir/r=**LPV/r**

ECHEC THERAPEUTIQUE DE 1^{ère} LIGNE:

9. Date du diagnostique de l'échec.....

10. Poids :

11. Taux de CD4 :

12. Charge virale :

13. Période de suivi avant échec :mois

b.) Posologie respectée : Oui []

Non []

c.) Rupture : Oui []

Non []

d.) Intolérance : Oui []

Non []

e.) Oubli Oui []

Non []

24. Schéma thérapeutique après échec :

Lamivudine=**3TC**,

zidovudine=**AZT**,

Abacavir=**ABC**,

tenofovir=**TDF**,

combivir=**CBV**

Didanosine=**DDI**

indinavir/r=**IDV/r**

lopinavir/r=**LPV/r**

Influence de l'éducation thérapeutique :

1=Amélioration

2=constant

3=régression

Devenir du patient :

1=vit

2=décès

Fiche signalétique

Nom : COULIBALY

Prénoms : HAROUNA

Nationalité : Malienne

Thèse : Echec du traitement Antirétroviral(ARV) chez les patients sous la 2ème ligne suivis au Centre d'Ecoute, de Soins d'Animation et de Conseils des personnes vivant avec le VIH/SIDA (CESAC) de Bamako

Date de soutenance : 16/07/2011 ;

Contact : e-mail : danecoulibaly2006@yahoo.fr; Tel : 00223 66 85 41 76

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la FMPOS de l'Université de Bamako, Mali

Année universitaire : 2010_2011

Résumé

Avec la gratuité des traitements antirétroviraux depuis 2004 dans notre pays, l'échec au traitement antirétroviral du régime thérapeutique était à craindre. C'est pour cela que les autorités ont soutenu l'idée de la venue des molécules de la deuxième et troisième ligne permettant un régime adéquat au patient en échec de première ligne. Nous avons décrit le profil de 50 patients infectés par le VIH, en échec de leur traitement ARV de 2^{ème} ligne. Ces patients provenaient tous du CESAC de Bamako. Nous avons repéré 826 patients sur la deuxième ligne. Les séquences obtenues nous ont permis d'identifier les 50 patients en échec de leur traitement ARV de deuxième ligne. Nos résultats ont montré que, 64% des patients avaient un échec de première ligne du aux oublis. 70% des patients sur la deuxième ligne ont fait un échec suite aux oublis.

Les femmes étaient les plus représentées 60%.

La triomune était la molécule la plus utilisée à l'inclusion 68% .ABC+DDI+IDV

Etait le schéma le plus prescrit au premier échec 42% contre 68% de 3TC+TDF+LPV/r.

L'oubli était la cause principale des échecs du régime thérapeutique en seconde ligne 70%

Mots clés: VIH, ARV, échec thérapeutique, 2^{ème} ligne, CESAC de Bamako

SERMENT DE GALIEN

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

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

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

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

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

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

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

Je le jure!