

Ministère de L'Enseignement Supérieur  
et de la Recherche scientifique

République du Mali

Un peuple-un but-une foi

\*\*\*\*\*

\*\*\*\*\*

UNIVERSITE DES SCIENCES, DES TECHNIQUES ET DES  
TECHNOLOGIES DE BAMAKO(USTTB)



**U.S.T.T-B**

75311857

Année Universitaire 2012-2013

Thèse N°/\_\_\_/

**FACULTE DE PHARMACIE**

\*\*\*\*\*

**ÉTUDE DE L'OBSERVANCE AU TRAITEMENT  
ANTIRETROVIRAL CHEZ LES PERSONNES VIVANT AVEC  
LE VIH SUIVI A L'USAC/CNAM**

Présentée et soutenue publiquement le 15/ 06 /2013

Devant la faculté de Pharmacie

Par : Mr MOHAMED OUMAR

Pour obtention du titre de Docteur en Pharmacie

(Diplôme d'Etat)

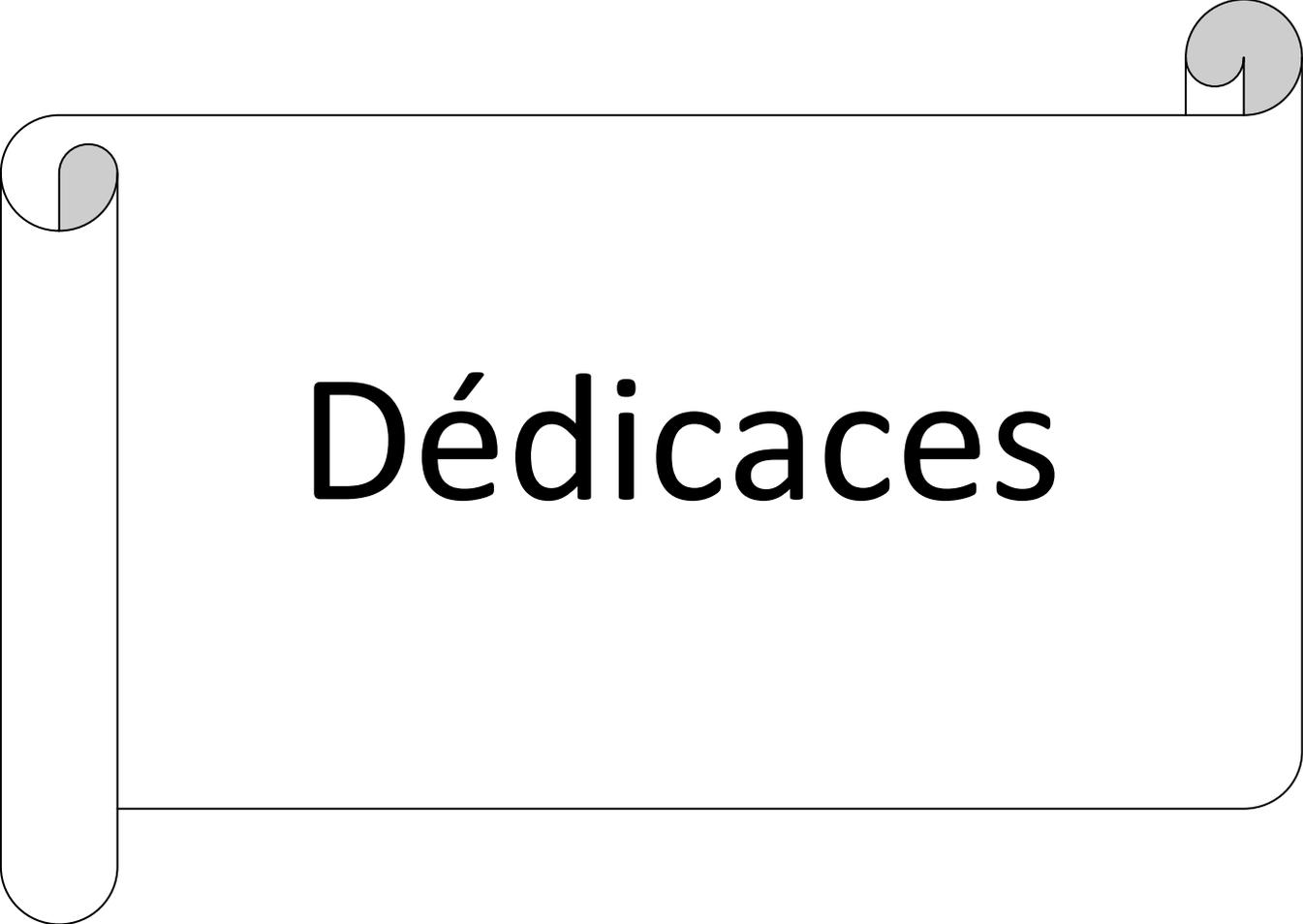
**JURY**

Président : Pr Ibrahim I Maiga

Membre : Dr Keita Pinda THIAM

Juge : Dr Sangho Bouba Ba

Directeur : Pr Elimane MARIKO

A decorative graphic of a scroll with a grey shadow, framing the central text.

# Dédicaces

1-Au nom d'ALLAH, le Tout Miséricordieux, le Très Miséricordieux

2-Louange à ALLAH, Seigneur de l'univers.

3-Le Tout Miséricordieux, le Très Miséricordieux,

4-Maître du jour de la rétribution.

5-C'est Toi (Seul) que nous adorons, et c'est Toi (Seul) dont nous implorons secours.

6-Guide-nous dans le droit chemin,

7-Le chemin de ceux que Tu as comblé de faveurs, non pas de ceux qui ont encouru Ta colère, ni des égarés.

Vous comprendrez, j'en suis sûr, que je commence par rendre grâce à Allah Tout Puissant qui dans sa mansuétude infinie, me donne en cet instant, le Privilège de pouvoir accomplir ce travail.

Et que la bénédiction d'ALLAH soit sur son prophète Muhammad, sa famille, ses compagnons et tous ceux qui les suivent sur le droit chemin jusqu'au jour dernier.

Ce travail est dédié en second lieu à mes mère et père (Ouma Bouya et Oumar Chagory), je n'atteindrai jamais, ni en éloquence, ni en intelligence, celui qui m'a créé, en témoignant toute ma reconnaissance envers vous, et dit :

Et par miséricorde; abaisse pour eux l'aile de l'humilité; et dis : "ô mon Seigneur, fais-leur; à tous deux; miséricorde comme ils m'ont élevé tout petit".  
Ô mon seigneur, fais-leur ; à tous deux ; miséricorde comme ils m'ont élevé tout petit.

Que Allah Tout Puissant fasse de vous, de ceux qu'il a comblé de bien parmi les prophètes, les véridiques, les "shouhadaa" et les bienfaiteurs.

Qu'Il fasse donc de vous parmi ceux qui bénéficient du paradis le plus haut "FIRDAWS" sans rendre compte de quoi que ce soit.

Ô Très Miséricordieux, pardonne Oumma Bouya, fais miséricorde à Oumma BOUYA et illumines sa tombe. Amine !!!

Il est aussi dédié à mes frères et sœurs : Ousmane Oumar, Daouda Oumar, Aicha Oumar, Maimouna Oumar, Hamed Ali Oumar, Yehia Oumar, Kadidja Oumar, Azahara Oumar, Zaïnab Oumar, Rakiatou Oumar, Rahmah Oumar.

Il l'est également à ma compagne et épouse Oumou zeid ; Hatta Cissé

Ce travail est aussi dédié à l'homme avec qui j'ai appris à lire la première lettre, le premier mot, je me souviens encore, et qui m'a toujours surveillé tout au long de mon cycle, cela est un bénéfice dont je demeure encore unique bénéficiaire de cette façon particulière ; Assalim Bouya.

Ce travail est aussi dédié à tous mes frères et sœurs qui vivent actuellement une des périodes les plus difficiles de leur histoire, restés à TOMBOUCTOU, Gao et Kidal.

A decorative graphic of a scroll with a grey shadow, framing the central text. The scroll is open at the top and bottom, with the text centered on the main body.

# Remerciements

A mon oncle Idrissa Alassane : Tonton, je te réitère mes merci, respect et maximum de considération mérités pour l'énergie dont tu n'a jamais fais économie pour me soutenir depuis mon arrivé à Bamako malgré tes moyens assez limités.

**Au personnel de l'USAC/CNAM :**

Aux différents Pharmaciens et médecins qui ont eus à coordonner les activités au sein de l'unité depuis sa création.

Dr Dembelé Issaka Nanourou, Dr Konaté Farima Samaké, Dr Samaké Mamadou.

Mes remerciements particuliers vont à l'endroit de :

Dr Keita Pinda Thiam : je vous remercie pour l'accueille, les efforts consentis pour mes mettre dans les meilleurs conditions de travail et d'apprentissage.

Mes aînés ; Dr Kassambara Ibrahim, Dr Diarra Diénébou Niangaly ; merci infiniment pour votre soutien sans faille.

Mes tantes Mariam Diakité, Aminata Sidibé, Mme Traoré Aminata Konaré et mon frère Yacouba Ouattara.

A ma belle et famille d'accueille : Mr Maiga Boureima et Mme Maiga pour l'accueille et l'accompagnement de notre couple.

A Dr Mohamed Ag Mohamed, Dr Cissé Mohamed Elmouloud, Dr Diarra Mahamadou, Dr Diakité Zoumana, Dr Dembélé Sory Ibrahima (officine La Cité Tombouctou) et tout son personnel.

A Dr Koné Noumouké, Dr Sanogo Doh, Dr Dembélé Bocar, Dr Dembélé Nagazanga : pour tout le savoir et les moyens mis à ma disposition, Mme Koné Founé Zalla, Mme sanogo Aicha Traoré dite Itta et tout le personnel de la Pharmacie officine Touchoumbé : Daouda Diakité, Yaya Sanogo, Issiaka Sanogo, Bocar Koné.

Aux familles Cissé à Kalaban Coura, Faladjé et Djikoroni Para : Alassane Cissé, Mme Cissé Fatti, Alassane Cissé, Mme Cissé Adama, Sandy Albakaye Cissé, mes sœurs et tous les jeunes pour leur respect, le soutien et surtout la fraternité dont ils ont toujours fais preuve.

A la famille Dicko à Garantiguibougou : Ali, Sidi Mohamed, Marouchet, Mohamed Elmaouloud.

A la ligue islamique des élèves et étudiants du Mali (LIEEMA).

A la quatrième promotion du Numerus closus ; la promotion Massa Sanogo

A decorative graphic of a scroll with a black outline and rounded corners. The scroll is partially unrolled, with the top and bottom edges curving inward. Three grey circular elements are positioned at the top-right, top-left, and bottom-left corners, resembling the ends of the scroll's binding or the tips of the unrolled edges.

# **Hommages aux membres du jury**

## **A notre maitre et président de jury :**

### **Professeur Ibrahim I Maiga**

- ✓ Professeur de Bactériologie et virologie,
- ✓ Chef de service du laboratoire de biologie médicale et hygiène hospitalière du CHU de Point. G.
- ✓ Vice doyen de la FMOS,

Cher maitre,

C'est un insigne honneur que vous nous faites en acceptant de diriger ce jury.

Vos capacités scientifiques et votre abord facile nous ont toujours impressionnés.

Puisse le Seigneur vous accorde ; santé et longévité.

## **A notre maître et membre :**

Dr Sangho Boubou Ba

- ✓ Médecin nutritionniste,
- ✓ Chargé du Programme VIH/SIDA au Ministère de la Défense et des Anciens Combattants,
- ✓ Ancien médecin au CESAC de Bamako

### **Cher maître**

Nous sommes très touchés par votre simplicité, votre disponibilité et également par la spontanéité par laquelle vous avez accepté de juger ce travail.

L'occasion nous est enfin donnée de témoigner de notre gratitude pour l'amélioration significative que vous avez apporté à ce travail.

Trouvez ici cher maître l'expression de notre attachement.

## **A notre maître et juge**

- ✓ Docteur KEITA Painda THIAM
- ✓ Pharmacienne praticienne
- ✓ Chargée de la dispensation des antirétroviraux à l'USAC/CNAM

Cher maître, votre intégrité, votre courage et votre sens social élevé ne font que quelques une de vos qualités.

Nous espérons avoir été à la hauteur de vos attentes pour la réalisation de ce travail.

Trouvez ici, cher maître, l'expression de notre profond respect et de notre sincère reconnaissance.

## **A notre maître et directeur de thèse**

- ✓ Professeur Elimane Mariko
- ✓ Professeur titulaire en pharmacologie à la faculté de pharmacie,
- ✓ Coordinateur de la cellule sectorielle de la lutte contre le SIDA du ministère de la santé auprès des forces armées.

Cher maître vous nous faites honneur, en acceptant de diriger ce travail.

Vos qualités de pédagogue rigoureux, scientifique disponible et votre dynamisme ont forcé votre admiration et votre respect.

Vos encouragements nous ont toujours soutenus.

Recevez cher maître notre profonde gratitude.

## Abréviations

**3TC:** Lamivudine

**ABC:** Abacavir

**ADN:** Acide désoxyribonucléique

**ALAT :** Alanine Amino Transférase

**A.M.M:** Autorisation de mise sur le Marché

**ARN:** Acide ribonucléique

**ARV:** Antirétroviraux

**ARCAD/SIDA :** Association de recherche de communication et d'accompagnement à Domicile de personnes vivant avec le VIH.

**AZT:** Zidovudine

**CCR5:** Récepteur de bêta chémokine

**CD4:** Cluster of Differentiation 4

**CDC:** Centre of Disease Control (américain de contrôle et de prévention des maladies)

**CHU:** Centre Hospitalo- Universitaire

**CNAM :** Centre National d'Appui à la lutte contre la maladie.

**CERKES :** Centre de Référence Kéné Dougou Solidarité

**CV:** Charge Virale

**DDC:** Zalcitabine

**DDI:** Didanosine

**EFV:** Efavirenz

**ELISA:** Enzyme Linked Immuno-Sorbent0 Assay

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

**IDV:** Indinavir

**INNTI:** Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse

**INTI:** Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse

**IO:** Infection opportuniste

**IP:** Inhibiteur de protéase

**IST:** Infection Sexuellement Transmissible

**IR :** Insuffisance Rénale

**LPV/RTV:** Lopinavir/ritonavir

**M1:** un mois de suivi,

**M3=** trois mois de suivi

**M6=** six mois de suivi,

**M12=** douze mois de suivi

**NFS:** Numération formule sanguine

**NFV:** Nelfinavir

**NVP:** Névirapine

**OMS:** Organisation Mondiale de la Santé

**ONUSIDA:** Programme commun des Nation Unies sur le VIH/SIDA

**PCR:** Polymerase Chain Reaction (Amplification en chaîne par polymérase)

**PEC :** Prise en charge

**PTME:** Prévention de la transmission mère enfant du VIH

**PVVIH:** Personnes vivant avec le VIH

**RHZ :** rifampicine+isoniazide+pyraziramide

**RT:** Reverse Transcriptase

**RTV:** Ritonavir

**SIDA:** Syndrome d'ImmunoDéficiency Acquis

**SQV/r:** Saquinavir/ Ritonavir

**SNC :** système nerveux central

**TB :** Tuberculose

**TARV :** Traitement Antirétroviral

**USAC :** Unité de Soins d'Accompagnement et de Conseil

**USTTB :** Université des Sciences, des techniques et des technologies de Bamako

**VIH:** Virus de l'immunodéficience humain

**ZDV:** Zidovudine.



# Sommaire

I- <u>Introduction</u> .....	17
II- Objectifs.....	21
III- <u>GENERALITES</u> .....	23
1- <u>Le virus</u>	
1-1 Définition	
1-2 Historique	
1-3 Caractéristiques (structure - organisation génétique-stabilité physico-Chimique)	
1-4 Physiopathologie (Réplication virale, Histoire naturelle)	
2- <u>Les ARV</u>	
2-1 Définition	
2-2 Historique	
2-3 Classification	
2-4 Pharmacologie des ARV	
2-4-1 Pharmacocinétique	
2-4-2 Pharmacodynamique	
3- <u>Traitement par les ARV</u>	
3-1 Objectifs	
3-2 Intérêt	
3-3 Schémas thérapeutiques appliqués	
4- <u>Observance</u>	
4-1 Définition	
4-2 Facteurs	
4-3 Mesures de l'observance	
IV <u>Méthodologie</u> (lieu d'étude, type, durée et méthode).....	98
V <u>Résultats</u> .....	104
VI <u>Commentaires et discussion</u> .....	120
VII <u>Conclusion et Recommandations</u> .....	124
VIII <u>Bibliographie</u> .....	127



# **I- INTRODUCTION**

La pandémie du VIH reste le défi infectieux le plus grave en matière de santé publique depuis sa découverte en 1982 chez les homosexuels porteurs chroniques de *pneumocystoses jiroveci* à Atlanta. (1)

Le SIDA (Syndrome d'Immunodépression acquise, ou immunodéficitaire acquis ou d'immunodéficience acquise) est une affection virale, transmise surtout par voie sexuelle. (35)

Selon les données épidémiologiques 2012 de l'ONUSIDA :

- A l'échelle mondiale, 34 millions de personnes vivaient avec le VIH à la fin de l'année 2011. Selon les estimations, 0,8% des adultes âgés entre 15-49 ans dans le monde vit avec le VIH,
- L'Afrique subsaharienne reste l'une des régions les plus touchées avec près d'1 adulte sur 20 (4,9%) vivait avec le VIH, ce qui représente 69% des personnes vivant avec le VIH dans le monde,
- A l'échelle mondiale le nombre de nouvelles infections continue de diminuer : le nombre de personnes (adultes et enfants confondus) infectés par le VIH en 2011 était de 20%. Là encore les variations sont flagrantes. Les baisses les plus importantes du nombre de nouvelles infections à VIH depuis 2001 ont été observées dans les Caraïbes (42%) et en Afrique subsaharienne (25%),
- Cette année, 1,7 million de décès liés au SIDA ont été enregistrés dans le monde entier. Cela représente une baisse de 24% de la mortalité liée au SIDA par rapport à 2005 (où 2,3 million) de décès ont été enregistrés,
- Le nombre de décès en Afrique subsaharienne a diminué de 32% de 2005 à 2011, malgré le fait que la région représentait encore 70% de nombre total de décès dus au SIDA en 2011. Les Caraïbes (48%) et l'Océanie (41%)

ont enregistré une baisse considérable du nombre de décès liés au SIDA entre 2005 et 2011(2).

- Au Mali la prévalence est 1.3 (3)

Les multi thérapies ARV antirétrovirales ont modifié la prise en charge de l'infection au virus de l'immunodéficience humaine. Ces traitements ont réduit la mortalité et la morbidité, amélioré la qualité de vie des patients et transformé la perception du SIDA qui est devenu une maladie chronique avec laquelle on peut vivre. De ce fait, de nouvelles problématiques liées à la chronicité de la maladie sont apparues, et notamment celle de l'observance thérapeutique par les patients. (4)

Les antirétroviraux sont une classe thérapeutique de médicaments capables d'entraver la réplication virale avec comme résultat une restauration de l'immunité. (14)

La prescription et la dispensation des ARV restent délicates et rigoureuses. Leur efficacité est subordonnée à un certain nombre de règles bien précises dont le moment de mise sous traitement, l'observance au traitement et encore plus dans les pays à ressources limitées. (5)

La complexité de certains schémas thérapeutiques, la compréhension moindre de beaucoup de patients, le syndrome de reconstitution immunitaire, les effets secondaires, quelques résistances cliniques ont une influence majeure sur le comportement du patient vis-à-vis du médicament.

Outre ces facteurs, c'est la mauvaise observance du traitement qui est la principale cause de l'échec thérapeutique. (6)

C'est dans cette optique que nous nous sommes proposé de mener une étude prospective de l'observance au traitement des malades sous traitement antirétroviral suivis au CNAM.



✓ **Objectif général :**

Contribuer à l'amélioration de la prise en charge médicamenteuse des personnes vivant avec le VIH et le SIDA.

✓ **Objectifs spécifiques :**

Déterminer le niveau d'observance au traitement ARV,  
Identifier les facteurs liés au non observance.



# III- Généralités

## **1-Le virus HIV :**

### **1.1-Définition :**

Le **Virus de l'Immunodéficience Humaine ; VIH** est un rétrovirus appartenant à la sous-famille des lentivirus, infectant l'homme et responsable du Syndrome d'Immunodéficience Acquise ; SIDA.

**1.2-Historique :** L'histoire du SIDA débute en juillet 1981 lorsque center for disease control (CDC) est informé de l'utilisation de pentatomide dans les hôpitaux de Los Angeles pour traiter cinq jeunes adultes atteints d'une forme particulière grave de pneumocystose pulmonaire.

La survenue d'autres cas semblables chez des homosexuels et des toxicomanes, aboutit à individualiser une nouvelle entité clinique se manifestant par une altération de l'immunité et donc appelée syndrome d'immunodéficience acquise.

C'est ainsi qu'en 1983 une équipe de l'institut Pasteur dirigée par le professeur Montagnier, pour la première fois, a isolé le virus du SIDA VIH1 à partir des cellules d'un ganglion prélevées chez un homosexuel de retour des U.S.A. et présentant en amont du SIDA des lymphadénopathies. Il s'agit d'un nouveau virus qui sera baptisé LAV (Lymphadenopathie associated virus).

En 1984, l'équipe du professeur Gallo, aux Etats-Unis d'Amérique, isole à son tour le virus du SIDA qu'elle va appeler HTLV3 (Human T lymphotropic virus).

L'équipe du professeur Lévy à San Francisco, de son côté isole également le virus du SIDA en 1986 qu'elle baptise ARV (AIDS related virus).

L'épidémie a de plus en plus suggéré une transmission par un agent pathogène présent dans le sang et les humeurs.

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

Un second Virus appelé HIV2 a été identifié en 1985 puis isolé en 1986 par le professeur Luc Montagnier. Ce second virus diffère du premier au niveau des protéines de surface, et est présent essentiellement en Afrique (de l'ouest) (7)

### **1.3- Caractéristiques :**

#### **1.3.1- Structure et organisation génétique :**

Les virus de l'immunodéficience humaine (VIH1 et VIH2) appartiennent à la famille des rétrovirus, précisément aux sous groupes des lentivirus.

Les VIH sont des virus enveloppés de 80 à 120 nm de diamètre, sortant de la cellule par bourgeonnement à travers la membrane cytoplasmique. (31)

Ceux-ci ont une structure commune comportant une enveloppe constituée des protéines virales, l'enzyme nécessaire à sa réplication et de l'ARN viral. Les rétrovirus sont des virus globulaires enveloppés d'un diamètre de 110 à 125 nanomètres, appelés ainsi en raison de la présence de transcriptase inverse qui, a la propriété de rétro-transcrire le matériel génétique viral (ARN) en ADN pro viral. Ils sont la cause de différentes formes de cancers et d'immunodéficiences dont le SIDA. Ce sont des parasites vrais car leurs génomes s'intègrent sous forme d'ADN pro viral (le provirus), dans celui de la cellule hôte, pour ensuite s'exprimer pendant toute la vie de la cellule.

Les lentivirus font partie de cette famille : ces virus sont responsables de pathologies à évolution lente.

L'exemple le plus connu est le VIH, mais il existe d'autres virus appartenant aux lentivirus comme le SIV, le FIV ou le BIV.

Les glycoprotéines gp 120 et 41 permettant l'attachement aux récepteurs cellulaires et donc l'entrée du virus dans la cellule hôte.

Le génome du VIH, contenu dans la capsid, est constitué d'un simple brin d'ARN en double exemplaire, accompagné d'enzymes :

- La transcriptase inverse p66/p51 ou rétro transcriptase qui rétro transcrit l'ARN viral en ADN viral.
- L'intégrase p32 qui intègre l'ADN viral à l'ADN cellulaire.
- La protéase p12 qui participe à l'assemblage du virus en clivant les précurseurs protéiques Gag p55 et Gag-Pol p160. La protéase est présente dans la capsid.

Ces trois enzymes sont les principales cibles des traitements antirétroviraux, car elles sont spécifiques aux rétrovirus.

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

- Le gène gag (ou groupe antigènes) qui code pour les protéines internes ;
- Le gène Pol (ou polymérase) qui code pour trois protéines chacune associée à différentes activités enzymatiques : (protéase, polymérase, intégrase). (34)
- Le gène env (pour enveloppe) qui code pour les glycoprotéines d'enveloppe.
- En plus de ces trois gènes il existe de nombreux gènes régulateurs pour la structure du VIH : il s'agit des gènes tat, rev, nef, vif vpr, vpu appelés gènes accessoires.

Le génome du VIH1 et celui du VIH2 partagent entre eux globalement 42% d'homologie.

Ainsi pour les 6 gènes accessoires, vif, nef, vpr, tat et rev sont communs aux deux virus VIH1 et VIH2, VIH1 possède en plus vpu et le VIH2 possède vpx en plus.

Chez le HIV1 : Le gène gag synthétise un précurseur intra cellulaire de poids moléculaire (PM) 55 k daltons clivé en trois protéines ;

-La protéine P24 (PM= **24 000**) : protéine majeure de la capside.

-La protéine **p17 (PM= 17 000)** : protéine de matrice ; phosphoprotéine N terminale.

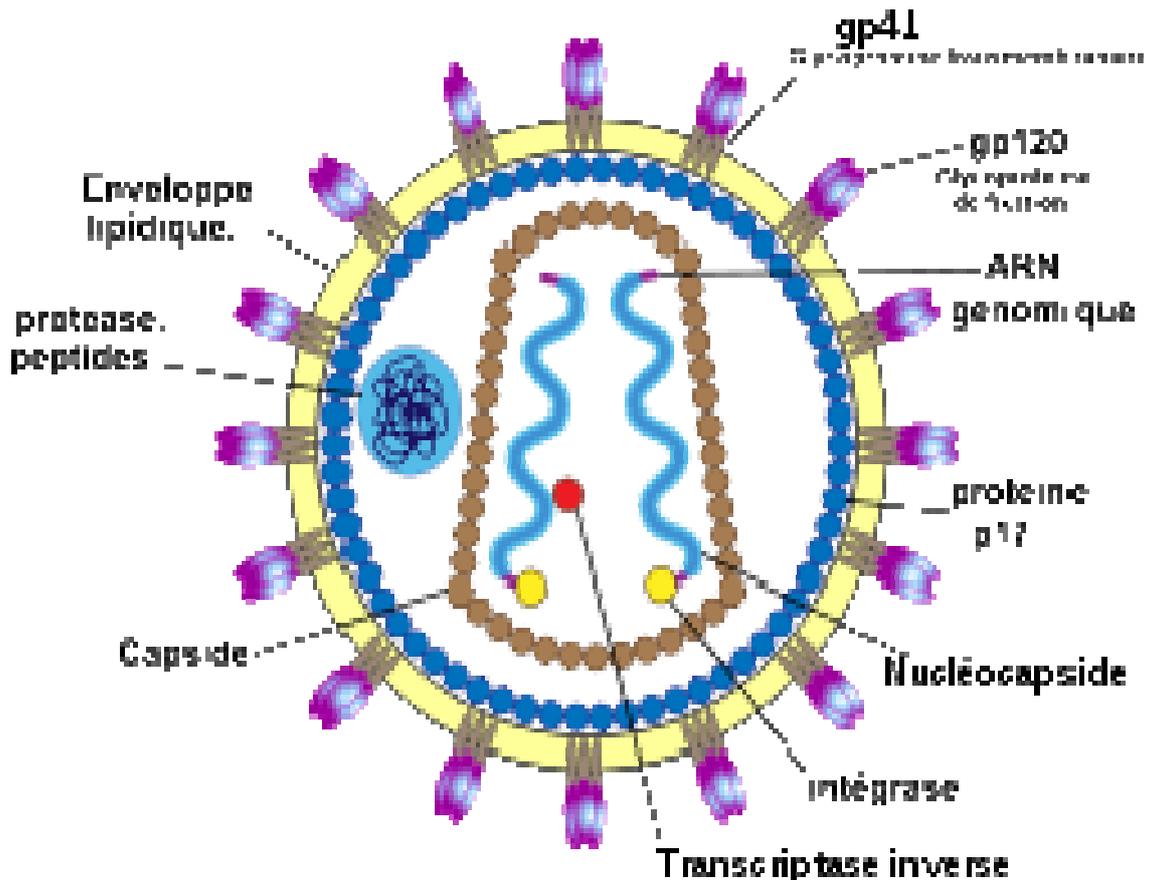
-La protéine **p15 (PM= 15000)** : nucléoprotéine **N** terminale.

Le gène env synthétise un précurseur glycosylé intracellulaire de **160 Kda** clivé en glycoprotéines de surface (la **GP 120**) et une protéine transmembranaire (la **GP41**).

Le gène Pol code pour trois enzymes qui sont respectivement de l'extrémité N terminale à l'extrémité **C** terminale :

- La protéase indispensable au clivage du précurseur gag **P55** et donc à la maturation des virions.
- La transcriptase inverse fortement immunogène chez l'hôte

L'endonuléase ou intégrase également immunogène.



**Fig1** : Schéma de la section d'un virus ; virus de l'immunodéficience humaine (8)

Variabilité génétique: (8)

Parmi les variantes de type HIV1 trois groupes sont identifiés :

- Le groupe **M** (pour majeure) séparé en **10** sous types (**A** à **J**)
- Le groupe **O** (pour Outlier)
- Le groupe **N** (non **O** non **M**).

### **1.3.2-Stabilité Physico-chimique:(12)**

Comme tout virus enveloppé, le VIH est sensible aux solvants des lipides et aux détergents : **1%** du triton **X 100**; **0,5%** du desoxycholate de Na.

- Il est inactivé par chauffage à **56°C** pendant **30 mn**, à PH supérieur à **10** à l'inférieur à **6**.
- Le virus est également inactivé en 5 mn par l'hypochlorite de sodium à **0,2%** (ou eau de **Javel 10%**) ; l'éthanol à **70%** et au glutaraldéhyde) **0,2%**.
- A **20°C** à haute concentration il pourrait survivre pendant **15** jours et près de **11** jours à **37°C**.

#### **1.4-Physiopathologie :**

##### **1.4.1-Histoire naturelle :** (7)

L'évolution spontanée de l'infection VIH peut être divisée en quatre phases :

- la phase aiguë ou primo-infection, qui dure quelques semaines
- la phase chronique, qui dure plusieurs années, caractérisée par une latence clinique mais sans latence virologique
- la phase pausisymptomatique
- Et la phase finale symptomatique (phase SIDA), qui dure de quelques mois à quelques d'années.

Durant ces quatre phases, il n'y a jamais de latence virale ; le VIH se réplique activement à un niveau élevé durant la phase aiguë, à un niveau plus faible mais inconnu, principalement dans les organes lymphoïdes, durant la phase chronique suivie d'une recrudescence de la réplication durant la phase finale.

##### **1.4.2- 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<sup>+</sup> des lymphocytes T *helper* pour le VIH.

Bien qu'en faible quantité, le récepteur CD4<sup>+</sup> se trouve dans la surface membranaire de nombreuses autres cellules : monocytes/macrophages, les cellules dendritiques, cellules folliculaires ganglionnaires, cellules micro gliales du système nerveux central (SNC). (9) Le VIH peut cependant infecter des cellules ne possédant pas la molécule CD4<sup>+</sup> : astrocytes, cellules hématopoïétiques, myocytes, hépatocytes (31).

#### **1.4.3- 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.

Le virus n'est capable de se répliquer que dans une cellule vivante dont il détourne à son profit la machinerie des synthèses protéiques. (34)

Les principales étapes du cycle de réplication du VIH sont communes à tous les rétrovirus (11) :

La première étape du cycle de la réplication du VIH est la fixation, grâce à la gp120, de la particule virale sur le récepteur CD4<sup>+</sup> (33)

#### **Etape A : fixation**

Cette étape correspond à l'adsorption et à la pénétration du virus dans la cellule grâce d'une part aux glycoprotéines (gp120, gp41) présentes sur sa membrane et d'autre part grâce aux récepteurs CD4 et corécepteurs (CXCR4,

CCR5) de la cellule hôte. Cette étape constitue la cible des inhibiteurs de fusion (1)

**Etape B : transcription** (première étape de la synthèse de nouveaux virus).

Les informations génétiques du VIH étant sous forme d'ARN doivent subir une traduction en ADN pour intégrer le matériel génétique de la cellule.

C'est l'étape d'intervention des médicaments de la famille des INRT et des INNRT par inhibition de la transcriptase inverse. (1)

**Etape C : interaction.**

Comporte plusieurs phases : (13)

- la synthèse d'ADN proviral 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 proviral 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 : Synthèse**

Elle est la transcription du provirus 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 messenger 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 : maturation.

Une troisième enzyme, la protéase découpe les protéines virales ainsi synthétisées leur permettant de s'associer à l'ARN pour former de nouvelles particules virales.

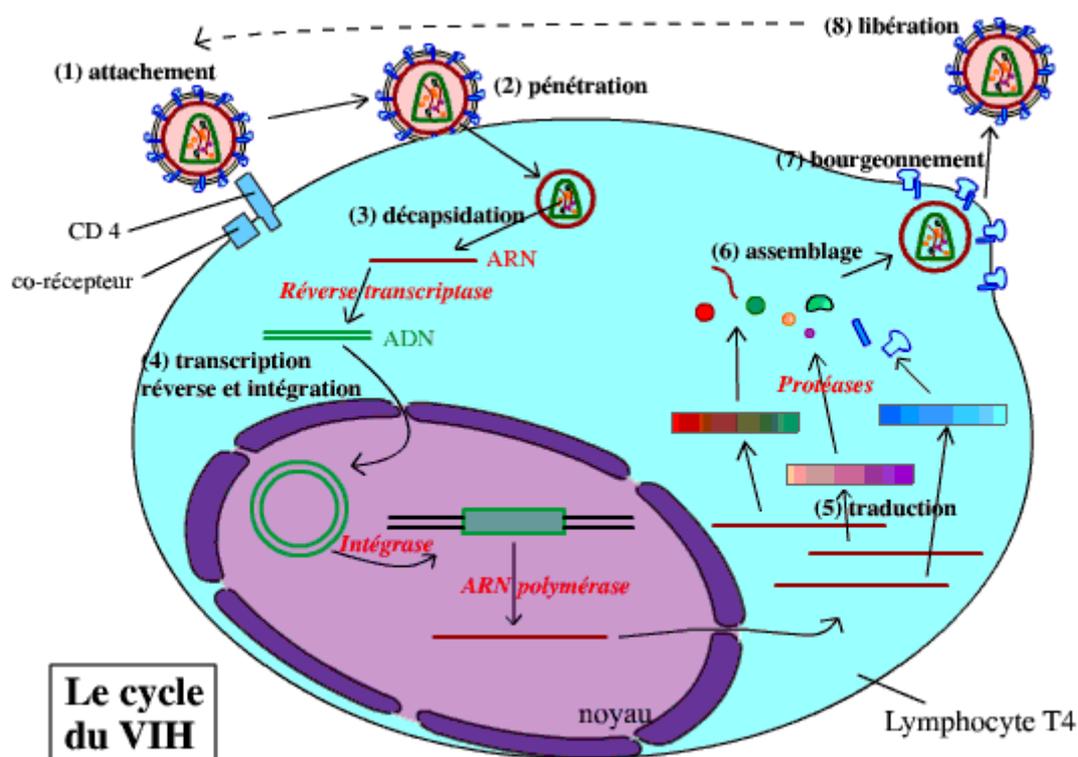
Cette enzyme est la cible de la famille des inhibiteurs de la protéases.

### Etape F : bourgeonnement.

Les polyprotéines 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, prêtes à infecter de nouvelles cellules. (14)

Chaque étape de la réplication constitue une cible potentielle pour une thérapeutique antirétrovirale(3)



**Figure 2 : (1)**

2- Les ARV :

2.1- Définition :

Les antirétroviraux constituent un groupe de médicaments anti-infectieux antiviraux actifs sur les virus du Syndrome de l'Immunodéficience Acquise (VIH1 et VIH2). Il s'agit de médicaments essentiellement virostatiques destinés à diminuer la réplication virale en agissant aux différents niveaux de ce cycle.

(14)

2.2- Historique :

La zidovudine, premier antirétroviral à avoir été mis sur le marché, est connue depuis 1964 (étudiée pour ses propriétés anticancéreuses). Son activité virale (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'anti rétrovirale fut disponible, les inhibiteurs de la protéase qui feront naître de nouveaux espoirs par la trithérapie. **(6)**

### **2.3-Classification :**

Les antirétroviraux actuels agissent au niveau des trois enzymes nécessaires à la réplication du VIH et à l'entrée du virus dans la cellule par:

- Inhibition de fusion entre le virus et la membrane cellulaire
- Inhibition de la transcriptase inverse : enzyme permettant la synthèse d'ADN complémentaire à partir de l'ARN viral.
- Inhibition de l'intégrase, enzyme nécessaire à l'intégration de l'ADN viral au sein de l'ADN chromosomique des cellules hôtes.
- Inhibition de la protéase, enzyme nécessaire au clivage des précurseurs polypeptidiques.
- Inhibition des corécepteurs CCR5 du VIH.

### **2.4- Pharmacologie des ARV :**

Au sein d'une même classe, les caractéristiques pharmacodynamiques (mécanisme d'action, sur la cible virale) et pharmacocinétiques (en particulier les voies d'élimination) sont souvent proches. Les caractéristiques pharmacocinétiques (c'est-à-dire absorption, distribution et élimination) conditionnent le niveau d'exposition dans l'organisme. La connaissance de ses propriétés permet d'optimiser le traitement au regard de la puissance virologique du composé et des interactions médicamenteuses entre antirétroviraux. La relation concentration/effet, démontrée pour certains de ces médicaments permet de proposer dans certaines circonstances une

individualisation de la posologie quotidienne avec l'aide ou suivi thérapeutique pharmacologique.

#### **2.4.1-Pharmacocinétique des ARV (14)**

- **Les inhibiteurs nucléosidiques (INTI) de la transcriptase inverse**

Ce sont des prodrogues d'analogues des substrats de l'enzyme. Seuls leurs dérivés triphosphorylés dans la cellule sont actifs. Le ténofovir est l'unique représentant des analogues nucléotidiques, il est diphosphorylé par la cellule. La biodisponibilité des INTI est en général bonne (excepté pour le ténofovir pour lequel les artifices chimiques et galéniques tendent à l'améliorer). Ils sont peu fixés aux protéines plasmatiques et éliminés dans les urines sous forme inchangée, sauf la zidovudine et l'abacavir qui sont en partie glucuronoconjugués et la didanosine éliminée pour partie en hypoxanthine. Tous les INTI sauf la zidovudine et la stavudine ont des caractéristiques leur permettant d'être administrés en une prise par jour.

- **Les inhibiteurs non nucléotidiques de la transcriptase inverse (INNTI)**

Ils sont des inhibiteurs allostériques qui ont pour principales caractéristiques d'avoir une longue demi-vie (>25h), d'être éliminés par le cytochrome P450 (CYP) hépatiques et de posséder des propriétés inductrices d'enzymes.

- **Les inhibiteurs de la protéase du virus**

Le ritonavir est un inhibiteur puissant du CYP3A. Administré à faible dose (100mg ou 200mg, une à deux fois par jour), ils augmentent de façon importante les concentrations plasmatiques des IP associés.

Les IP associés au ritonavir (IP/r) ont une demi-vie comprise entre 7 et 13h. Ils sont d'abord en partie métabolisés dans les hématocytes et en partie éliminés via les transporteurs d'efflux (ce qui explique une faible

biodisponibilité pour certains d'entre eux) ; ils sont ensuite métabolisés dans le foie par les cytochromes CYP3A (CYP3A4 et CYP3A5) pour lesquels ils ont une forte affinité, ce qui leur confère des propriétés inhibitrices. Certains IP en particulier le tipranavir, sont par ailleurs inducteurs des enzymes et/ou transporteurs. La prise des IP avec un repas augmente leurs concentrations et est donc recommandée.

L'oubli de prise est probablement plus délétère pour les schémas thérapeutiques en monoprise quotidienne par rapport à ceux en deux prises par jour, en particulier pour les IP/r dont la demi-vie est courte. Les données des essais récents font réserver la monoprise des IP/r (Lopinavir, darunavir, fosamprénavir,) aux patients naïfs de traitement antirétroviral. Les INNTI et les IP/r ont des caractéristiques pharmacocinétiques complexes, en particulier une non-linéarité concentration/dose qui explique que l'augmentation des concentrations ne soit pas proportionnelle à l'augmentation de la dose administrée. On estime que l'état d'équilibre est en général atteint au bout de 10 à 15 jours de traitement.

- **Les inhibiteurs d'entrée**

Les inhibiteurs d'entrée empêchent la pénétration du virus dans la cellule hôte. L'enfuvirtide est un inhibiteur de fusion, peptide de 36 acides aminés. Il est administré en voie sous-cutanée deux fois par jour, car il est dégradé par voie orale. Son métabolisme est indépendant du CYP3A.

Le maraviroc est un antagoniste du corécepteur CCR5 du virus. Avant toute prescription, il ya lieu de s'assurer que le tropisme viral est de type CCR5 exclusif, la molécule étant inefficace sur les souches de tropisme CXCR4 ou mixte. La demi-vie est d'environ 13h. Il est en partie métabolisé par le

CYP3A4. La dose quotidienne à administrer devra tenir compte des antirétroviraux associés et du degré d'insuffisance rénale.

- **Les inhibiteurs de l'intégrase**

Ils constituent une nouvelle classe d'antirétroviraux. Le raltégravir, seul représentant de cette classe à avoir une AMM en 2010, a une demi-vie d'environ 9h et est administré en deux prises par jour. Sa pharmacocinétique se caractérise par une importante variabilité de l'absorption intestinale et une élimination par glucuroconjugaison indépendante des CYP. L'élvitégravir est en cours d'essais clinique de phase III ; associé au ritonavir, sa demi-vie est d'environ 10h.

- **Les inhibiteurs du CCR5**

L'unique représentant à ce jour est le maraviroc. (Voir monographie)

#### **2.4.2-Rappel sur les interactions médicamenteuses : (14)**

Les interactions les plus fréquemment rencontrés concernent les INNTI et les IP, métabolisés par les cytochromes P450. Les IP du fait de leur association avec une dose faible de ritonavir (qui même à faible dose, est l'un des inhibiteurs les plus puissants du CYP3A) ont des propriétés inhibitrices importantes du fait de leur affinité pour les CYP3A.

La névirapine, l'efavirenz et l'étravirine sont des inducteurs enzymatiques. Certains IP sont également inducteurs de certaines enzymes du métabolisme et de transporteurs, rendant très complexe la prévention des interactions médicamenteuses chez les malades recevant une multithérapie. Rappelons que zidovudine, abacavir, didanosine, raltégravir, sont métabolisés par des enzymes n'appartenant pas à la classe des CYP mais qui sont sensibles aux inducteurs enzymatiques. Les interactions par inhibition sont plus rares.

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

**Inhibition des enzymes et transporteurs** : elle est le plus souvent due à une compétition de deux médicaments sur le site de fixation de l'enzyme qui les métabolise. Le médicament qui a la plus forte affinité diminue le métabolisme du médicament associé. La survenue de l'interaction est immédiate, dès que les deux médicaments sont associés. La conséquence sur la pharmacocinétique du médicament associé est une augmentation de ses concentrations plasmatiques. L'activité thérapeutique du médicament associé est augmentée, ainsi que le risque de survenue d'effets indésirables. Des nouveaux inhibiteurs puissants, qui à l'avenir pourraient remplacer le ritonavir dans certaines associations à dose fixe (telle elvitegravir+GS-9350 ou cobicistat + tenofovir+emtricitabine) sont à l'étude.

**Induction des enzymes et des transporteurs** : elle est due à une augmentation de synthèse des CYP (ou d'une façon plus générale de toute enzyme qui participe au métabolisme des médicaments, y compris les UGT). La capacité de synthèse de protéines est maximale en 6 à 10 jours. La conséquence sur la pharmacocinétique du médicament associé est une diminution de ses concentrations plasmatiques. L'activité d'un médicament associé à un ARV inducteur enzymatique est donc diminuée. Les ARV les plus inducteurs enzymatiques sont le tipranavir (inducteur puissant de la glycoprotéine), la Névirapine ; l'efavirenz et, à un moindre degré, le ritonavir, l'amprénavir et probablement le darunavir. La rifampicine est un des inducteurs les plus puissants de CYP et UGT, et donc contre-indiqué avec les IP/r : la rifabutine, comme d'autres médicaments (comme le phénobarbital, la carbamazépine, la

phénytoïne et le bosentan) est un inducteur enzymatique qu'il convient de d'associer avec prudence à certains ARV et sous couvert de suivi thérapeutique pharmacologique.

## **Interactions entre ARV**

### **Interaction entre INTI**

Les associations d'INTI non recommandées sont regroupées dans le tableau ci-après. Les interactions n'expliquent pas la moindre efficacité des trithérapies d'INTI par rapport aux trithérapies comportant deux classes d'ARV (2 INTI + 1 INNTI ou 2 INTI + 1IP/r). La seule interaction pharmacologique décrite à ce jour concerne l'association tenofovir + didanosine qui entraîne une augmentation des concentrations de DDI et une efficacité virologique non optimale. Cette association n'est donc pas recommandée. Une étude récente montre que l'association abacavir + tenofovir pouvait en favorisant l'augmentation des nucléotides endogènes avoir une efficacité moindre que l'abacavir seul (14).

**Tableaux I** : Association des INTI non recommandées

Associations		Commentaires
Tenofovir	+ didanosine	Interaction pharmacocinétique (AUG didanosine + 60%) et puissance virologique non optimale
	+ Abacavir	Augmentation des nucléotides endogènes et non additivité de l'efficacité

**Interactions ténofovir-IP :**

Il a été montré que le tenofovir diminue en moyenne les concentrations d'atazanavir de 25% ; l'association d'atazanavir non associé au ritonavir avec du tenofovir augmente sa concentration d'environ 30%, avec augmentation de risque de néphrotoxicité, ce qui renforce la nécessité d'une surveillance rénale étroite.

**Interaction INNTI-IP :**

\_ Les associations de deux IP ne sont plus recommandées, ce d'autant que l'utilisation de nouvelles classes d'ARV permet d'obtenir une efficacité supérieure à l'association de deux IP/r.

### Interaction avec les nouveaux médicaments :

#### -Raltégravir :

L'atazanavir augmente d'environ 50% les concentrations de raltégravir par inhibition de l'UGT1A1, cependant, il n'y a pas d'indication spécifiquement pharmacologique à une association de ces deux médicaments et cette association en bithérapie n'est pas à ce jour recommandée chez le patient naïf.

\_ Les ARV inducteurs diminuent, de façon le plus souvent modeste, les concentrations de raltégravir. Ces diminutions sont jugées sans conséquence clinique. Contrairement à ce que l'on pouvait attendre, l'étravirine ne diminue pas les concentrations de raltégravir ou de darunavir/r, comme démontré dans l'essai qui en outre montre que l'association raltégravir + étravirine + darunavir/r s'avère efficace et bien tolérée (17).

#### -Darunavir/r et étravirine

Malgré l'interaction pharmacocinétique ; l'efficacité de cette association a été validée dans les essais DUET1 et DUET2.

### Effet des IP sur les autres médicaments :

\_L'association d'IP avec des médicaments métabolisés par le CYP3A doit être prudente du fait de l'effet inhibiteur puissant du ritonavir ; l'association avec les médicaments à marge thérapeutique étroite doit être évitée :

Les IP sont contre-indiqués avec le cisapride, l'astémizole, le pimoside, compte tenu du risque de torsade de pointes, et avec tous les dérivés de l'ergot de seigle (risque d'ergotisme).

\_ La prise de sildénafil, vardénafil, tadanafil dans le cadre des troubles de l'érection en association avec un traitement ARV comprenant un IP/r doit être

très prudente ; en présence de ritonavir, la posologie de sildénafil à ne pas dépasser est de 25mg toutes les 48h.

\_ Le ritonavir augmente les concentrations de fluticasone (corticoïde inhalé) exposant le patient traité au long cours à la survenue d'un hypercorticisme. Il est recommandé de prescrire le budésonide ou la béclo méthasone avec lesquels les interactions sont moins importantes.

\_ Les IP sont contre-indiqués avec les statines métabolisés par le CYP3A (simvastatine, atorvastatine), compte tenu du risque augmenté de rhabdomyolyse. En revanche l'association est possible avec la pravastatine ou la fluvastatine. Des données récentes suggèrent que le lopinavir/r inhibe les transporteurs impliqués dans l'élimination de certaines statines non métabolisées telles que la rosuvastatine, puisqu'il en augmente les concentrations (14) ; la coadministration doit être commencée à la dose la plus faible de rosuvastatine.

Les associations d'IP avec certains antipaludéens, tels que la quinine et l'halofantrine, qui sont des substrats du CYP3A, sont à éviter. La prescription de quinine chez ces patients sera réalisée sous surveillance de l'ECG si elle ne peut être évitée. Bien que la méfloquine soit métabolisée par le CYP3A, il ne semble pas y avoir d'interaction cliniquement significative avec le ritonavir. Certains IP/r (en particulier lopinavir, atazanavir, darunavir et tipranavir) et l'efavirenz diminuent de plus de 50% les concentrations d'atovaquone associée ; ces associations ne sont pas recommandées dans le cadre de la prophylaxie antipaludéenne des voyageurs. La doxycycline sera une alternative en raison de sa demi-vie d'élimination plus courte et de son absence théorique d'interaction médicamenteuses.

\_Le suivi thérapeutique pharmacologique du tacrolimus ou de la ciclosporine sera renforcé chez les patients transplantés infectés par le VIH. Associé à un IP/r la posologie de tacrolimus peut être très faible (0,5mg une fois par semaine). L'effet inducteur de certains IP/r et des INNTI diminue les concentrations d'éthinylestradiol avec risque de diminution d'efficacité des pilules contraceptives faiblement dosées et des THS. En cas d'association, il est recommandé de prescrire des pilules de 50µg d'éthinylestradiol. L'etonogestrel (implanon<sup>R</sup>) est un progestatif contraceptif sous forme d'implant qui est métabolisé par le CYP3A et dont les contraceptions sont très probablement diminuées par l'efavirenz, expliquant les grossesses survenues chez certaines patientes. Cette association est donc contre-indiquée. Pour rappel, toute grossesse survenant chez les patientes traitées par ARV et sous contraception orale ou implant doit être déclarées au centre de pharmacovigilance. L'activité de la mifépristone, métabolisée par CYP3A, peut également être diminuée chez les patientes recevant les INTI inducteurs enzymatiques.

\_ Les concentrations de méthadone sont également diminuées par les INNTI avec risque de survenue d'un syndrome de sevrage. Des cas de modification de l'INR lors de l'association d'anticoagulants oraux avec les IP/r ont été rapportés ; un suivi renforcé de l'INR lors de la mise sous traitement ARV est conseillé.

\_L'absorption de l'atazanavir et de certains IP tels que l'indinavir, ou la fosamprénavir en présence d'antiacide est diminuées chez certains patients.

\_L'association d'atazanavir et d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) n'est pas recommandée ; d'une façon générale, la prise d'IP/r et d'anti H<sub>2</sub> ou de gel d'hydroxyde d'aluminium et de magnésium doit être décalée dans le temps. A l'inverse, les IPP augmentent les concentrations de raltégravir, ce qui pourrait

augmenter les effets indésirables, doivent donc être surveillés. Les patients doivent être informés de la nécessité de prendre un avis médical avant l'achat, en pharmacie, de médicaments antiacides en automédication.

\_ Effet de certains médicaments sur les ARV

\_ L'administration de rifampicine est contre-indiquée avec les IP. Les associations avec la rifabutine ou les antiépileptiques justifient un suivi thérapeutique pharmacologique. La rifampicine diminue de façon importante les concentrations de raltégravir (-40%) et de maraviroc (-70%). Un doublement de la dose de ces antirétroviraux est recommandé lors de l'association à la rifampicine, s'il n'existe pas d'alternative thérapeutique. L'efficacité et la tolérance de telles associations n'ont pas été évaluées.

**Tableau II :** Médicament et associations à ne pas utiliser pour un premier traitement ARV :

TDF+ABC+3TC	Défaut de puissance-risque élevé de sélection de virus résistants
TDF+ddt	Efficacité moindre, toxicité accrue, baisse des lymphocytesCD4
2INTI en bithérapie	Puissance insuffisante
1INNTI+1IP/r	Rapport bénéfice/risque non favorable
1IP/r	Puissance insuffisante
IP (±r)+1INTI	En cour d'évaluation

### **2-4-3- La monographie :**

Les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse :

\_ Les inhibiteurs nucléosidiques de la TI (INTI ou NRTI pour nucléoside reverse transcriptase inhibitor) sont des pros médicaments qui doivent être tri phosphorylés 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 clinique 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 poly viscérales par acidose lactique, parfois fatales. De rares cas de mitochondriopathies sévères ont été observés chez les enfants exposés aux ARV pendant la grossesse (3)

**Les différentes molécules :**

LA ZIDOVUDINE

LA DIDANOSINE

LA LAMIVUDINE

L'ABACAVIR

(ZIDOVUDINE 300MG+LAMIVUDINE 150MG) en une molécule fixe.

LA TENOFOVIR.

(ZIDOVUDINE 300MG+LAMIVUDINE 150MG+ABACAVIR 300MG) en une molécule fixe.

(TENOFVIR300MG+LAMIVUDINE 300MG) en une molécule fixe.

EMTRICITABINE.

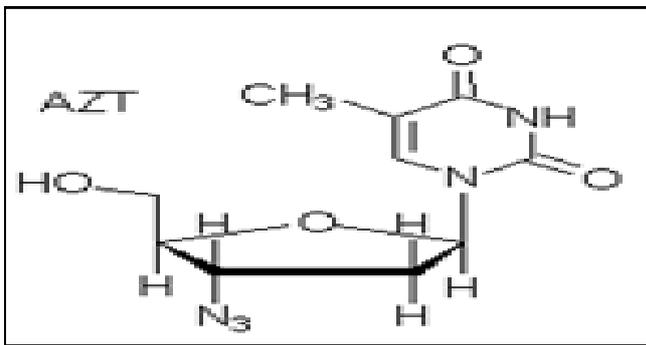
LA ZALCITABINE

(TENOFVIR 300mg +EMTRICITABINE200MG) en une molécule fixe.

Les 9 premiers sont disponibles au Mali.

**La Zidovudine (AZT, ZDV) : RETROVIR®**

**Structure moléculaire :**



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

\_ Mécanisme d'action : pro drogue nécessitant une activation avec transformation en dérivé triphosphorylé actif.

Blocage de l'étape de transcription par incorporation de l'analogue structural de nucléoside pyrimidique (thymidine) qui se substitue au nucléoside naturel et est incorporé dans l'ADN viral.

\_\_L'incorporation de ce faux nucléoside bloque ensuite toute nouvelle incorporation de nucléoside.

Présentation :

Gélule à 100mg, 250mg, boîte de 100

Comprimé à 300mg boîte de 60

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

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

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

Traitement préventif de la transmission materno-fœtale du VIH.

Posologie :

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

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

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

Au début du travail ,2mg/kg IVD embolus 30 minutes, puis 1mg/kg/h jusqu'au clampage du cordon ombilical

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

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

Pharmacocinétique :

- L'AZT est bien absorbée (60-70%) ;
- La fixation aux protéines plasmatiques est faible (34 à 38%) ;
- La demi-vie sérique est d'environ 1heure ;
- Le catabolisme est hépatique ;
- L'élimination est rénale (90% de la dose ingérée)

**Effets secondaires:**

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

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

Précautions d'emploi :

- Antécédents d'anémie ou de neutropénie d'où la nécessité d'adapter la posologie et de renforcer la surveillance.

-Insuffisance rénale sévère

-Insuffisance hépatique

-Allaitement déconseillé.

Interactions médicamenteuses :

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

La probénicide augmente la demi-vie de la Zidovudine.

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

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

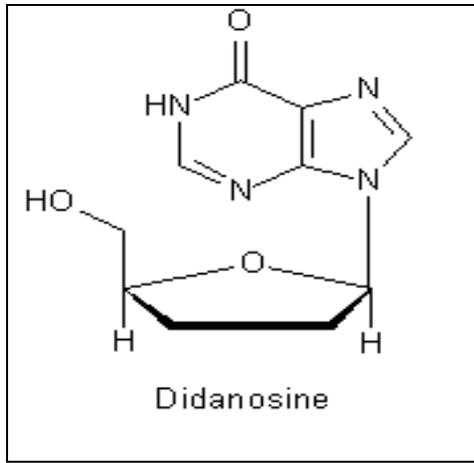
Contre indication :

- L'hypersensibilité

- Les troubles hématologiques sévères et l'hémogramme de contrôle (NFS) est alors recommandé.

La Didanosine : (DDI) ; VIDEX®.

Structure moléculaire :



\_\_C'est le deuxième produit antirétroviral commercialisé, c'est un didéoxynucléoside très proche de la didéoxycytosine (ddC).

**Mécanisme d'action** : Pro drogue nécessitant une activation avec transformation en dérivé triphosphorylé actif.

Blocage de l'étape de transcription par incorporation de l'analogue structural du nucléoside purique (inosine) qui se substitue au nucléoside naturel et est incorporé dans l'ADN viral.

\_L'incorporation de ce faux nucléoside bloque ensuite toute nouvelle incorporation de nucléoside.

\***Indication** : adultes et enfants malades du VIH/SIDA.

\***Présentation** :

Comprimés dispersibles à 25mg, 50,100mg, 150mg, 200mg boîte de 60 cp.

Poudre pour suspension buvable 2 et 4 g

Gélule dosée à 250,400mg boîte de 30 gélules

\***Posologie**:

Adulte :

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

Enfant :

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

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

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

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

\*Pharmacocinétique : La biodisponibilité est variable, de l'ordre de 40%.

La demi-vie plasmatique est courte (1/2 heure), mais la demi-vie intracellulaire du métabolite actif est prolongée (8 à 40 heures).

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

L'excrétion est rénale.

\*Effets secondaires :

-Effets secondaires cliniques possibles:

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

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

\_Autres effets secondaires : vomissements, nausées, diarrhées, diabète, ballonnements, fatigue, maux de tête, réactions allergiques.

-Effets secondaires biologiques possibles :

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

\*Précaution d'emploi :

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

\*Interactions médicamenteuses :

\_L'association avec la rifampicine entraîne un risque cardiaque grave. Le ganciclovir potentialise le risque d'anémie.

\_L'association didanosine et stavudine accentue les effets de neuropathie périphérique.

\*Contre indication :

-Hypersensibilité

-Pancréatite

\*Recommandation :

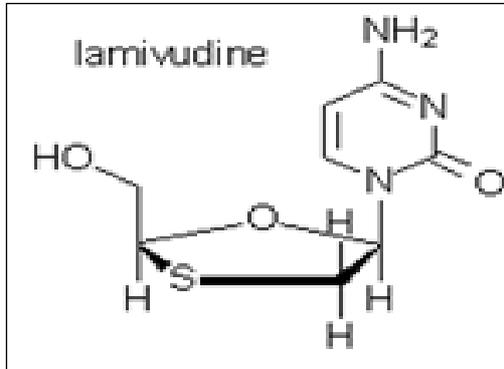
Prise de deux comprimés ensemble, croqués ou dissous (dans plus de 30 ml d'eau) et à jeun, une heure avant un repas ou deux heures après.

Ne pas mélanger à des jus de fruits, ni à l'eau gazeuse, ni à tout autre liquide acide.

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

## La Lamivudine (3TC) : LAMIVIR®

### Structure moléculaire :



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

Mécanisme d'action : pro drogue nécessitant une activation avec transformation en dérivé triphosphorylé actif.

Blocage de l'étape de transcription par incorporation de l'analogue structural du nucléoside pyrimidique (cytidine) qui se substitue au nucléoside naturel et est incorporé dans l'ADN viral.

\_L'incorporation de ce faux nucléoside bloque ensuite toute nouvelle incorporation de nucléoside.

### \*Présentation :

Comprimé à 150mg boîte de 60.

Comprimé dosé à 300mg boîte de 30.

Solution buvable à 10mg/ml flacon de 240 ml

### \*Posologie :

\_Chez l'adulte et l'enfant de plus de 30kg : un comprimé de 150mg deux fois/jour (toutes les 12 heures)

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

\*Administration :

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

\*Pharmacocinétique :

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

Son élimination se fait sous forme inchangée par voie rénale.

\*Effets secondaires :

Effets secondaires cliniques :

La Lamivudine a une excellente tolérance clinique.

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

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

\*Précaution d'emploi :

Insuffisance hépatique, insuffisance rénale, antécédente de neuropathie périphérique.

\*Interactions médicamenteuses :

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

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

Une interaction avec la triméthoprine, 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, ganciclovir en injection ou de foscarnet injectable.

**\*Contre- indications :**

-Hypersensibilité

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

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

**Zidovudine (ZDV) 300mg +Lamivudine (3TC) 150mg :DUOVIR<sup>R</sup>**

**Structure moléculaire: déjà vu plus haut.**

**\*Présentation :**

Comprimé (lamivudine150mg + Zidovudine300mg) en association fixe boîte de 60 comprimés.

**\*Posologie :**

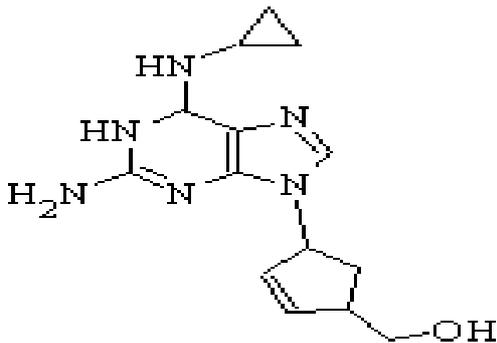
Elle est de 1 comprimé toutes les 12 heures par voie orale.

\*Pharmacocinétique :

Les caractéristiques pharmacocinétiques sont celles de l'AZT et de la 3TC.

**Abacavir (ABC) ziagen®(11)**

**Structure moléculaire :**



Analogue nucléosidique de la guanine mise sur le marché en 1999.

Action thérapeutique :

- Antirétroviral, inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse du VIH1 et du VIH2.

Indications:

Infection par VIH1 ou le VIH2 en association avec d'autres antirétroviraux.

Présentations :

- Comprimé à 300 mg
- Solution buvable à 100 mg/5ml, avec pipette doseuse graduée

Posologie :

- Enfant de 3 mois à 12 ans
- Comprimé: 16 mg/Kg/jour à diviser en 2 prises sans dépasser 600mg/jour.

- Solution buvable: 0,8ml/kg/jour à diviser en 2 prisés, sans dépasser 600 mg/jour.

**Adulte:**

Comprimés : 600 mg/jour à diviser en 2 prises.

Solution buvable : 30 ml/jour à diviser en 2 prises.

Poids	Solution buvable à 20 mg/ml	Comprimé à 300 mg
5 à 6 kg	2,5 ml x 2	-
7 à 9 kg	3 ml x 2	-
10 à 14 kg	5 ml x 2	-
15 à 19 kg	7 ml x 2	½ Comprimé x2
20 à 24 kg	9 ml x 2	½ Comprimé x 2
25 à 29 kg	11 ml x 2	1 comprimé matin - ½ cp soir
30 à 39 kg	13 ml x2	1 cp x 2
Au de las de 40 kg	15 ml x2	1 cp x 2

**Pharmacocinétique :**

- L'absorption digestive est bonne (83%), peu influencée par l'alimentation.
- La demi-vie intracellulaire est de 3 heures 20mn. Le métabolisme implique deux voies enzymatiques (glycuronidation et carboxylation) indépendantes du cytochrome P. 450.

- L'élimination est urinaire à 83% (dont 66% de métabolites).
- L'activité intrinsèque de l'Abacavir, telle que rapportée dans les premiers essais de monothérapie, était supérieure en terme de réduction de la charge virale plasmatique à celle obtenue avec les analogues nucléosidiques précédents (réduction de l'ordre de 1,5 log).

Contre – Indications – Effets indésirables – Précaution :

- Ne pas administrer en cas d'antécédents d'insuffisance hépatique sévère ou d'intolérance à l'Abacavir ayant conduit à un arrêt définitif du traitement.
- Peut provoquer :
  - ✓ Réactions d'hypersensibilité : éruptions cutanées, troubles digestifs (nausées, vomissement, diarrhées, douleurs abdominales), toux, dyspnée malaise, céphalées, léthargie, œdème, lymphadenopathie, hypotension artérielle, myalgies, insuffisance rénale.
  - ✓ Atteintes hépatiques et acidose lactique.

\_\_ Dans tous ces cas, arrêté immédiatement et définitivement l'Abacavir.

Grossesse : à éviter ; Allaitement : déconseillé.

\_\_ Il existe une association à dose fixe d'Abacavir + Zidovudine + Lamivudine donnant un effet synergique-(Trizivir\*).

**Association AZT (300mg) +3TC (150mg) +ABC (300mg) : (TRIZIVIR\***

Posologie : 1cp toutes les 12 heures.

Indication et contre indication : Celles des molécules composantes.

**Analogues nucléotidiques de la transcriptase inverse :**

Mécanisme d'action : En se liant à la transcriptase inverse, ils entrent en compétition avec les nucléotides naturels conduisant à l'interruption de l'élongation de la chaîne d'ADN pro viral ; l'ADN qui en résulte est incomplet et ne peut créer de nouveau virus.

Le Tenofovir : **Viread®**

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

Présentation : Comprimé de 300 mg.

Indication : alternative en cas d'effets secondaires à la zidovudine.

Posologie : Doit être adapté selon le niveau de clairance rénale.

Effets secondaires :

- Hypophosphatémie modérée et fluctuante ;
- Exceptionnellement un syndrome de FANCONI.

**Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) :**

**-Mécanisme d'action :**

**Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse :**

\_\_De structure chimique différente des analogues nucléosidiques, ces composés sont des inhibiteurs puissants et très sélectifs de la transcription du VIH1. Ils sont inactifs sur le VIH2.

\_\_A la différence des analogues nucléosidiques, les INNTI inhibent la reverse transcriptase de façon non compétitive, en se fixant directement sur le site catalytique de l'enzyme.

\_\_Pour être actifs, ils ne nécessitent pas de modification chimique, en particulier pas de phosphorylation préalable.

Ces produits peuvent présenter une activité anti-rétrovirale importante mais ils se caractérisent tous par l'émergence rapide de résistance en situation d'échec virologique.

**Les différentes molécules :**

-NEVIRAPINE

-EFAVIRENZ

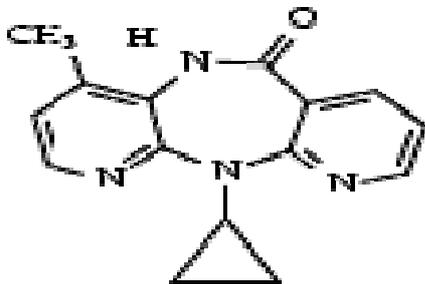
-DELAVIRDINE

-ETRAVIRINE

Les deux premières sont utilisées au Mali.

**La Névirapine (NVP) :** Viramune®

Structure moléculaire :



**Névirapine**

**La Névirapine est de la classe des dipyridodiazépinones :**

**\*Présentation :**

Comprimé dosé à 200mg, boîte de 60 gélules

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

**\*Posologie :**

**Doses usuelles :**

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

Chez l'enfant :

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

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

Doses prophylactiques dans la PTME :

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

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

\*Administration :

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

\*Pharmacocinétique :

La Névirapine a une bonne pénétration dans le système nerveux..

L'absorption digestive est bonne (80%).

L'élimination est rénale.

Le métabolisme est hépatique. Très bon passage placentaire.

**\*Effets secondaires :**

.Effets secondaires cliniques :

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

.Effets secondaires biologiques :

Ce sont : Leucopénie, cytolysé hépatique, augmentation de gamma GT.

**\*Précaution d'emploi :**

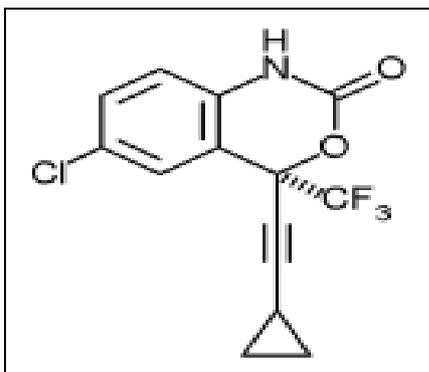
\_La Névirapine étant un inducteur de cytochrome CYP450, la contraception doit être mécanique (préservatif) car il diminue la concentration plasmatique des contraceptifs utilisés par voie orale. Une précaution d'emploi s'impose en cas de prise de certains médicaments antituberculeux, de la rifampicine et du kétoconazole.

**\*Contre indication :**

- Allergie connue à l'un des constituants,
- insuffisance rénale ou hépatique,

**L'Efavirenz (EFV) Sustiva®**

**Structure moléculaire:**



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

\*Présentation :

Gélule dosée à 50 mg boîte de 30 gélules

Gélule dosée à 100mg, boîte de 30 gélules

Gélule dosée à 200 mg, boîte de 90 gélules

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

\*Indication : infection à VIH1 chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant de 3 à 17 ans (si le poids est supérieur à 13kg).

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

Chez l'enfant : 13 à 15kg, 200mg/jour

15 à 20 kg, 250 mg/jour

20 à 25 kg, 300mg /jour

25 à 32,5kg, 350 mg/jour

32,5 à 40kg, 400 mg/jour

>40 kg, 600mg/jour

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

\*Pharmacocinétique

-biodisponibilité supérieure à 90%.

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

-son catabolisme est hépatique par cytochrome P450.

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

**Effets secondaires :**

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

Biologiques : élévation des aminotransférases, élévation du cholestérol total.

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

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

**Contre indication :**

- la grossesse surtout la phase embryonnaire
- l'allergie connue à l'un des composants
- l'insuffisance hépatique et rénale
- l'allaitement maternel

**Les inhibiteurs de la protéase :**

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

**Mécanisme d'action des IP :**

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

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

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

### **Les différentes molécules :**

\*INDINAVIR

\*RITONAVIR

\*DARUNAVIR

\*LOPINAVIR

\*(Lopinavir+Ritonavir) en une molécule fixe.

\*ATAZANAVIR

\*AMPRENAVIR

\*SAQUINAVIR

\*FOSAMPRENAVIR

Les 5 premiers sont utilisés au Mali.

**L'indinavir :** Crixivan®

Structure moléculaire :



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

Biologiques : hyper bilirubinémie non conjuguée, une augmentation des amino transférases, une anémie hémolytique, diabète, augmentation des triglycérides et du cholestérol.

**Contre- indication :**

-insuffisance rénale

-insuffisance hépatique.

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

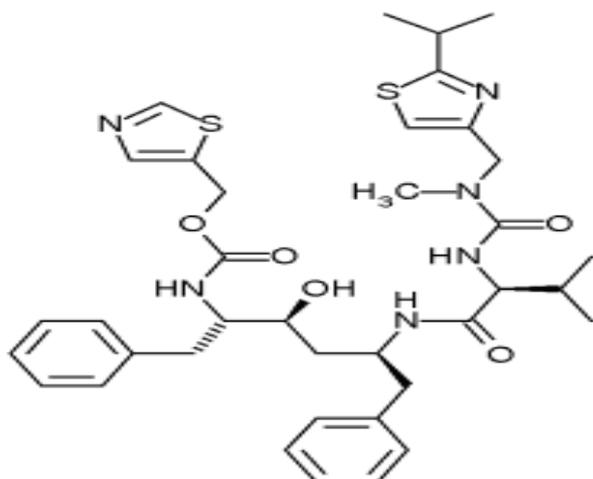
**Précautions d'emploi :**

\_L'Indinavir doit être pris à distance des pansements intestinaux pour éviter le risque de malabsorption ;

\_En prévention des lithiases urinaires, il est recommandé de boire suffisamment d'eau.

**Le ritonavir : Norvir®**

Structure moléculaire :

**Présentation :**

Gélule dosée à 100mg boîte de 84 gélules

Solution buvable dosée à 600mg /5ml

**Indication :**

Infection à VIH de l'adulte et de l'enfant de plus de 2 ans.

Posologie recommandée : dose croissante les 14 premiers jours

Gélules	Solutions
Adulte : J1 et J2, 300mg x 2/jour	J1 à j2 3.75ml x 2/jour
J3 à j6, 400mg x 2/jour	J3 à j6 5ml x 2/jour
J7 à j14, 500mg x 2/jour	J7 à j14 6.25ml x 2/jour
Puis, 600mg x 2/jour	puis ; 7.5ml x 2/jour

Enfant: 250 mg/m<sup>2</sup> 2 fois/jour et augmenter de 50mg tous les 2 à 3jours jusqu'à 700 mg/m<sup>2</sup>/jour en 2 prises toutes les 12 heures.

Le Ritonavir peut être associé à un autre inhibiteur de protéase, ce qui permet une action aussi efficace et une diminution du nombre de prises et de comprimés.

Exemple avec l'Indinavir : 800mg/jour en 2 prises d'Indinavir et ritonavir 200mg/jour en 2 prises.

Modalités de prise : administration par voie orale au cours d'un repas.

### **Pharmacocinétique :**

- le Ritonavir est lié aux protéines plasmatiques pour 98% à 99% ;
- sa demi-vie plasmatique est évaluée entre 3 et 5 heures ;
- son catabolisme est hépatique ;
- son élimination est rénale

### **Effets secondaires :**

Cliniques : troubles gastro intestinaux de type : nausées (45%), diarrhées (45%), vomissements (20%), douleurs abdominales (10%), troubles neurologiques à type de paresthésies péri-buccales, neuropathie périphérique.

Biologiques : augmentation des aminotransférases, des gammas GT, des triglycérides et du cholestérol.

Précaution d'emploi : risque de saignement chez les patients hémophiles.

Interactions médicamenteuses : la Rifampicine et la rifabutine diminuent les concentrations plasmatiques du Ritonavir

### **Contre indication :**

- allergie connue à l'un des constituants ;
- insuffisance hépatique sévère.

**Association (Lopinavir +Ritonavir) KALETRA® en une molécule fixe.**

**Présentations :**

- ✓ Capsule molle à 133,3 mg de Lopinavir + 33,3 mg de ritonavir.
- ✓ Solution buvable à 400 mg de Lopinavir + 100 mg de ritonavir/5 ml ; contenant 42% d'éthanol.

**Posologie :**

- Enfant de 10 à 15 Kg : 24 mg/kg de LPV + 6 mg de RTV/Jour à diviser en 2 prises
- Enfant de 15 à 40 Kg : 20mg/kg de LPV + 5 mg/kg de RTV/jour en 2 prises.
- Adulte : 800 mg/ jour de LPV+ 200 mg de ritonavir à diviser en 2 prises.

**Contre – Indications – Effets Indésirables – Précaution :**

- + Insuffisance hépatique sévère chez l'enfant de moins de 2 ans
- + Insuffisance rénale (Solution buvable contre indiquée)
- Troubles digestifs, éruption cutanée, prurit.
- Troubles hépatiques (augmentation des transaminases), troubles pancréatiques, troubles du métabolisme des lipides.
  - ✓ Le LPV/r réduit l'efficacité des oestroprogestatifs oraux : proposer une alternative ou s'assurer que le dosage en éthinylestrodiol est supérieur à 20 mg par comprimé.
  - ✓ En cas d'association avec la didanosine, administrer **LPV/r** deux heures avant ou une heure après la didanosine.
  - ✓ Ne pas associer avec la rifampicine (diminution de l'efficacité du **LPV**)

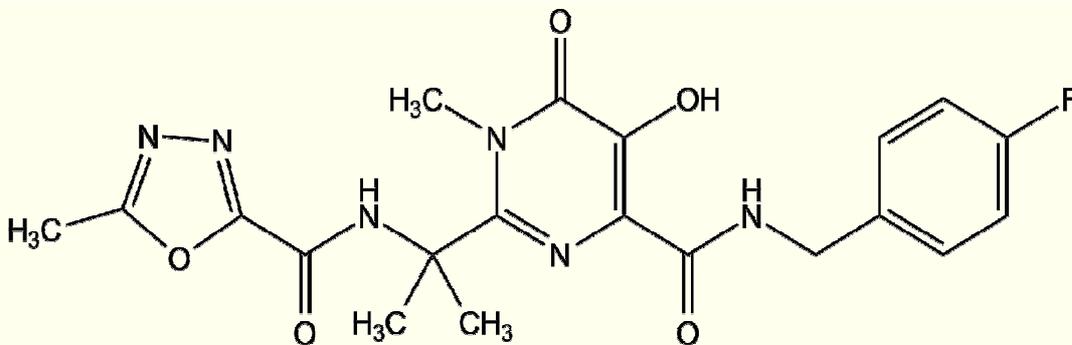
- ✓ Administrer avec prudence chez les hémophiles.

Modalité de prise : Prendre au cours des repas.

### Inhibiteurs 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 (utilisation récente en Europe sous la marque Isentress® mais également connu sous le nom de code MK-0518) et de l'Elvitégravir (noms de code : GS 9137 ou bien JTK-303). Ces molécules bloquent l'intégration de l'ADN pro viral 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 toute fois 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 pro viral, et donc à proximité de l'ADN des cellules concernées, ce qui pourrait représenter un danger dont on ne sait encore rien.

inhibiteurs de fusion et d'entrée :

Ces molécules visent à bloquer une nouvelle étape du cycle viral en empêchant la pénétration du virus dans la cellule.

- 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-NH<sub>2</sub>

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,

A utiliser en association à 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 antérieur 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%. Pas d'interaction avec le cytochrome P450. Liaison aux protéines plasmatiques (albumine et alpha1glucoprotéine acide) : 97 à 99 %, non modifiée par Saquinavir, Nelfinavir, efavirenz, névirapine. Liaison à des cellules circulantes : 49 à 90%.

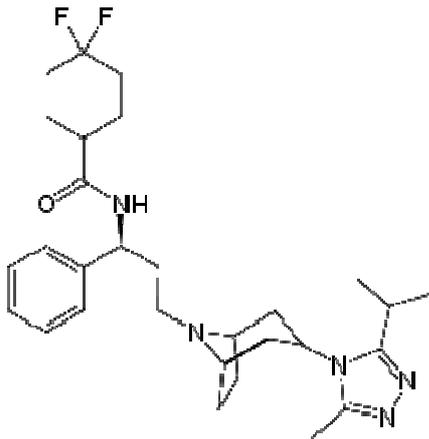
**Effets Indésirables** : réaction (papule érythémateuse) au site d'injection (de 55% à 100% selon les études). Changer de site à chaque injection ; un massage doux du site après injection est souvent pratiqué ; aucune pommade n'est validée à ce jour pour réduire les réactions. Une fréquence accrue d'infection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

o **Les inhibiteurs du récepteur CCR5**

**Le maraviroc** : CELSENTRI® (19)

**Structure**



**Présentation**

Comprimé pelliculé dosé à 300 mg, boîte de 60 comprimés

**Indications :**

Le maraviroc en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, est indiqué dans le traitement de l'infection par le VIH-1 à tropisme détecté uniquement CCR5 chez l'adulte prétraité par des antirétroviraux.

Cette indication est basée sur les données de tolérance et d'efficacité de deux essais en double aveugle contrôlés contre placebo chez des patients prétraités par des antirétroviraux.

**Posologie :**

Adultes : la dose recommandée de CELSENTRI est de 150 mg, 300 mg ou 600 mg deux fois par jour en fonction des interactions avec les traitements antirétroviraux et les autres médicaments co-administrés. CELSENTRI peut être pris avec ou sans nourriture.

Enfants : l'utilisation de CELSENTRI n'est pas recommandée chez l'enfant en raison de l'absence de données de tolérance et d'efficacité.

Mécanisme d'action: Le maraviroc appartient à la classe thérapeutique des antagonistes du récepteur CCR5. Le maraviroc se lie de façon sélective au récepteur aux chimiokines humain CCR5, empêchant ainsi le VIH-1 à tropisme CCR5 de pénétrer dans les cellules.

L'Amdoxovir est un analogue nucléosidique de la guanine active sur les souches résistantes à l'AZT, au 3TC et qui est en développement. (19)

### **3-Traitement par les ARV :**

#### **3.1-Principes du traitement antirétroviral**

##### **3.1.1-Objectif**

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

##### **3.1.2-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 multithérapie associant généralement deux inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI) à un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) ou un inhibiteur de protéase (IP) ou un inhibiteur d'intégrase
- 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 ou bénéficier d'une autorisation spéciale et seront nécessairement pré-qualifiées par l'OMS.

#### **3.2-Protocoles thérapeutiques antirétroviraux chez l'adulte et l'adolescent**

##### **3.2.1-Indications du traitement**

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

##### **3.2.1.1-Si la numération des lymphocytes T CD4<sup>+</sup> est disponible**

On se basera sur la clinique et/ou le comptage des lymphocytes T CD4<sup>+</sup>

**Stade III ou IV OMS, quelque soit le taux de lymphocytes T CD4<sup>+</sup>**

**Stade I ou II OMS avec un taux de lymphocytes T CD4<sup>+</sup> ≤ 350 /mm<sup>3</sup>**

\_\_ Pour les patients stade I ou II OMS ayant un taux de lymphocytes T CD4<sup>+</sup> supérieur à 350 et inférieur à 500/mm<sup>3</sup>, le traitement sera discuté en fonction de :

- l'évolution clinique
- l'existence de co-morbidité : Hépatite B, Hépatite C, néphropathie ou autre atteinte d'organe liée au VIH
- la charge virale quand elle est disponible (charge virale supérieure à 100000 copies/ml à deux contrôles)
- la motivation du patient.
- le taux de lymphocytes T CD4<sup>+</sup> < 15% des lymphocytes totaux

Pour les patients asymptomatiques avec des lymphocytes T CD4<sup>+</sup> supérieur à 350 et inférieur à 500/mm<sup>3</sup> et une charge virale <100.000copies/ml, le traitement n'est pas recommandé et l'on procédera à une surveillance des lymphocytes T CD4<sup>+</sup> tous les 3 à 6 mois.

\_\_ Pour les patients asymptomatiques avec des taux de lymphocytes T CD4<sup>+</sup> ≥ 500/mm<sup>3</sup> quelle que soit la charge virale, le traitement n'est pas recommandé et l'on procédera à une surveillance clinique et/ou biologique (Lymphocytes T CD4<sup>+</sup>) tous les 3 à 6 mois selon les cas.

### **3.2.1.2-Si la numération des lymphocytes TCD4<sup>+</sup> n'est pas disponible**

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

**Stade IV et III de l'OMS quel que soit le taux des lymphocytes totaux**

**Stade I et II OMS avec un taux des lymphocytes totaux < 2100/mm<sup>3</sup>**

### **3.2.2- Schémas thérapeutiques**

\_ Est considéré comme schéma de première ligne tout schéma de première intention prescrit chez un sujet naïf (exception faite de la PTME) de tout traitement antirétroviral. Toute substitution en cas d'intolérance par exemple est aussi considérée comme un schéma alternatif de première ligne.

*Est considéré comme schéma de deuxième ligne tout schéma prescrit après échec thérapeutique de 1<sup>ère</sup> ligne.*

### **3.2.2.1-Schémas de première ligne pour le VIH 1**

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

\_\_ Les régimes préférentiels en première intention sont les suivants :

<p><b>Zidovudine (ZDV, AZT) + Lamivudine (3TC) + Névirapine (NVP)</b> <b>Zidovudine (ZDV, AZT) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV)</b> <b>Ténofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) ou Emtricitabine (FTC) + Efavirenz (EFV)</b> <b>Ténofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) ou Emtricitabine (FTC) + Névirapine (NVP)</b></p>
--

Le régime alternatif suivant est possible :

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

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

<b>ARV 1ère ligne</b>	<b>TOXICITE LA PLUS FREQUENTE</b>	<b>CHANGEMENT</b>
<b>ABC</b>	Réaction d'hypersensibilité	<b>AZT ou TDF</b>
<b>AZT</b>	Anémie sévère ou neutropénie < 500/mm <sup>3</sup>	<b>TDF ou ABC</b>
	Intolérance gastro-intestinale sévère	<b>ABC</b>
	Acidose lactique	<b>TDF ou ABC</b>
<b>TDF</b>	Toxicité rénale	<b>AZT ou ABC</b>
<b>EFV</b>	Toxicité du système nerveux central persistante et sévère	<b>NVP ou TDF ou ABC</b>
	Tératogénicité (femme au 1er trimestre de grossesse ou en âge de procréer sans contraception adéquate)	<b>NVP ou ABC</b>
<b>NVP</b>	Hépatite	<b>EFV ou TDF ou ABC</b>
	Réaction d'hypersensibilité	<b>TDF ou ABC</b>
	Rash sévère ou mettant la vie en danger (syndrome de Stevens-Johnson et Lyell)	

**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
- En cas d'arrêt de la névirapine pour une durée excédant 7 jours, sa réintroduction doit toujours se faire à dose progressive
- Si un traitement contenant un INNTI (longue demi-vie) doit être arrêté, les deux INTI doivent être poursuivis pendant 15 jours.
- En cas de toxicité hépatique ou dermatologique imputable à la Névirapine, cette molécule est remplacée par l'éfavirenz (surveillance régulière)
- En cas de troubles neuropsychiatriques graves (hallucination et psychose) imputables à l'éfavirenz cette molécule est remplacée par la Névirapine.
- En cas d'anémie imputable à la zidovudine, cette molécule est remplacée par le Ténofovir (TDF) ou Abacavir (ABC) en tenant compte de leur compatibilité
- En cas d'association Abacavir + Névirapine/Efavirenz il faut une surveillance clinique accrue.
- En cas d'anémie et/ou de neuropathies utiliser un schéma à base de d'abacavir et ténofovir ou d'abacavir et Lamivudine.
- Ne pas utiliser le ténofovir (TDF) en cas d'insuffisance rénale (IR)
- Il faut proscrire les associations suivantes :

- Ténofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) + Abacavir (ABC), TDF+3TC+ddi, TDF+ddi+INNTI en raison de la fréquence élevée des échecs virologiques précoces et de la toxicité pancréatique.
- Ténofovir (TDF) + Didanosine (DDI) en raison de sa moindre efficacité, de ses interactions, toxicité augmentée du DDI et baisse des lymphocytes T CD4.
- Abacavir (ABC) + Didanosine (DDI) en raison des risques d'accidents cardiovasculaires (infarctus du myocarde).

**3.2.2.2-Cas particuliers**

**3.2.2.2.1-.Traitements 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 hépatotoxicité additive à celle des antituberculeux. L'EFV sera préféré parmi les INNTI.

**Zidovudine (AZT) + Lamivudine (3TC) ou Emtricitabine (FTC) + Efavirenz (EFV)  
Ténofovir (TDF) + Emtricitabine (FTC) ou Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV)**

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

- Traiter tous les patients infectés par le VIH présentant une TBC active quel que soit le niveau de CD4<sup>+</sup>.
- Commencer d'abord par le traitement antituberculeux, puis le TARV dès que possible (7 à 10 jours).

En cas de découverte de la tuberculose sous traitement ARV, adapter le traitement ci-dessous :

- Si deux INTI + EFV ne pas changer le schéma en cours
- Si deux INTI+ NVP substituer la NVP par EFV ou 3 INTI ou continuer deux INTI + NVP en renforçant le contrôle des transaminases : J5, J15, M1, M2 et M3.

\_ En cas de tuberculose chez un patient VIH2:

Utiliser une ligne composée de :

- 2 INTI + 1 IP boosté (cf schéma VIH2)
- ou une ligne temporaire composée de :  
INTI : AZT+3TC+ABC

### **3.2.2.2-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)**

Le choix thérapeutique doit exclure les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse qui ne sont pas efficaces sur le VIH2 ou sur le VIH1 de groupe O.

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

\_ Le traitement préférentiel de première ligne est le suivant:

**Zidovudine (AZT) + Lamivudine (3TC) + Lopinavir / Ritonavir (LPV/r)**

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

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

### ***3.2.2.2.3-Cas des patients ayant déjà reçu un traitement antirétroviral***

#### ***3.2.2.2.3.1-Patients ayant interrompu leur traitement antirétroviral de 1<sup>ère</sup> ligne***

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

\_ Un bilan approfondi (histoire thérapeutique, clinique, TCD4<sup>+</sup>, charge virale) selon les résultats d'examens biologiques disponibles et/ou la durée de l'interruption du TARV (>3mois) 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 initialement reçu pourra être reconduit.

\_\_S'il y a suspicion de résistance, il faut le considérer comme en échec thérapeutique et proposer un schéma de 2<sup>ème</sup> ligne.

#### ***3.2.2.2.3.2-Patients ayant interrompu leur traitement antirétroviral de 2<sup>ème</sup> ligne (Cf échec 2<sup>ème</sup> ligne)***

#### ***3.2.2.2.3.3-Patients déjà sous traitement avec d'autres régimes ARV***

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

\_\_\_ Cependant, tous les patients qui étaient au préalable sous un schéma de trithérapie contenant de l'indinavir seul, doivent bénéficier de l'indinavir associé au ritonavir.

#### **3.2.2.2.4-En cas d'hépatites virales**

##### **3.2.2.2.4.1.-En cas d'hépatite virale B**

Traiter tous les patients co-infectés VIH/VHB quel que soit le niveau des lymphocytes TCD4<sup>+</sup>. Commencer par une combinaison contenant du TDF et 3TC ou FTC.

On privilégiera également l'efavirenz à la névirapine pour le VIH 1 et un IP boosté pour le VIH 2.

##### **3.2.2.2.4.2-En cas d'hépatite virale C**

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

#### **3.2.2.2-Traitement de 2ème ligne**

Il est indiqué chez un patient en échec thérapeutique documenté.

\_\_\_ Chez un patient en échec thérapeutique du fait d'une inobservance caractérisée, il faudra reprendre l'éducation thérapeutique du patient et renforcer l'observance avant d'envisager tout changement de ligne thérapeutique.

##### **3.2.2.2.1-Définition de l'échec thérapeutique**

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

###### **3.2.2.2.1.1-Echec clinique**

- Détérioration clinique avec apparition de nouvelles maladies opportunistes ou récurrence de maladies opportunistes autres que la tuberculose.
- Survenue ou récurrence d'une affection du stade OMS III ou IV

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

### **3.2.2.2.1.2-Echec immunologique**

- Si le taux de lymphocytes TCD4<sup>+</sup> reste < 100 / mm<sup>3</sup> à M12
- Retour du nombre de lymphocytes TCD4<sup>+</sup> au niveau ou sous le niveau pré thérapeutique, en l'absence de la survenue d'une infection concomitante pouvant expliquer cette baisse
- Baisse de plus de 50% du nombre de lymphocytes TCD4<sup>+</sup> par rapport au pic atteint sous traitement en l'absence de survenue d'une infection concomitante pouvant expliquer cette baisse.

#### **Remarque :**

- Si le patient est asymptomatique et que l'échec n'est évoqué que sur des critères immunologiques, une confirmation par un deuxième dosage des lymphocytes TCD4<sup>+</sup> est immédiatement indiquée.
- Si le taux de lymphocytes TCD4<sup>+</sup> reste bas après deux dosages consécutifs, il faut considérer qu'il s'agit d'un échec immunologique.

### **3.2.2.2.1.3-Echec virologique**

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

\_\_ Un échec thérapeutique sera documenté par deux mesures de la charge virale à un mois d'intervalle, mais la constatation d'un échec clinique et immunologique permettra d'affirmer l'échec de la première ligne de traitement.

### 3.2.2.2.2-Schémas

#### 3.2.2.2.2.1- Echec de 1<sup>ère</sup> ligne

##### Pour les échecs de 1<sup>ère</sup> ligne

Si la CV plasmatique est inférieure à 1000 copies/ml

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

Si la CV plasmatique est  $\geq$  1000 copies/ml, modifier le traitement dès que possible et passer en 2<sup>ème</sup> ligne

Le schéma de 2<sup>e</sup> ligne doit inclure au moins 2 nouvelles molécules dont l'une issue d'une famille différente des familles utilisées en première ligne.

En cas d'échec thérapeutique confirmé VIH 1 et 2 de la 1<sup>ère</sup> ligne, le schéma préférentiel de deuxième ligne suivant est recommandé:

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

Les IP préférentiels sont :

Lopinavir-r (LPV-r)

Atazanavir-r (ATV-r)

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

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

L'association DDI + Ténofovir n'est pas recommandée en raison d'une toxicité cumulée (pancréatique, lymphopénie TCD4<sup>+</sup>) et des échecs virologiques précoces.

### 3.2.2.2.2-Echec de 2<sup>e</sup> ligne thérapeutique

#### Pour les échecs de 2<sup>ème</sup> ligne

Si la CV plasmatique est inférieure à 1000 copies/ml

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

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

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

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

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

\_ Choix des molécules de 3<sup>e</sup> ligne :

Les patients en échec virologique de 2<sup>e</sup> ligne doivent être gérés en fonction du résultat du test de génotypage de résistance.

### **Optimisation de la nouvelle combinaison thérapeutique de 3<sup>ème</sup> ligne**

- ✓ En cas de multi résistance aux INTI, éviter cette classe mais
  - Envisager de maintenir la lamivudine (3TC) ou l'emtricitabine (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<sup>ère</sup> génération (Efavirenz et Névirapine).

#### **4-Observance:**

##### **4-1- Définition : (20)**

\_\_ L'observance se définit comme étant le degré de concordance entre le comportement d'un individu (en termes de prises médicamenteuses, de suivi du régime thérapeutique ou de changement de style de vie) et les recommandations médicales.

\_\_ Le seuil de bonne observance concernant les **ARV** se situe au dessus de **90%**, voire **95%** c'est-à-dire moins de trois prises oubliées pour un traitement de deux fois par jour.

##### **4 -1-1 Les Risques d'une mauvaise observance : (7)**

- Diminution du contrôle de la charge virale ;
- Diminution des CD4<sup>+</sup> ;
- Réapparition des infections opportunistes et donc augmentation de la mortalité et de la morbidité ;
- Apparition des résistances ;
- Echec du traitement antirétroviral ;
- Aggravation de la maladie.

##### **4-1-2 Différents modes de non observance identifiés : (6)**

- Absence de prise médicamenteuse
- Prise injustifiée

- Erreur de dose
- Erreur dans l'horaire de la prise
- Prise de médicaments non prescrits par le médecin
- partage des médicaments.
- Diminution volontaire du nombre de prises ou de comprimés.
- Prise de médicaments par excès.

#### **4-1-3 Gestion de l'observance : (21)**

Elle passe par la mise en place des conditions de l'observance en amont de la décision thérapeutique. Il faut évaluer :

- Le niveau de connaissance du patient,
- Son acceptation de l'infection à VIH et du traitement antirétroviral,
- Son entourage familial et professionnel,
- Le contexte socioculturel et la barrière linguistique.

#### **Au moment de la prescription le praticien doit :**

- Exposer correctement les objectifs du traitement,
- Indiquer les effets indésirables possibles,
- Adapter le traitement au patient et non l'inverse
- Développer une collaboration multidisciplinaire impliquant le médecin, le pharmacien, l'infirmier, l'assistant social, le psychologue et les médiateurs.

### **Pour améliorer l'observance :**

Il faut nécessairement la mise en place des séances d'éducation thérapeutique car elles permettent aux patients d'adhérer au traitement.

L'éducation thérapeutique étant un ensemble d'activités d'information, de conseil et d'apprentissage permettant au patient de mobiliser des compétences et des attitudes dans le but qu'il vive le mieux possible sa vie avec sa maladie et son traitement.

### **4-2- Mesures de l'observance (1)**

Il n'existe pas d'instrument de mesure universelle de l'observance. Plusieurs méthodes ont été décrites dans la littérature médicale avec leurs avantages et leurs inconvénients.

- **Méthodes dites « Subjectives »:**

#### **Evaluation par le prescripteur:**

Rarement utilisée dans les études, cette méthode est peu fiable car dépendante des représentations des médecins et de leur relation avec leur patient.

\_\_\_ En effet par exemple, le fait que les prescripteurs aient connaissance des résultats biologiques de leurs patients, influence directement leur jugement. En comparant les différents résultats obtenus par cette méthode avec ceux produits par d'autres mesures plus objectives, l'observance des patients semble être surestimée.

#### **Auto questionnaires : (Evaluation par le patient)**

Méthode la plus simple et la plus utilisée dans le champ de recherche; elle se fonde sur la déclaration des patients recueillie soit sur un questionnaire auto administré ou au cours d'un entretien.

\_\_ Néanmoins certains critères doivent être pris en considération : des problèmes de mémoire, en particulier lorsque la période considérée, porte sur les derniers jours ayant précédé la passation du questionnaire, ou une volonté de « conformisme social » de la part du patient, en particulier lorsque les données sont directement recueillies par l'équipe soignante. Cette méthode semble présenter une bonne fiabilité, bien qu'elle ait tendance à sous-estimer le non observance (manque de sensibilité).

En revanche, elle est très spécifique pour le non observance.

○ **Méthodes dites « objectives »:**

\* **Comptage des comprimés:**

\_\_ Le comptage des comprimés emportés et ramenés dans les pharmacies hospitalières paraît plus sensible pour détecter les problèmes de non observance que les auto-questionnaires mais la signification de l'oubli de ramener les boîtes vides à la pharmacie est mal connue.

\_\_ Cette méthode impose également une source d'approvisionnement en médicament unique pour le patient et est difficile à mettre en place en dehors d'essais thérapeutiques spécifiques.

\* **Piluliers électroniques:**

Cette technique est plus sensible pour détecter la non observance que les auto questionnaires, voire le décompte des comprimés mais elle se heurte, en pratique, à des limites toutes aussi importantes que le recours au questionnement de boîtes de médicaments avec dispositif électronique de

comptage incorporé et n'est pas à l'abri de « détournement » de la part des patients d'autant plus que ceux-ci peuvent mal supporter ce type de contrôle, et être d'autant moins incités à révéler leurs comportements réels.

\_\_ De plus, la mesure de l'observance avec ce type de méthode risque d'être biaisée à cause de l'effet « intervention ».

\_\_ La mesure par pilulier électronique peut en revanche être utile pour mesurer l'observance de façon plus précise dans les essais cliniques.

### **Marqueurs biologiques:**

\_\_ La charge virale n'est pas le marqueur biologique des comportements d'observance des patients. D'autres facteurs sont associés au succès virologique, comme l'histoire pré-thérapeutique du patient, le niveau d'immunodépression lors de l'initiation du traitement, ou encore la puissance de la combinaison anti rétrovirale.

\_\_ Quant aux dosages pharmacologiques, ils ne peuvent techniquement pas remonter à plus de 72 heures, étant donné la demi-vie courte des **ARV** (à l'exception des inhibiteurs non nucléosidiques). De plus les résultats peuvent différer en fonction de la variabilité interindividuelle de la concentration plasmatique d'inhibiteur de protéase, due aux différences d'absorption et de métabolisme selon les patients.

### **4-3 Facteurs de l'Observance: (7)**

\_\_ Dans les pays à ressources limitées, les obstacles à l'observance sont récurrents et dépendants encore plus des contextes politique, économique, et social.

\_\_ De nombreux facteurs influencent le degré d'observance du patient :

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

**Autres:**

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

### **4-3-1 Déterminants de l'observance: (21)**

#### **Facteurs liés au malade:**

- ✓ Accessibilité financière des médicaments
- ✓ Accessibilité géographique des traitements
- ✓ Analphabétisme
- ✓ Précarité logement, lieu de travail
- ✓ Promiscuité (repas, endroit pour garder les médicaments)
- ✓ Représentation sociale, culturelle et religieuse de la maladie.
- ✓ Recours au tradipraticien

#### **Facteurs liés au traitement:**

- ✓ Complexité du traitement (nombre de comprimés et nombre de prises par jour)
- ✓ Obligations alimentaires (horaires de prises par rapport aux repas).
- ✓ Effets indésirables
- ✓ Traitements associés (exemple : antituberculeux).

#### **Facteurs liés à l'entourage:**

- ✓ Confidentialité
- ✓ Stigmatisation, discrimination, rejet
- ✓ Soutien et réseau de solidarité

#### **Facteurs liés aux acteurs de santé :**

- ✓ Niveau de connaissance sur le VIH/SIDA et les ARV
- ✓ Informations insuffisantes, inadaptées ou contradictoires.

- ✓ Absence de conviction et d'implication
- ✓ Charge de travail, indisponibilité, manque de motivation
- ✓ Relation soignant – soigné
- ✓ Délégation de tâche
- ✓ Gestion de la confidentialité

#### **4-3-2 Adhésion:** (16)

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

\_\_\_ Cet engagement implique une coopération et une approbation réfléchie plutôt qu'une soumission aux ordres médicaux.

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

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

#### **Les facteurs prédictifs de non adhésion au traitement ARV**

- Le manque de confiance du patient envers le clinicien
- L'usage d'alcool et drogues
- L'instabilité psychique (ex : dépression)
- Le bas niveau d'éducation avec incapacité du patient à identifier ses médicaments.
- L'inaccessibilité aux soins de santé primaires fiables et de médicaments
- Le traitement d'un malade asymptomatique
- Le traitement complexe et coût du traitement

-Le manque de confiance dans le bénéfice du traitement

**Les facteurs prédictifs d'adhésion au traitement ARV :**

-La disponibilité d'un soutien émotionnel et dans la vie courante,

-La capacité du patient à introduire ses horaires de prise de médicament dans sa vie quotidienne,

- La capacité de comprendre qu'une mauvaise adhérence entraîne l'apparition des résistances, et une dégradation de l'état de santé,

-Reconnaître que la prise de toutes les doses est cruciale,

-L'absence de gêne à prendre ses médicaments devant les autres,

- Le respect des rendez-vous médicaux.

**Les stratégies pour optimiser l'adhérence**

**\*Concernant le patient:**

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

-Education du patient sur les objectifs de la thérapie, les résultats attendus, les raisons et mécanismes d'adhésions.

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

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

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

-Encourager le patient à intégrer les associations des PVVIH ou les groupes de soutien.

**\*Concernant le personnel de santé:**

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

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

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

-Tous les soins doivent être accessibles au même site (conseils, soins médicaux, et pharmacie).

- La surveillance régulière de l'adhérence est impérative pour détecter l'apparition de la sous adhésion (l'adhésion décroît avec le temps).

-Formation et mise à jour régulière des connaissances de l'équipe de soins concernant l'adhésion.

**\*Concernant le régime de traitement:**

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

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

**\*Inconvénients de la non observance : (10)**

-réapparition des infections opportunistes,

- Les résistances aux médicaments,

-La L'échec thérapeutique.



## **IV- Méthodologie**

## 1. Type d'étude :

Il s'agit d'une étude prospective, qui s'est déroulée en deux phases.

- **Une phase de recrutement** allant du 24 octobre au 30 décembre 2011.
- **Une phase de suivi** allant du 30 Décembre 2011 au 26 Novembre 2012.

L'observance thérapeutique a été mesurée par 5 modes de mesure :

- **Le saut de prise de médicaments** durant les quatre derniers jours les patients ont été classés observant quand ils n'avaient sauté aucune prise de médicaments durant les 4 jours précédents ;
- **La régularité aux visites** médicales exprimée par le nombre de rendez-vous honoré durant les deux ou trois derniers mois, les patients ayant manqués un seul ou aucun rendez-vous ont été classés observant ;
- **Le comptage des comprimés** restants, l'observance thérapeutique a été exprimé en pourcentage calculé à partir du nombre de comprimés présumés absorbés sur le nombre de comprimés prescrits. Les patients ayants un pourcentage supérieur ou égal à 90% ont été classés observant;
- **L'échelle visuelle analogique (EVA)** du patient (4), le patient cote son observance thérapeutique sur échelle graduée de 0 à 100. Les patients ayant une cotation supérieure ou égale à 90 ont été classés observant ;
- **Echelle visuelle analogique (EVA)** du médecin, le médecin estime l'observance thérapeutique du patient en cotant une échelle visuelle graduée de 0 à 100. Les patients ayant une cotation supérieure ou égale à 90 ont été classés observant ;

Enfin un indice global d'observance a été obtenu en additionnant les résultats des différentes méthodes de mesure de l'observance utilisées (un coefficient a

été attribué à chaque item avec 0 pour la non observance et 1 pour l'observance).

Au total l'indice global d'observance a permis de différencier six niveaux d'observance :

- 5 points : totale observance ;
- 4 points : très bonne observance ;
- 3 points : bonne observance ;
- 2 points : observance partielle ;
- 1 point : faible observance ;
- 0 point : observance nulle.

Pour étudier la relation entre deux variables qualitatives, le test du CHI-2, de Mantel ont été utilisés et le test de Fischer si l'un des effectifs est inférieur à 5.

Cette fiche était remplie par l'enquêteur à travers une interview en langue bambara.

Afin de garder la confidentialité et la considération éthique, une salle isolée était utilisée.

## **2. Présentation de l'USAC-CNAM (22)**

### **Rappel de l'Historique :**

L'unité de soins d'accompagnement et de conseil (USAC) est une unité de prise en charge pour les personnes vivant avec le VIH/SIDA. Elle a été implantée au Centre National d'Appui à la lutte contre la Maladie (CNAM) en juillet 2007 afin d'apporter une réponse médicale et psycho-sociale adaptée aux problèmes de prise en charge des personnes confrontées au fardeau de l'infection par le VIH et SIDA.

Le CNAM est un centre de soins, de recherche et de formation pour les maladies dermatologiques, les infections sexuellement transmissibles (IST), le VIH/SIDA, la tuberculose et d'autres maladies endémo-épidémiques. IL est situé à l'Ouest de Bamako en commune IV en lieu et place de l'ex institut Marchoux.

Cet institut sous- régional pour l'Afrique de l'ouest avait les mêmes missions que le CNAM, son héritier. Une intense activité de dépistage est réalisée dans ce centre et les séropositifs étaient référés dans des structures de prise en charge antirétrovirale (ARV) assez éloignées du centre. Afin de raccourcir l'itinéraire des malades, le CNAM en accord avec l'ARCAD/SIDA (Association de Recherche, de Communication et Accompagnement à Domicile des personnes vivant avec le VIH/SIDA) a bénéficié de l'implantation en son sein l'unité de soins d'accompagnement et de conseil (USAC).

Cette unité est logée dans un bâtiment exigü comportant un bureau de consultation médicale, une pharmacie, une salle de conseil dépistage, une salle de soins et d'observation de jour possédant un lit, un hangar pour les activités

culinaires. Le personnel, assez réduit, travaillant dans l'unité, est composé d'un médecin, une pharmacienne, une conseillère psycho-sociale et un manœuvre.

\_ L'unité est placée sous la coordination du service de dermatovénérologie dirigée par le Professeur Somita Keita.

L'Objectif général du CNAM : est de contribuer à la prévention et à la prise en charge médicale, psycho-sociale des personnes vivant avec le VIH.

### **3. Population d'étude :**

#### **a. Population cible :**

La population concernée par cette étude est constituée par les personnes suivies sous traitement ARV à l'USAC/CNAM.

#### **b. Critères d'inclusion :**

- Etre une personne vivant avec le VIH suivi sous ARV depuis au moins deux mois
- Avoir initié le traitement ARV à l'USAC/CNAM.
- Consentir librement à participer à l'étude.

#### **c. Critères d'exclusion :** n'est pas éligible à cette étude toute personne

Ne répondant pas aux critères d'inclusion

Ne pas consentir à participer à l'étude

#### **d. Echantillonnage :**

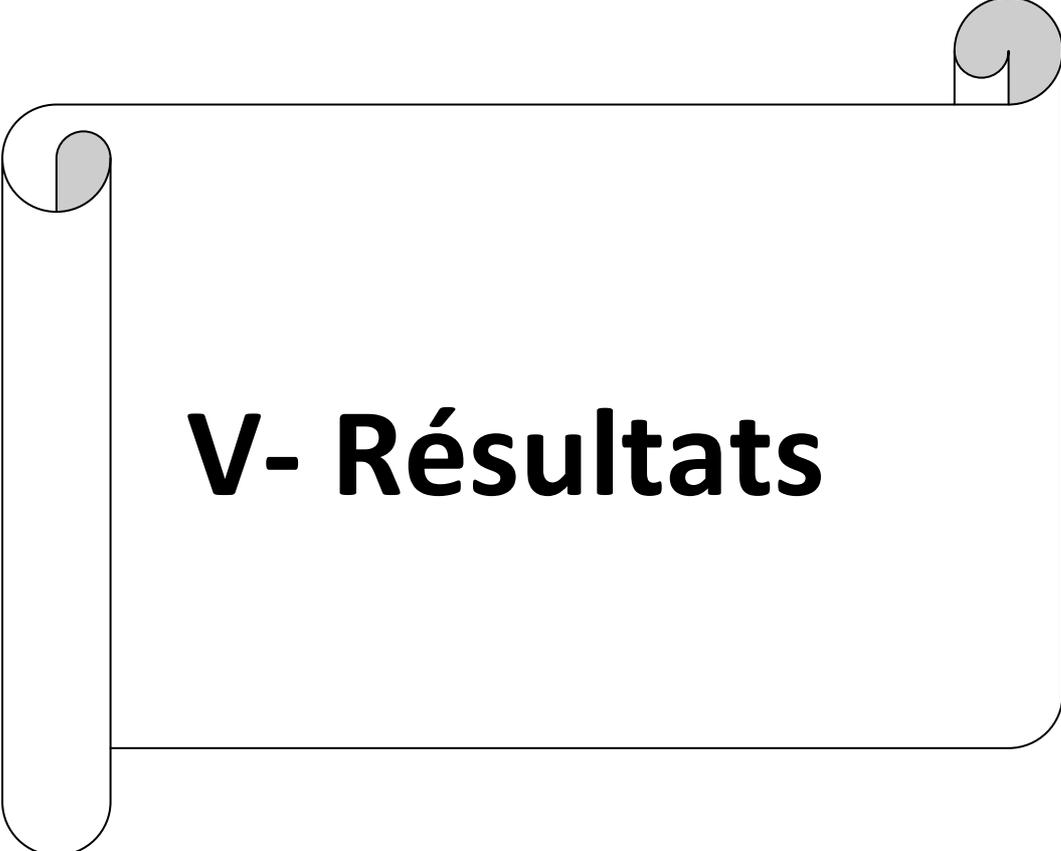
Nous avons tiré 120 patients tirés au sort les jours de consultation à partir de l'ordre d'arrivée.

#### **Collecte de données :**

Un questionnaire structuré a été utilisé pour collecter des données sur l'observance thérapeutique.

**Gestion de données :**

Un masque de saisi a été crée avec le logiciel Epi-info 2002, conformément au questionnaire de collecte pour faciliter la saisi et réduire les erreurs de saisi. Toutes les variables ont été étiquetées avec les codes de valeurs et les réponses aux questions ouvertes, d'autres ont été modifiées.



# V- Résultats

Au cours de notre étude intitulée : « étude de l'observance au traitement antirétroviral des patients sous ARV à l'USAC-CNAM » nous avons recensé 120 patients répondant à nos critères.

### Données sociodémographiques

**Tableau V**-Répartition des patients sous traitement ARV selon le sexe :

Sexes	Effectifs	Pourcentages
Femmes	98	81,7%
Hommes	22	18,3%
<b>Total</b>	<b>120</b>	<b>100%</b>

Le sexe féminin prédomine avec 81,7% contre 18,3% pour les hommes.

**Tableau VI** -répartition des patients selon la tranche d'âge

Tranche d'âge	Effectif	Pourcentage
26-35 ans	55	45,83%
36-45 ans	35	29,17%
15-25 ans	17	14,17%
46-55 ans	10	8,33%
56-65 ans	3	2,5%
<b>total</b>	<b>120</b>	<b>100%</b>

La tranche 26-35ans est la plus atteinte avec 55 patients soit 45,83%.

L'âge médian des patients est 33 ans.

**Tableau VII : Répartition des patients selon l'activité menée :**

<b>Activité menée</b>	<b>Effectifs</b>	<b>Pourcentages</b>
<b>Commerçant</b>	49	40,8%
<b>Ménagères</b>	29	24,2%
<b>Ouvriers</b>	21	17,5%
<b>Fonctionnaire</b>	11	9,2%
<b>Sans profession</b>	4	17,3%
<b>Scolaires</b>	4	3,3%
<b>Conducteurs</b>	1	0,8%
<b>Paysan</b>	1	0,8%
<b>total</b>	120	100%

Les commerçants sont les plus représentés avec 49 patients soit 40,8%.

**Tableau VIII : répartition des patients selon leur lieu provenance**

<b>Provenance</b>	<b>Effectifs</b>	<b>Pourcentages</b>
<b>Bamako</b>	110	91,7%
<b>Hors de Bamako</b>	10	8,3%
<b>total</b>	120	100%

La grande majorité de nos malades provenaient de Bamako soit 91,7% de l'échantillon.

**Tableau IX** : répartition des patients selon leur statut matrimonial

Statuts matrimoniaux	Effectifs	Pourcentages
Monogame	53	44,2%
Polygame	26	21,7%
Veuves	17	14,2%
Célibataire	13	10,8%
Divorcés	8	6,7%
Fiancé	3	2,5%
<b>Total</b>	<b>120</b>	<b>100%</b>

Les mariés monogames représentaient la majorité soit 44,2%

**Tableau X** : répartition selon le schéma utilisé par les patients

Schéma utilisé	Effectifs	Pourcentages
AZT+3TC+NVP	51	42,5%
TDF+3TC+NVP	23	19,2%
TDF+FTC+EFV	21	17,5%
TDF+3TC+EFV	9	7,5%
AZT+3TC+EFV	6	5,0%
AZT+3TC+LOP/RITO	7	5,8%
TDF+3TC+LOP/RITO	3	2,5%
<b>Total</b>	<b>120</b>	<b>100%</b>

La combinaison AZT+3TC+NVP est la plus utilisée avec 51 patients soit les 42,5% de l'échantillon.

**Tableau XI:** Répartition des patients selon le changement du schéma,

<b>Modification du schéma</b>	<b>Effectifs</b>	<b>Pourcentages</b>
<b>initial</b>		
<b>Oui</b>	59	49,2%
<b>non</b>	61	50,8%
<b>total</b>	120	100%

Presque la moitié de l'échantillon a subi une modification de schéma thérapeutique.

**Tableau XII :** répartition des patients selon le motif de changement de schéma

<b>Motif du changement</b>	<b>Effectifs</b>	<b>Pourcentages</b>
<b>Retrait D4T</b>	48	81,4%
<b>Longue durée sur D4T</b>	7	11,9%
<b>Intolérance</b>	2	3,4%
<b>Vomissement</b>	1	1,7%
<b>échec thérapeutique</b>	1	1,7%
<b>Total</b>	59	100%

Le retrait de la stavudine est le principal motif de changement de schéma.

## **9- Observance des patients :**

### **9-1 Observance à M1 :**

Au premier mois de notre étude nous avons enregistré 4 cas perdus de vue, 1 décès et des informations ont été recueillies auprès de 115 patients qui sont venus au rendez-vous.

**9-1-1 Observance selon les différents moyens de mesure :**

Nous constatons que 95,65% de patients s'estiment observant par contre le médecin estime 92,17% observant.

**Tableau XIII** : répartition selon les 5 moyens de mesure de l'observance

Mesure	Effectifs	Pourcentages
<b>EVA Patient</b>	110	95,65%
<b>EVA Médecin</b>	106	92,17%
<b>Saut 4 jours</b>	93	80,87%
<b>Comptage de comprimés</b>	93	80,87%
<b>Respect rendez-vous</b>	77	66,96%

**EVA**= Echelle Visuel Analogique

L'échelle analogique du patient est proche de celui du médecin, pour dire que la prétention du patient est sensiblement égale à celle du médecin.

**9-1-2 Indice global d'observance :**

Après transformations de l'indice global en variable binaire et en classant les patients cotés de 0 à 2 comme « non observant » et ceux cotés entre 3 et 5 comme « observant », il apparaît que 92 patients sont observant soit 80% et 23 patients soit 20% sont non observant.

**Tableau XIV** : répartition des patients selon d'indice global d'observance

observance	Effectifs	Pourcentages
Oui	92	80%
Non	23	20%
<b>Total</b>	<b>115</b>	<b>100%</b>

Au premier mois de suivi 92 patients étaient observant et 23 non observant.

**Tableau XV** : Répartition selon le motif d'inobservance

Motifs	Effectifs	Pourcentages
Oubli	10	43,5%
Voyage	5	21,7%
Maladie	3	13,1%
Manque d'accompagnant	2	8,7%
Reste encore de médicaments	2	8,7%
Manque de frais de transport	1	4,3%
<b>Total</b>	<b>23</b>	<b>100%</b>

L'oubli était le motif d'inobservance le plus évoqué par les patients avec 43,5%.

### 9-2 Observance à M3 :

Nous avons enregistré 9 nouveaux perdus de vue, (sur 115 restants en M1), soit 106 patients venus au rendez-vous.

**Tableau XVI** : répartition selon le moyen de mesure,

Moyen de mesure	Effectifs	Pourcentages
EVA patient	103	97,2%
EVA médecin	94	88,7%
Comptage de comprimés	94	88,7%
Saut 4 jours	94	88,7%
Respect rendez-vous	81	76,4%

97% de nos patients prétendent avoir une bonne observance.

**Tableau XVII** : Selon l'indice global d'observance

Observance	Effectifs	Pourcentages
Oui	93	87,7%
Non	13	12,3%
Total	106	100%

Au troisième mois de suivi nous avons reçu 106 patients sur lesquels 93 sont observant soit une observance de **87,7%**.

**Tableau XVIII** : Répartition des patients selon le motif d'inobservance

Motif	Nombre	Pourcentage
Oubli	6	46,1%
Voyage	4	30,8%
Manque d'accompagnant	1	7,7%
Maladie	1	7,7%
Reste encore de médicaments	1	7,7%
<b>Total</b>	<b>13</b>	<b>100%</b>

L'oubli représentait les 46% des motifs d'inobservance.

### 9-3 Observance en M6 :

A six mois de suivi 103 patients ont répondu au rendez-vous soit 2 perdus de vue de plus et 1 transféré.

**Tableau XIX** : Répartition des patients selon le moyen de mesure

Mesure	Ensemble	Fréquence
EVA patient	100	97%
Comptage de comprimés	92	89,3%
Saut 4jours	91	88,3%
EVA médecin	89	86,4%
Respect rendez-vous	81	78,6%

Au sixième mois de notre étude, nous constatons que 97% des patients venus au rendez-vous prétendaient avoir une bonne observance.

**Tableau XX** : répartition des patients selon l'indice global d'observance

Observance	Effectifs	Pourcentage
Oui	91	88%
Non	12	12%
<b>Total</b>	<b>103</b>	<b>100%</b>

Au sixième mois de notre étude 91 patients sur 103 sont observant, soit une observance de 88%.

**Tableau XXI** : répartition des patients selon le motif de non observance

Motifs	Effectifs	Pourcentages
Oubli	5	41,8%
Manque d'accompagnant	3	25%
Voyage	1	8,3%
Maladie	1	8,3%
Manque de moyen de transport	1	8,3%
Reste encore de médicaments	1	8,3%
<b>Total</b>	<b>12</b>	<b>100%</b>

L'oubli représentait 42% de motif d'inobservance.

#### **9-4 Observance en M12**

A douze mois de suivi 95 patients sont venus au rendez-vous et 8 autres déclarés perdus de vue.

**Tableau XXII** : Répartition des patients selon le moyen de mesure

Mesure	Ensemble	fréquence
EVA patient	87	91,6%
Saut 4 jours	76	80%
Comptage de comprimés	74	77,9%
EVA médecin	70	73,7%
Respect rendez-vous	65	68,4%

Au terme de notre étude 80% de nos patients affirmaient ne pas sauter plus de quatre jours, de comprimés.

#### 9-4-2 Indice global d'observance :

**Tableau XXIII** : Répartition des patients selon l'indice globale d'observance

Indice global	Effectifs	Pourcentages
5	60	63,2%
1	12	12,6%
4	10	10,5%
2	6	6,3%
0	5	5,3%
3	2	2,1%
<b>Total</b>	<b>95</b>	<b>100%</b>

Au douzième mois de notre étude soixante douze (72) patients étaient observant soit une observance de 75,8%

**9-4-3 Selon le motif de non observance :**

Plus de trente sept pour cent (37,5%) des patients inobservants justifie cela par l'oubli du jour de rendez-vous et/ou de prise de médicament.

**Tableau XXIV : Répartition des patients selon le motif de non observance**

<b>Motifs</b>	<b>Effectifs</b>	<b>Pourcentages</b>
<b>Oubli</b>	3	37,5%
<b>Voyage</b>	2	25%
<b>Maladie</b>	1	12,5%
<b>Manque de moyen de transport</b>	1	12,5%
<b>Reste encore de médicaments</b>	1	12,5%
<b>Total</b>	8	100%

L'oubli et le voyage prédominaient sur les autres motifs de non observance au traitement.

**Tableau XXV : Relation entre l'observance et le sexe**

Observance/sexe	Hommes	Femmes	Total
Oui	12(16,7%)	60(83,3%)	72
Non	2(8,7%)	21(91,3%)	23
Total	14(14,7%)	81(85,3%)	95

$$k^2=0,28 ; \quad p=0,34 ; \quad ddl=1$$

Le sexe féminin étant le plus représentatif et le plus observant avec 83,3% d'observance.

Il n'y a pas une relation significative entre l'observance et le sexe.

**Tableau XXVI : Relation entre l'observance et la résidence.**

Observance/Résidence	Bamako	Hors de Bamako	Total
Oui	66(91,7%)	6(8,3%)	72
non	23(100%)	0(0%)	23
Total	89(93,7%)	6(6,3%)	95

$$k^2=0,17 ; \quad p=0,15 ; \quad ddl=1$$

Les résidents hors de Bamako étaient les plus observant avec 0 cas d'inobservance.

Nous n'avons pas remarqué une différence significative entre les deux variables.

**Tableau XXVII : Relation entre l'observance et la tranche d'âge**

IGO/Tranche d'âge en années	15-25	26-35	36-45	46-55	56-65	Total
<b>Oui</b>	4(17,4%)	13(56,5%)	5(21,7%)	1(4,3%)	0(0%)	23
<b>Non</b>	11(15,3%)	33(45,8%)	19(26,3%)	7(9,7%)	2(2,8%)	72
<b>Total</b>	15(16%)	46(49%)	24(25%)	8(8%)	2(2%)	95

$$K^2=0,33 ; P=0,43 ; ddl=4$$

La tranche d'âge 56-65 était la moins observante avec 0 cas d'observance.

Il n'y a pas une bonne relation entre l'observance et l'âge.

**Tableau XXVIII : Relation entre l'observance et la profession**

Profession/Observance	Oui	Non	Total
<b>Commerçants</b>	13(22,8%)	26(68,4%)	39(41%)
<b>Conducteurs</b>	0(0%)	1(2,6%)	1(1%)
<b>Fonctionnaires</b>	7(12,2%)	2(5,2%)	9(10%)
<b>Ménagères</b>	21(36,8%)	2(5,2%)	23(24%)
<b>Ouvriers</b>	14(24,5%)	1(1,6%)	15(16%)
<b>Sans profession</b>	1(1,8%)	3(7,9%)	4(4%)
<b>Scolaires</b>	1(1,8%)	3(7,9%)	4(4%)
<b>Total</b>	57	38	95(100%)

$$K^2 0,14 ; P=0,02 ; ddl=6$$

Les conducteurs étaient les moins observant avec 0 cas d'observance.

La relation entre les deux variables n'est pas significative.

**Tableau XXIX** : Relation entre observance et CD4<sup>+</sup> à l'inclusion

Observance /CD4 <sup>+</sup> à l'inclusion	0-100	101-200	201-300	301- 350	351-plus	total
<b>Oui</b>	8(34,9%)	6(26,1%)	3(13%)	3(13%)	3(13%)	23(100%)
<b>Non</b>	26(36,1%)	18(25%)	12(16,7%)	6(8,3%)	10(13,9%)	72(100%)
<b>Total</b>	34	24	15	9	13	95(100%)

$$K^2 = 0,79 ; \quad P = 0,50 ; \quad ddl = 4$$

Les patients ayant un taux de CD4 compris entre 201 et 300, 301 et 350, 351 et plus étaient les moins observant avec seulement 13% d'observance.

Il n'y a pas une relation entre l'observance et le taux de CD4<sup>+</sup> à l'inclusion.

**Tableau XXX** : Relation entre observance et stade clinique :

Observance/stade OMS	Stade 1	Stade 2	Stade 3	Stade 4	Total
<b>Oui</b>	3(13%)	5(21%)	13(56%)	2(7%)	23(100%)
<b>Non</b>	10(13,9%)	23(32%)	36(50%)	3(4,1%)	72(100)
<b>Total</b>	13	28	49	5	95(100%)

$$K^2 = 0,13 ; \quad P = 0,70 ; \quad ddl = 3$$

Les patients inclus au **stade IV** OMS étaient les moins observants avec seulement 7% d'observance par contre ceux inclus au stade III étaient les plus observants.

La relation entre les deux variables est faible.



Voici un aperçu de la variation de l'observance durant l'étude.

A decorative graphic of a scroll with a grey shadow, framing the central text.

# **VI- Commentaires et Discussion**

Notre étude prospective entièrement déroulée au Centre National d'Appui à la lutte contre la Maladie (CNAM) ex-institut MARCHOUX, est portée sur 120 patients vivant avec le VIH et ayant initié le traitement à l'USAC/CNAM et ayant au moins 2 mois de traitement.

Le sexe ratio était de 4,5 en faveur des femmes.

Cette prédominance féminine a aussi été retrouvée dans les études de Kengne Nembot [23] : 1,18 de sexe ratio ; Dao: 2. (36)

La grande surface de contact génital et les infections génitales récurrentes rendent les femmes vulnérables à cette infection [24]. Cette constatation peut être liée aussi à la prédominance du sexe féminin dans la population malienne.

La grande fréquence des jeunes (26-35ans) et des adultes (36-45ans) est retrouvée dans notre étude avec 46% et 29% comparable à ceux retrouvés par NIANGALY S [26] à Mopti et Issa ISSOUFOU [24].

L'âge médian était de 33ans

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

La prédominance des commerçants ; 40,8%(1) concorde avec celle du rapport de juin 2010 de la politique et protocole de prise en charge antirétrovirale du VIH et du SIDA, qui met en première ligne les professionnelles du sexe suivies des vendeuses ; 5,9%.

La représentation à 91,7% des patients venant de BAMAKO s'explique par le fait que la capitale est la ville où le VIH est le plus prévalent au MALI (27). Ce phénomène a été aussi observé par Dao S. et al (27) qui ont obtenu 62,8%.

Les mariés monogames représentent 44,2% de notre échantillon, ce résultat est comparable à celui obtenu par DIABY [28] qui a obtenu 56,2%.

L'association zidovudine, lamivudine et névirapine a été la plus utilisée avec 42,5% constatation faite par Keïta [29]. Ce qui répond au protocole national en vigueur.

Nous avons constaté que presque la moitié de notre échantillon a subi au moins un changement de schéma soit 49,2% dont la plupart étaient dues au retrait de la stavudine. Au cours de cette étude nous avons défini le changement thérapeutique comme étant la substitution d'une ou plusieurs molécules d'un schéma thérapeutique (6).

Au premier mois, 20% de nos patients étaient inobservants. YAMBA (38) ; KEITA J. (30) et HAMIDOU (17) avaient trouvé respectivement 17,9% ; 13,3% et 8,88% à la première partie de leurs études. L'oubli est le principal motif d'inobservance le plus évoqué avec 43,5%.

Cet oubli peut être expliqué par la phase d'adaptation du patient au traitement.

Au troisième mois avec l'éducation thérapeutique, nous avons constaté que l'observance s'améliorait avec 12,3% d'inobservance comparable encore à celui obtenu par MARICO [7] et NIANGADO (6) qui avaient obtenu respectivement 11% et 4,3%. L'oubli était encore le motif le plus représenté avec 46%.

Au sixième mois de notre étude, le renforcement de l'observance par l'éducation thérapeutique aux inobservances pratiquer individuellement nous a permis d'atteindre 12% d'inobservance. TRAORE (39) rapporté 8,70% au sixième mois de son étude.

Au terme de notre étude, nous avons obtenu 76% d'observance, l'oubli est encore le motif le plus fréquent avec 37,5% suivi de manque de moyen de transport ; 25%.

Les perdus de vues survenus en majorité entre le troisième et le douzième mois de notre étude pourraient être dus à la décentralisation des sites de prescription et de dispensation dans certaines régions du Mali, et aussi non signalés.

Nous avons recensé au total ; 1 transféré et 1 décès et 23 perdus de vue dans notre échantillon durant toute la période d'étude.

Le décès survenu dès le premier mois de notre étude est dû à l'évolution naturelle de la maladie et aux syndromes de restauration immunitaire. Ceci pourrait aussi être dû à d'autres pathologies non diagnostiquées compte tenu de la faiblesse du plateau technique.

Les conducteurs ont été les moins observant soit 33% d'inobservance, probablement en raison de leur très grande occupation et leur fréquent déplacement.

Les patients résidant hors de Bamako ont été les plus observant avec zéro cas d'inobservance. Cela peut être s'expliquer par le fait que plus l'accessibilité du médicament est difficile plus on lui accorde une grande importance.

A decorative graphic of a scroll with a white background and a black border. The scroll is partially unrolled, with the top and bottom edges curved. There are three grey circular elements: one at the top right corner, one at the top left corner, and one at the bottom left corner, resembling the ends of the scroll's binding.

# **VII- CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS**

Cette étude prospective nous a permis d'aboutir aux conclusions suivantes :

- Le niveau d'observance du traitement ARV était relativement bas au début de notre suivi et s'était amélioré au cours de six premiers mois et a chuté au douzième mois.
- Les facteurs liés à une mauvaise observance étaient dans l'ordre décroissant : l'oubli, le voyage, le manque de moyen de transport, reste encore de médicaments. Malgré ces quelques facteurs défavorisant une bonne observance qui sont d'ordre général, nos résultats reflètent la qualité d'aide à l'observance au niveau de l'USAC/CNAM et confirment que l'éducation thérapeutique constitue un maillon essentiel dans l'amélioration de l'observance et une meilleure prise en charge de personnes vivant avec le VIH/SIDA.

Au vu de ces résultats, nous formulons les recommandations suivantes :

**Au comité sectoriel de lutte contre le VIH/SIDA :**

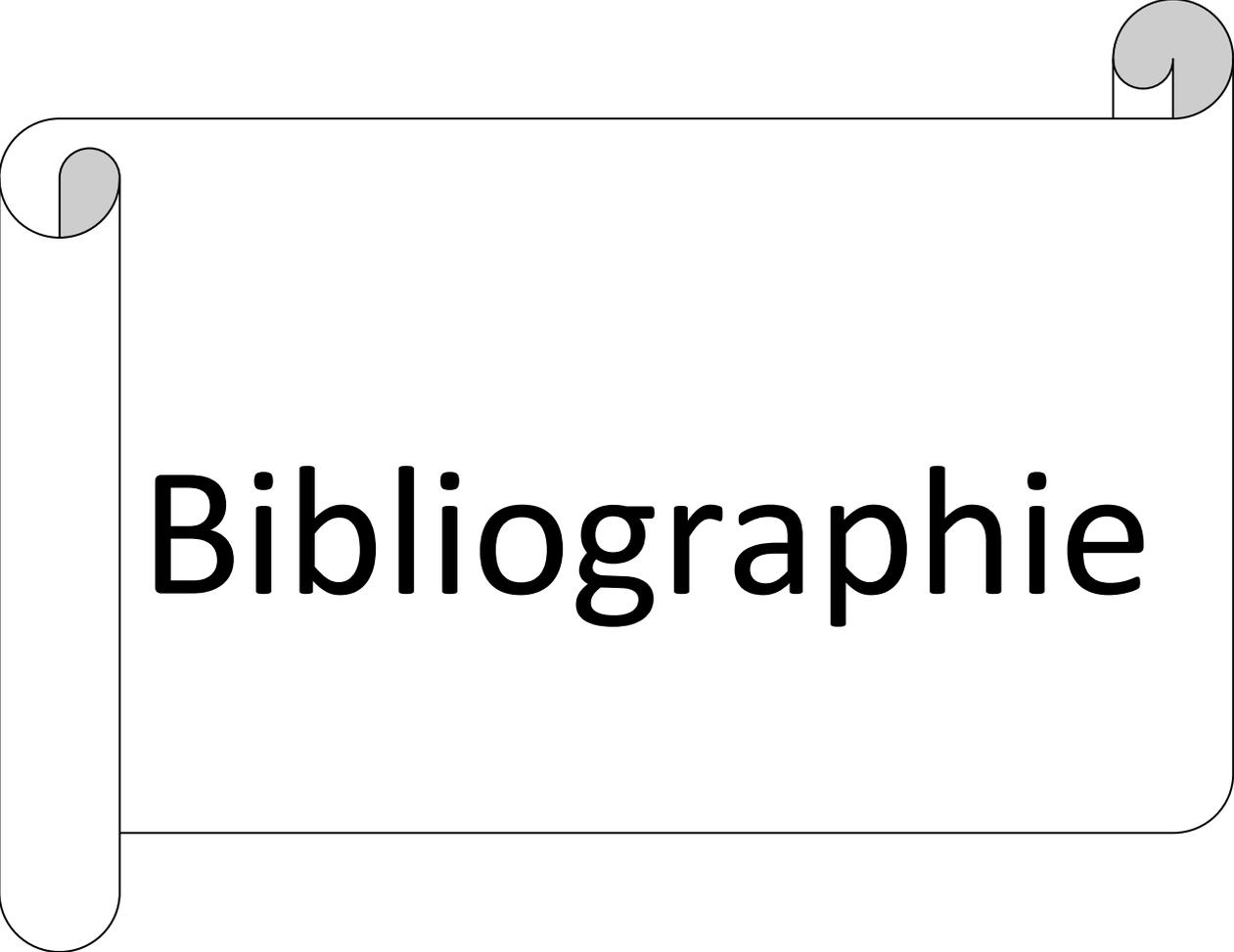
- informer suffisamment sur les comportements sexuels à moindre risque dans les établissements scolaires ainsi que dans la population générale ;
- encourager au dépistage volontaire ;
- mettre en place des moyens diagnostiques et la disponibilité de plus de médicaments contre les infections opportunistes liées au VIH ;
- éviter les ruptures de stock dans le magasin ;
- renforcer la formation des agents psycho-sociaux ;
- élargir la décentralisation de la prise en charge des patients à travers tout le pays.

**Aux personnels de la santé :**

- Créer une relation de confiance avec les patients ;
- Faire un bon counseling avant tout traitement ARV et le renforcement de l'éducation thérapeutique pour garantir une meilleure observance ;
- Convaincre le patient pour qu'il puisse partager sa séropositivité avec au moins un parent, son conjoint s'il existe ou un ami afin qu'il soit adhérent au traitement ;
- Traiter efficacement les infections opportunistes.

**A tous les patients :**

- Observer les posologies, les heures de prise des médicaments et les recommandations données lors de l'éducation thérapeutique ;
- Respecter les rendez-vous prescrits par les médecins ;
- Respecter les horaires de consultation ;
- Faire les examens complémentaires demandés par les médecins.



# Bibliographie

1. **SIBY M.** Suivi de l'observance des patients sous traitement antirétroviral au service de médecine de l'hôpital Gabriel Touré. Thèse Pharm, Bamako, 2006 ; n° 3.
2. **ONUSIDA 2012** ; données épidémiologiques.
3. **MINISTERE DE LA SANTE DU MALI.** Enquête Démographique de Décembre 2008.
4. **MOUALA C, KABA-MEBRI J, FIKOUMA V, WATA J.B, GABRIE P, REY J-L.** Mesure de l'observance thérapeutique des patients vivant avec le VIH à Bangui. Med Trop 2006 ; **66** :59-63.
5. **ROUX P, REY J-L, SEHONOU J, CERTAIN A.** L'observance à un mois des patients inclus dans l'initiative béninoise d'accès aux antirétroviraux. Thèse Pharm, Bordeaux, 2003 ; n°18.
6. **NIANGADO O.** Suivi de l'observance des patients sous traitement antirétroviral au CESAC de Bamako. Thèse Pharm, Bamako, 2009 ; n°33.
7. **MARICO GOITA D.** L'observance au traitement antirétroviral chez les patients vivant avec le VIH au Centre de Référence Kenedougou Solidarité de Sikasso. Thèse Pharm, Bamako, 2008, n°92.
8. [http://fr.wikipedia.org/wiki/Virus\\_de\\_l%27immunod%C3%A9ficiency\\_humaine](http://fr.wikipedia.org/wiki/Virus_de_l%27immunod%C3%A9ficiency_humaine)
9. **CASSUTO J-P, PESCE A, QUARANTA J-F.** Sida et infection par le VIH. Paris : Masson, 1996 ; 288p.
10. **COULIBALY SALIMOU A.** Observance au traitement antirétroviral chez les patients adultes VIH positif à l'hôpital General d'Abobo. Thèse Pharm, Bamako, 2009 ; n°4.
11. **KEITA THIAM P.** Les changements de schémas thérapeutiques au cours du traitement antirétroviral de l'infection par le VIH. Thèse Pharm, Bamako, 2006 ; n°38.
12. **La structure du VIH ;** <http://WWW.inrp.fr/immuno/html/structivh.htm>
13. **GORE B-I.** Suivi de la dispensation des antirétroviraux au service des maladies infectieuses et tropicales du CHU-Treichville. Thèse Pharm, Abidjan, 2001.
14. **RAPPORT 2010 PATRIK YENI.** Prise en charge médical des personnes infectées par le VIH. 222p.
15. **Politique et protocoles de prise en charge antirétrovirale du VIH et du SIDA,** 2010 ; 84p.

- 16. Mémento thérapeutique du VIH/SIDA en Afrique 2009.**
- 17. MAIGA HAMIDOU Z.** Suivi à cour terme des patients sous traitement antirétroviral. Thèse Pharm, Bamako, 2003 ; n°44.
- 18. [WWW.docticimo.fr/medicamant-CESENTRI](http://WWW.docticimo.fr/medicamant-CESENTRI).**
- 19. DIARRA NIANGALY D.** Etude épidémiologique de toxidermie médicamenteuse chez les patients vivant avec le VIH à Bamako. Thèse Med, Bamako, 2013 ; n°7.
- 20. Agence Nationale de Recherche sur le SIDA.** L'observance au traitement contre le VIH/SIDA : mesure déterminants, évolution. Paris, EDK, 2001 ; 111P.
- 21. DOGONI O.** les changements de schémas thérapeutiques au cours du traitement antirétroviral de l'infection par le VIH au CESAC de BAMAKO. Thèse Pharm, Bamako, 2007 ; n°3.
- 22. KASSAMBARA I.** Etude de la prise en charge et de la qualité de vie des personnes vivant avec le VIH à l'USAC/CNAM. Thèse Med, Bamako, 2012 ; n°115.
- 23. KENGNE NEMBOT G.** Evaluation de la trithérapie antirétrovirale au cours de l'infection par le VIH de l'adulte. Thèse Pharm, Bamako, 2004 ; n°19.
- 24. ISSA I.** Etude de l'observance du traitement antirétroviral des patients suivi à l'hôpital de Gao. Thèse Med, Bamako, 2008 ; n°420.
- 25. OUEDRADO M, BAMBARA M, ZOUGBA AZ, OUEDRAGO SM et BIRBAE.** Intérêt et contraintes des traitements antirétroviraux dans un pays en développement. Med Trop, 2001 ; **48** : 321-4.
- 26. NIANGALY S.** Evaluation de l'observance antirétrovirale chez les patients suivi à l'hôpital Sominé Dolo de Mopti. Thèse Pharm, Bamako, 2007 ; n°61.
- 27. DAO S, OUMAR A A, COULIBALY D, SYLLA S, COULIBALY B, DIALLO A et al.** Causes de décès des patients sous traitement antirétroviral dans le service des maladies infectieuses de l'hôpital du Point G. à Bamako, Mali. Louvain Med. 2009 ; **128**, 1 :25-29.
- 28. DIABY D.** Evaluation de l'efficacité immuno-virologique des traitements antirétroviraux en usage dans trois centres de soins accrédités en Cote d'Ivoire cas d'Adjamé, pédiatrie du CHU de Yopougon. Thèse Pharm, Bamako, 2003 ; n°26.

- 29. KEITA THIAM P.** The international conference on AIDS & STIs IN Africa (ICASA Adis, 2011) P417 : Les raisons du changement de traitement antirétroviral chez les patients suivi à l'USAC/CNAM. N° abstract WEPE024.
- 30. KEITA J.** Le circuit d'approvisionnement des ARV et les problèmes liés à leur utilisation à l'hôpital Gabriel Touré. Thèse Pharm, Bamako, 2004 ; n°9.
- 31. ROSENHEIM M et ITOUA-NGAPORO A.** Médecine Tropicale. Paris : Ellipses, 1989 ; 336p.
- 32. FLEURY H J A.** Virologie humaine. Paris : Masson, 2002 ; 245p.
- 33. AZOULAY M, DELFRAISSY JF.** Virus et grossesse. Paris : Inserm, 1992 ; 369p.
- 34. AZOULAY M, BARRE-SINOUSY F, CHERMANN JC, LEVY J-P.** Transmission materno-fœtale, devenir pédiatre, connaissance des génomes, perspectives vaccinales. Paris : Inserm, 1989 ; 186p.
- 35. GENTILINI M.** Médecine tropicale. Paris : Flammarion, 1986; 839p.
- 36. DAO MOCTAR G.** Aspects épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques de l'infection à VIH et du SIDA au Centre de Santé de Référence de Kolondieba. Thèse Med, Bamako, 20011 ; n°112.
- 37. DARRA MAMADOU N.** Problème de l'observance au traitement ARV à l'USAC de Koulikoro de Janvier 2006 à Décembre 2008, suivi thérapeutique de 250 patients. Thèse Pharm, Bamako, 2011 ; n°22.
- 38. YAMBA F.** Suivi de la dispensation des antirétroviraux sur une cohorte des adultes vivant avec le VIH au CHU Gabriel Touré. Thèse Pharm, Bamako, 2010 ; n°19.
- 39. TRAORE BRAHIMA A.** Suivi de la prescription de l'association 3TC/D4T/NVP chez les patients adultes vivant avec le VIH à l'hôpital de Sikasso et au CERKES. Thèse Pharm, Bamako, 2009 ; n°89.



# ANNEXES

**Fiche d'enquête**

**I. Identification du patient**

Q1=Numéro du patient ...../

Q1a=nombre de mois.....,

Q2=âge ...../

Q3=sexe...../, 1=masculin, 2=féminin.

Q4= activité menée ...../ 1=fonctionnaire, 2=ménagère, 3=scolaire, 4=paysan, 5=commerçant, 6=sans profession, 7= ouvrier, 8= retraité, 9= conducteur.

Q5= résidence..... /1= Bamako, 2= hors de Bamako.

Q6=confidentialité liée à...../ 1=entourage, 2=partenaire.

Q7=type du VIH...../

Q7a=poids à l'inclusion...../

**II. Suivi du patient :**

Q8=molécule1...../, Q8a=molécule2...../, Q8b=molécule3...../.

Q9=modification du schéma..... / 1=où, 2=non.

Q9a=si oui raison..... / 1=longue durée, 2=retrait de D4T, 3=vomissement, 4= échec thérapeutique, 5=intolérance.

Q9b=schéma actuel..... /

Q10=éducation thérapeutique..... /, 1=en groupe, 2=individuelle, 3= aucune.

Q10a=stade clinique OMS...../

**III. Observance à M1**

Q11=Rendez-vous respecté ...../1=où, 2=non.

Q11a=si non raison ...../ 1=oubli, 2= voyage,3= manque d'accompagnant,5= manque de moyen de transport, 4=maladie, 6=reste encore de médicament, 7=manque d'information.

Q12=comptage conforme...../ , 1=oui, 2=non

Q12a=en plus ou en moins...../

Q12b=arrêt de médicament plus de deux jour,...../ 1=oui, 2=non.

Q12c=si oui raison ...../ 1=, 2=, 3=, 4=.

Q12d= saut de prise médicament durant les quatre derniers jours ...../

Q12e=poids M1 en kg...../

Q13=évolution du poids...../

Q13a=respect de la posologie..... /, 1=oui, 2=non

Q13b=si non raison...../

Q13c=évolution clinique...../ , 1=favorable, 2=stationnaire, 3=non favorable, 4=décès, 5=perdu de vue

Q14=EVA patient en pourcentage...../

Q15=EVA médecin en pourcentage...../

Q15a=indice global d'observance (IGO)...../

#### **IV. Observance à M2**

Q16=Rendez-vous respecté ...../ 1=oui, 2=non.

Q16a=si non raison..... / , 1=oubli, 2= voyage, 3= manque d'accompagnant,5= manque de moyen de transport, 4=maladie, 6=reste encore de médicament, 7=manque d'information.

Q17=comptage c conforme...../ , 1=oui, 2=non

Q17a=si non en plus ou en moins ...../

Q18= évolution clinique...../, 1=favorable, 2=stationnaire, 3=non favorable, 4=décès, 5=perdu de vue

Q19= saut de prise médicament durant les quatre dernier jours ...../

Q19a=poids M2 en kg...../

Q20=évolution du poids...../

Q21=comptage conforme..... /, 1=oui, 2=non

Q21a=si non...../ 1=en plus, 2=en moins

Q22=EVA médecin en pourcentage...../

Q23 =indice global d'observance (IGO)...../

Q23a=indice global d'observance (IGO)...../

#### **V. Observance à M3**

Q24=Rendez-vous respecté : 1=oui, 2=non.

Q24a=si non raison : 1=oubli, 2= voyage, 3= manque d'accompagnant,5= manque de moyen de transport, 4=maladie, 6=reste encore de médicament, 7=manque d'information.

Q25=respect posologie...../ 1=oui, 2=non

Q25a=si non raison...../

Q26= évolution clinique...../, 1=favorable, 2=stationnaire, 3=non favorable, 4=décès, 5=perdu de vue

Q27= saut de prise médicament durant les quatre dernier jours ...../

Q27a=poids M2 en kg...../

Q28=évolution du poids...../

Q29=comptage conforme..... /, 1=oui, 2=non

Q29a=si non..... /1=en plus, 2=en moins

Q30=EVA médecin en pourcentage...../

Q31 =indice global d'observance (IGO)...../

Q31a=indice global d'observance (IGO)...../

**VI. Observance à M6**

Q32=Rendez-vous respecté ...../ 1=oui, 2=non.

Q32a=si non raison .....1=oubli, 2= voyage, 3= manque d'accompagnant, 5= manque de moyen de transport, 4=maladie, 6=reste encore de médicament, 7=manque d'information.

Q33=respect posologie..... 1=oui, 2=non

Q33a=si non raison...../

Q33b=poids M2 en kg...../

Q34= évolution clinique...../ , 1=favorable, 2=stationnaire, 3=non favorable, 4=décès, 5=perdu de vue

Q35= saut de prise médicament durant les quatre dernier jours...../

Q36=évolution du poids...../

Q37=comptage conforme..... /, 1=oui, 2=non

Q37a=si non..... /1=en plus, 2=en moins

Q38=EVA médecin en pourcentage...../

Q39 =indice global d'observance (IGO)...../

Q39a=indice global d'observance (IGO)...../

**VII. Observance à M12**

Q40=Rendez-vous respecté....., 1=oui, 2=non.

Q40a=si non raison...../ , 1=oubli, 2= voyage, 3= manque d'accompagnant, 5= manque de moyen de transport, 4=maladie, 6=reste encore de médicament, 7=manque d'information.

Q41=respect posologie...../ 1=oui, 2=non

Q41a=si non raison..... /

Q42= évolution clinique...../, 1=favorable, 2=stationnaire, 3=non favorable,  
4=décès, 5=perdu de vue

Q43= saut de prise médicament durant les quatre dernier jours

Q43a=poids M2 en kg...../

Q44=évolution du poids...../

Q45=comptage conforme..... /, 1=oui, 2=non

Q45a=si non...../ 1=en plus, 2=en moins

Q46=EVA médecin en pourcentage...../

Q47 = indice global d'observance (IGO)...../

### **VIII. Système immunitaire**

Q48=CD4 à l'inclusion..... /

Q49=CD4à M6...../

Q49a=CD4 différentiel...../

Q50=si diminution raison

Q51=CD4 à M12...../

Q51a= CD4 différentiel...../

Q51b= si diminution raison...../

Q52=statut matrimonial..... /, 1=marié monogame, 2=marié polygame,  
3=célibataire, 4=fiancé, 5=veuf, 6= divorcé

### **Fiche signalétique**

**Nom** : OUMAR

**Prénom** : Mohamed

**Titre** : Etude de l'observance au traitement Antirétroviral chez les patients vivant avec le VIH suivi à l'USAC/CNAM.

**Année universitaire** : 2012-2013

**Ville de soutenance** : Bamako

**Pays d'origine** : Mali

**Lieu de dépôt** : Bibliothèque de l'Université des sciences, des techniques et des technologies de Bamako.

**Secteur d'intérêt** : Santé Publique/ Unité de Soins d'accompagnement et de Conseil.

**Résumé** : L'objectif était de déterminer le niveau d'observance au traitement antirétroviral et les motifs de non observance dans un contexte de ressources limitées. Il s'agit d'une étude prospective chez les patients vivant avec le VIH suivi au Centre National d'Appui à la lutte contre la Maladie. L'observance a été mesurée par 5 modes de mesure : le saut de prise de médicaments durant les 4 jours précédents la consultation ; la régularité aux visites médicales ; le comptage des comprimés restants ; l'échelle visuelle analogique (EVA) du patient ; l'échelle visuelle analogique (EVA) du médecin. Un indice global d'observance a été obtenu à partir des résultats des différentes méthodes de mesure. 120 patients ont été interrogés soit 98 hommes et 22 femmes. L'observance variait de 76 à 88% et le motif prédominant de non observance était l'oubli de prise de médicament suivi de voyage. La majorité des patients était mariée. L'association : AZT+3TC+NVP était la plus utilisée et le retrait de la D4T le motif de changement de schémas le plus évoqué. Les hommes et patients venant hors de Bamako étaient les plus observants.

**Mots clés** : Observance- Traitement-Antirétroviraux

## **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 de art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ;

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

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**