

Etude des interactions médicamenteuses chez les personnes vivant avec le VIH au service des maladies infectieuses du CHU du Point G.

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT  
SUPERIEUR



REPUBLIQUE DU MALI

\*\*\*\*\*

\*\*\*\*\*

Un Peuple - Un But - une Foi

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

**UNIVERSITÉ DES SCIENCES, DES  
TECHNIQUES ET DES TECHNOLOGIES DE  
BAMAKO  
FACULTE DE PHARMACIE**

\*\*\*\*\*

ANNÉE UNIVERSITAIRE 2015-2016

THÈSE N°/\_\_\_/

***TITRE :***

**ETUDE DES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES CHEZ  
LES PERSONNES VIVANT AVEC LE VIH AU SERVICE  
DES MALADIES INFECTIEUSES AU CHU DU POINT G**

***THESE***

**Présentée et soutenue publiquement le.../.../2016 devant  
la Faculté de pharmacie**

**Par :**

**M. Ibrahima Nafong DIARRA**

**Pour obtenir le grade de Docteur en Pharmacie**

**(Diplôme d'Etat)**

***JURY :***

**Président : Pr. Elimane MARIKO**

**Membres : Pr. Sékou BAH**

**Dr. Fatoumata DAOU**

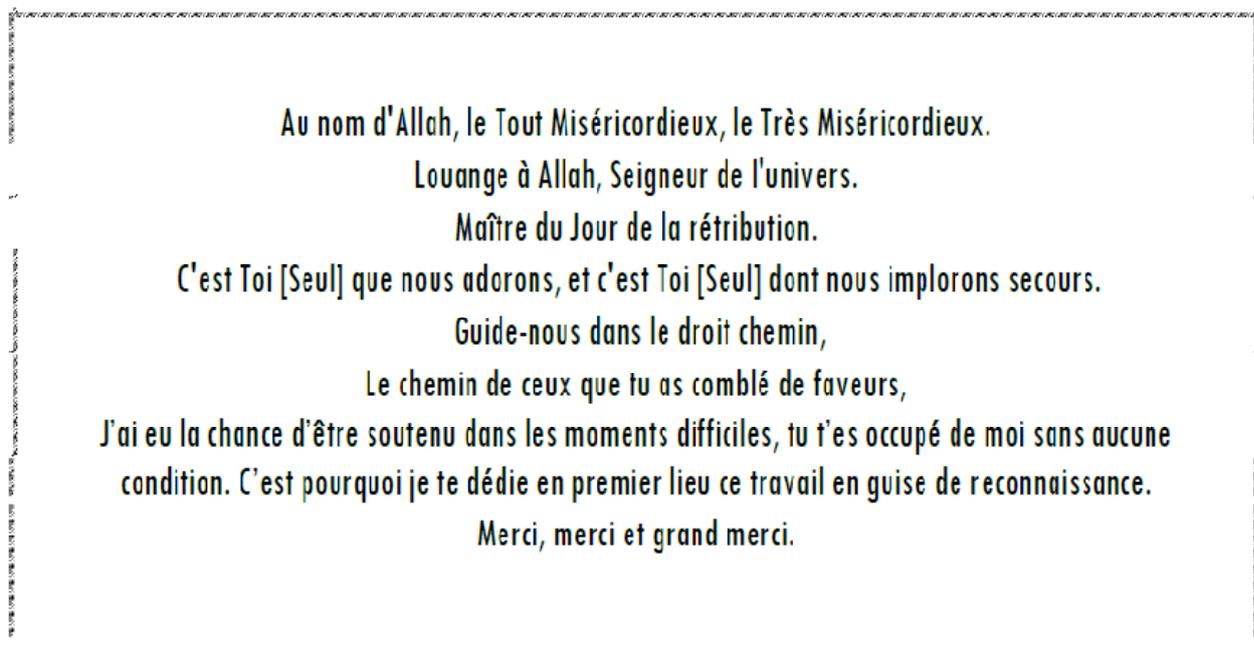
**Co- Directeur : Dr. Issa KONATE**

**Directeur de Thèse : Pr. Soukalo DAO**

**DEDICACES  
ET  
REMERCIEMENTS**



## DEDICACES



## CETTE THESE EST DEDIEE. . .

### **A mon très cher père: SIBIRI DIARRA**

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

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

Tes conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite.

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

Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté et ne jamais te décevoir.

Que Dieu le tout puissant te préserve, t'accorde santé, bonheur, quiétude de l'esprit et te protège de tout mal.

**A ma très chère mère : SOURAKA COULIBALY**

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

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

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

Puisse le tout puissant te donner santé, bonheur et longue vie afin que je puisse te combler à mon tour.

**A mes chers grands-pères : SEKOU DIARRA**

Que ce modeste travail, soit l'expression des vœux que vous n'avez cessé de formuler dans vos prières. Que Dieu vous réserve santé et longue vie.

**A**

**La mémoire de mon grand-père maternel, FAKORO COULIBALY,**

**La mémoire de mon grand-mère maternel, MARIAM COULIBALY**

**La mémoire de mon Tonton, BA DIARRA**

Qui ont été toujours dans mon esprit et dans mon cœur,

Je vous dédie aujourd'hui ma réussite.

Que Dieu, le miséricordieux, vous accueille dans son éternel paradis.

**A tous mes oncles et tantes: Moussa Diarra Diafoungo Sanogo Amadou Sanogo Djélika, Sali, Bintou Founin Sacko, Assitan Sanogo.**

Veillez trouver en ces pages mes sincères gratitude.

**A mes chers frères et sœurs: Gaoussou F, Kadia "Mah", Mariam "Batoma", Fatoumata S.**

En souvenir d'une enfance dont nous avons partagé les meilleurs et les plus agréables moments. Pour toute la complicité et l'entente qui nous unissent, ce travail est un témoignage de mon attachement et de mon amour. Je vous adore

**A mes chers (ères) cousins et cousines Nouhoun la vielle, Adama.**

En témoignage de mon amour et de ma profonde admiration. Que Dieu vous protège et vous prête bonne santé et longue vie.

**A tous mes cousins et cousines de la famille Sanogo : Idrissa Sanogo, Aroumya Sanogo, Nassarata, Kadidiatou Sanogo, Awa Sanogo, Adam Sanogo, Massan Sacko, Papou Samoussi, Madou.**

A force de courage et de persévérance, j'achève aujourd'hui un travail qui est aussi le vôtre. Puisse l'affection, la confiance et la solidarité qui nous animent rester inébranlables. Fraternellement !

## REMERCIEMENTS:

Ma gratitude va tout d'abord:

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

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

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

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

**Aux Docteurs : OUMARMAGASSOUBA, SALIA DIARRA, SALL IBRAHIMA BAH, DOURO OUELEGUEM, TIDIANE CISSE, ASSETOU SIDIBE.**

Dès mon premier pas dans le service des **maladies infectieuses et tropicales**, j'ai été impressionné par vos humanismes, rigueurs et disponibilités. Merci pour tous !

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

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

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

**Au Professeur SEKOU BAH** chef de service de la pharmacie hospitalière du point G.

Cher Maître merci pour tout l'effort que vous avez fourni pour le bon déroulement de ce travail. Que le Tout Puissant vous prête une longue vie au service de tous.

**A Docteur SIAKA ZANGA DEMBELE,**

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

**A ma grande sœur Dr BOCOUM FATOUMATA DAOU :** mes sincères remerciements pour votre courtoisie, votre soutien sans faille, votre bienveillance, votre disponibilité et vos conseils qui ne m'ont jamais fait défaut. Que Dieu vous aide à réaliser vos projets les plus chers.

**Et aux autres personnels la Tante Oumou (major), Tima, grande sœur Mme Sidibé, Kassim, Amidou, Mariam** merci pour tout!

**Au personnel du laboratoire d'analyse biomédicale du CHU du Point G**

**Au personnel de la pharmacie KENEYA-SO (Ségou)**

**Au personnel de la pharmacie SOULEYMANE KONE à kalaban-coura**

Je vous présente mes sincères remerciements pour votre coopération et pour votre sympathie. Trouvez ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

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

**Zoumana Kanadji, Facama Cissoko, Faraka Konate Awa Aly Yattara, Fodé Kouyate, Mari Théra, Mahamadou Ballo** pour les moments agréables et inoubliables passés ensemble. Bonne carrière professionnelle à tous. Amicalement !

**A mes amis de la FAPH**

**Dr Massiga Simaga, Dr Sirama Diarra, Dr Sidiki Sanogo, Dr Bekaye Diarra, Dr Salia Diarra, Dr Diakaridia Berthe, Allasane Moussadi Benkaly, Dr Aissata Sanogo, Fadimatou, Dr Floribert, Dr Togola, Rokiatou Sissoko, Mohamed, Ibrahim Bah, josue, Dr RabiadouMaigaet** à tous les autres que je n'ai pas pu citer ici. Merci pour les bons et difficiles moments passés ensemble.

**Aux Dr Mariam Diakite, Dr Floribert, Dr jean Yohana Coulibaly**

Merci pour tous vos soutiens, que Dieu vous prête une longue vie

**Aux membres de la 7e promotion d'élite de la FAPH, (Promotion Pr Benoit Yaranga Koumaré).**

**A mes cadets académiques: Moctare Bouaré, Sékou Traoré, Elisabeth, Fatoumata Tiguem Telly, Ibrahim, Guindo, Mariam, Diassana, korotoumou, Nassira, Dimitri, Sonia, Pierre.** Le chemin qui mène à la réussite est long et fait d'embûches mais, je suis convaincu qu'avec un peu plus de volonté vous y parviendrez. Tous mes encouragements!

**A tous mes amis : Mady, Cheick, Ousmane, Alou, Brehima, Idrissa, Hamed "APC" Abdramane, Aly Bah, Moussa, Alymami, Baboye, Amadou, Zakaria, Moussa, Youssoufa.**

Je garderai toujours en souvenir les moments que nous avons passés ensemble. Que Le Tout Puissant nous garde aussi longtemps ensemble et qu'il guide nos pas sur le droit chemin !

**A toutes les PVVIH,** particulièrement celles qui ont collaboré à la bonne réalisation de ce travail. Ne désespérez surtout pas car votre combat est un motif d'espoir pour tout le monde aussi bien dans la lutte contre cette pandémie que dans la réalisation d'autres succès pour la Vie. Courage, et qu'Allah vous prête une longue vie (amen).

**A tous mes encadreurs de l'école maternelle à la FAPH** merci pour vos efforts.

**A ma patrie le Mali.**

A tous ceux qui ont de loin ou de près participé à la réalisation de cette thèse.

Et un merci à tous ceux qui m'ont dit : « et ta thèse, ce n'est pas encore fini? »

# **HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY**

## **Hommages aux membres du jury**

### **A notre maître et Président du jury**

#### **PROFESSEUR ELIMANE MARIKO**

- ✓ **Professeur de pharmacologie à la FMOS et FAPH ;**
- ✓ **Chef de DER des sciences du médicament ;**
- ✓ **Colonel-major des forces armées du Mali.**

C'est un grand honneur et un réel plaisir pour nous d'avoir accepté de présider ce jury de thèse malgré vos multiples et importantes occupations.

Votre disponibilité et votre rigueur scientifique font de vous un homme respecté de tous.

Cher maître, veuillez accepter notre sincère reconnaissance.

**A Notre maître et Juge**

**Professeur Sékou BAH**

- ✓ **Maitre de conférences de pharmacologie à la FMOS et FAPH;**
- ✓ **PHD en pharmacologie ;**
- ✓ **Membre du comité technique de pharmacovigilance ;**
- ✓ **Titulaire d'un master en santé communautaire internationale;**
- ✓ **Secrétaire général du Comité Médical d'Etablissement ;**
- ✓ **Chef du service de la pharmacie hospitalière du CHU du**

**Point G.**

Cher Maître,

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

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

**A Notre maître et Juge**

**Docteur Fatoumata DAOU**

- ✓ **Praticienne Hospitalier au CHU du Point G.**
- ✓ **Pharmacienne responsable de l'unité de dispensation des anti  
cancéreux à la Pharmacie hospitalière du CHU du Point G.**

Cher Maître,

Vous nous avez fait honneur en acceptant de juger ce travail malgré vos multiples occupations.

Vos qualités humaines et intellectuelles, votre simplicité, et vos qualités scientifiques font de vous un exemple à suivre.

Veillez accepter cher Maître, nos sentiments d'estime et de profond respect.

**A Notre maître et Directeur de thèse**

**PROFESSEUR SOUNKALO DAO**

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

Cher Maître

Ce travail est le fruit de tous vos efforts.

Les mots ne peuvent pas exprimer avec exactitude notre profonde admiration et notre profond respect. Vous nous avez suivi et guidé pas à pas dans l'élaboration de ce travail. Votre rigueur dans le travail, votre dévouement sans limite et votre générosité sont des qualités que nous nous efforcerons d'approcher. Nous sommes aujourd'hui comblés d'une immense joie de vous connaître et d'être votre éternel disciple.

Nous vous remercions, cher Maître, pour la patience que vous avez eue à notre égard durant toute notre formation.

Recevez ici notre gratitude et notre attachement.

Qu'ALLAH vous donne longue et heureuse vie. Amen.

**A notre maître et co-directeur de thèse**

**Dr Issa KONATE**

- ✓ **Spécialiste des maladies infectieuses et tropicales ;**
- ✓ **Assistant en maladies infectieuses et tropicales à la FMOS ;**
- ✓ **Praticien hospitalier au CHU du point G.**

**Cher maître,**

Vous nous avez fait honneur en acceptant l'encadrement de ce travail malgré vos multiples occupations.

Vos qualités humaines et intellectuelles, votre simplicité, et vos qualités scientifiques nous ont impressionnés pendant tout le long de ce travail.

Veillez croire cher Maître, l'expression de notre profonde gratitude.

Qu'ALLAH vous protège. Amen

# SIGLES ABREVIATIONS

## LISTE DES SIGLES ET ABREVIATIONS

<b>ABC :</b>	Abacavir
<b>ADNc / ARN :</b>	Acide désoxyribonucléique / Acide ribonucléique
<b>AES :</b>	Accident d'Exposition au Sang
<b>AMM :</b>	Autorisation de Mise sur le Marché
<b>APV :</b>	Amprenavir
<b>ART :</b>	Antirétroviral thérapie
<b>ARV :</b>	Antirétroviral
<b>ATV/r:</b>	Atazanavir/ritonavir
<b>AZT:</b>	Zidovudine
<b>CCR5 :</b>	Récepteurs de $\beta$ Chemokines
<b>CD4 :</b>	Cluster of differentiation 4
<b>CESAC :</b>	Centre d'Ecoute, de Soins, d'Animation et de Conseil
<b>CNAM :</b>	Centre National d'Appui à la lutte contre la Maladie
<b>CPK :</b>	Créatinine Phospho-Kinase
<b>CYP450 :</b>	Cytochrome P450
<b>D4T :</b>	Stavudine
<b>DDC :</b>	Zalcitabine
<b>DDI :</b>	Didanosine
<b>DIE :</b>	Une fois par jours
<b>DRV :</b>	Darunavir
<b>EDS V :</b>	Enquête Démographique et Santé phase V
<b>EFV :</b>	Efavirenz
<b>ETC :</b>	Emtricitabine

<b>ETR :</b>	Etravirine
<b>FAPH :</b>	Faculté de Pharmacie
<b>FMOS :</b>	Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie
<b>Gp:</b>	Glycoprotéine
<b>HCNLS :</b>	Haut Conseil National de Lutte contre le SIDA
<b>IDV/r :</b>	Indinavir / ritonavir
<b>IF :</b>	Inhibiteur de fusion
<b>IMAARV :</b>	Initiative Malienne d'Accès aux Antirétroviraux
<b>INNTI:</b>	Inhibiteur Non Nucléosidique de la Transcriptase Inverse
<b>INTI:</b>	Inhibiteur Nucléosidique de la Transcriptase Inverse
<b>IO:</b>	Infections Opportunistes
<b>IP :</b>	Inhibiteur de Protéase
<b>IST :</b>	Infections Sexuellement transmissibles
<b>ISBS :</b>	Institut Supérieur de Biotechnologie de Sfax
<b>3TC :</b>	Lamivudine
<b>LPV/r :</b>	Lopinavir / ritonavir
<b>Nef:</b>	Negative regulatory factor
<b>NFS:</b>	Numeration Formule Sanguine
<b>NS :</b>	Chlorure de sodium 0.9%
<b>NVP :</b>	Névirapine
<b>OMS :</b>	Organisation Mondiale de la Santé
<b>ONUSIDA:</b>	Programme commun des Nations Unies pour le SIDA
<b>PEPFAR:</b>	Plan d'Urgence du Président des Etats-Unis contre le Sida
<b>PO :</b>	Par voie orale

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

## LISTE DES TABLEAUX :

<b>Tableau I : Liste des ARV disponibles au Mali.....</b>	<b>Page 15</b>
<b>Tableau II: Toxicité des antirétroviraux de première ligne et substitutions recommandées (OMS).....</b>	<b>Page 36</b>
<b>Tableau III : Proposition des schémas de 1<sup>ière</sup> ligne et 2eme ligne.....</b>	<b>Page 38</b>
<b>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.....</b>	<b>Page 40</b>
<b>Tableau V: répartition des patients selon le sexe.....</b>	<b>Page 56</b>
<b>Tableau VI: répartition des patients selon la tranche d'âge.....</b>	<b>Page 56</b>
<b>Tableau VII: répartition des patients selon le poids.....</b>	<b>Page 57</b>
<b>Tableau VIII: répartition des patients selon le statut matrimonial .....</b>	<b>Page 57</b>
<b>Tableau IX : répartition des patients selon la résidence .....</b>	<b>Page 58</b>
<b>Tableau X : répartition des patients selon le niveau d'étude.....</b>	<b>Page 58</b>
<b>Tableau XI: répartition des patients selon la profession.....</b>	<b>Page 59</b>
<b>Tableau XII : répartition des patients selon les prescripteurs .....</b>	<b>Page 59</b>
<b>Tableau XIII : répartition selon le bilan pré-thérapeutique.....</b>	<b>Page 60</b>
<b>Tableau XIV: répartition selon le bilan de suivi à trois mois de traitement ARV .....</b>	<b>Page 61</b>
<b>Tableau XV:répartition des patients selon le type du VIH .....</b>	<b>Page 62</b>
<b>Tableau XVI:répartition selon les manifestations retrouvées chez les patients sous ARV.....</b>	<b>Page 63</b>
<b>Tableau XVII: répartition des patients selon les manifestations retrouvées après la prise des médicaments contre les infections opportunistes chez les patients sous ARV.....</b>	<b>Page 63</b>
<b>Tableau XVIII: répartition des patients selon les manifestations des médicaments conventionnels retrouvés chez les patients sous ARV.....</b>	<b>Page 64</b>

<b>Tableau XIX:</b> répartition des patients selon les manifestations dues aux plantes utilisées sous ARV .....	<b>Page 64</b>
<b>Tableau XX:</b> répartition des patients sous médicaments contre les infections opportunistes.....	<b>Page 65</b>
<b>Tableau XXI:</b> répartition des patients selon la possibilité d'interaction entre les molécules ARV et le type d'interaction.....	<b>Page 67</b>
<b>Tableau XXII:</b> répartition des patients selon les possibilités interactions entre ARV et les médicaments contre les infections opportunistes .....	<b>Page 67</b>
<b>Tableau XXIII:</b> répartition des patients selon les possibilités d'interactions retrouvées entre ARV, les médicaments conventionnels et le type d'interaction.....	<b>Page 68</b>
<b>Tableau XXIV:</b> répartition des patients selon la possibilité d'interaction entre ARV, plante traditionnelles et type d'interaction.....	<b>Page 69</b>
<b>Tableau XXV :</b> liste des plantes traditionnelles utilisées par les patients.....	<b>Page 70</b>

## **LISTE DES FIGURES:**

<b>Figure 1 : Le schéma structural du VIH [35].....</b>	<b>Page 5</b>
<b>Figure 2 : Organisation du génome du VIH [9].....</b>	<b>Page 6</b>
<b>Figure 3 : Etapes du cycle de réplication du VIH [9].....</b>	<b>Page 8</b>
<b>Figure 4 : répartition selon le taux de CD4 et la charge virale aux bilans pré-thérapeutiques. .....</b>	<b>Page 60</b>
<b>Figure 5 : répartition des patients selon le taux de CD4 et charge virale aux bilans de suivi à trois mois de traitement ARV. ....</b>	<b>Page 61</b>
<b>Figure 6 : répartition des patients selon le schéma des traitements ARV.....</b>	<b>Page 62</b>
<b>Figure 7 : répartition des patients selon la prise des plantes traditionnels et médicaments conventionnels avec les ARV .....</b>	<b>Page 66</b>

# SOMMAIRE

## SOMMAIRES

I-INTRODUCTION : .....	1
II- GENERALITES.....	3
III- MATERIEL ET METHODES : .....	51
IV- RESULTATS : .....	53
V- COMMENTAIRES ET DISCUSSION: .....	71
VI- CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS: .....	78
VII- RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES : .....	81
VIII- ANNEXES : .....	86

## **I-INTRODUCTION :**

Plus de trente-quatre ans après la découverte en 1981, les infections dues aux virus de l'immunodéficience humaine (VIH1 et VIH2) constituent de nos jours un problème mondial de santé publique. Leurs conséquences psycho sociales et économiques sont de plus en plus préoccupantes [1].

Le tropisme particulier de ces virus pour les lymphocytes T CD4 qu'ils détruisent, résume la pathologie de cette infection et par ailleurs toutes les difficultés thérapeutiques.

Dans les pays développés, les traitements antirétroviraux (ARV) ont apporté de très bons résultats sur lesquels peut se fonder un espoir [2].

L'introduction de cette thérapie permet de réduire l'incidence des infections opportunistes couramment rencontrées chez les malades du Syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA).

En effet ces nouveaux médicaments antirétroviraux ont baissé la charge virale jusqu'à ce qu'elle devienne indécélable (réduction moyenne du nombre de copies du génome viral) et renforce l'état immunologique des patients (la restauration immunitaire).

L'année 1996 été marquée par l'arrivée des anti-protéases qui, associés aux inhibiteurs de la transcriptase inverse, ont donné naissance à une trithérapie (au moins 3 molécules).

Devant l'émergence des cas de VIH / SIDA au Mali (1,1 %) [3]. le gouvernement en commun accord avec les partenaires au développement a décidé de mettre en place un programme d'accès aux ARV dénommé IMARV : (initiative Malienne d'accès aux antirétroviraux). Ce programme devint une réalité à partir de Novembre 2001 marqué par l'inclusion des malades sous ARV [4].

L'accès aux antirétroviraux apparaît comme une réponse à un besoin ressenti par les patients vivant avec le VIH (PVVIH), la communauté, les personnels de santé et les partenaires.

La déclaration de politique nationale de lutte contre le VIH/SIDA recommande d'assurer la gratuité des soins et des médicaments (ARV) à tous les PVVIH qui ont besoin d'un traitement sans distinction aucune, faisant du Mali le 3ème pays africain à avoir pris cette décision après le Malawi et le Sénégal. Cette déclaration a été effective par un décret d'application du gouvernement, posant les bases d'accès à une prise en charge globale gratuite pour tous les patients séropositifs.

Depuis l'avènement de la trithérapie en 1996 une amélioration significative a été constatée chez les personnes sous traitement antirétroviral avec une diminution du nombre de décès mais également plusieurs effets secondaires par interaction médicamenteuse entre les antirétroviraux ou antirétroviraux et d'autres médicaments [5].

Cette interaction médicamenteuse peut provoquer des effets secondaires sévères ou interférer le désir de grossesse chez certaines femmes ; la conservation, le nombre de prise de certains médicaments, nécessitent la substitution de la molécule en cause par une autre molécule antirétrovirale.

Par ailleurs cette interaction pourrait être due à la prescription du médecin ou la prise des médicaments par automédication.

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

C'est ainsi que nous avons entrepris cette étude pour savoir davantage sur les interactions au cours du traitement ARV au service de la Pharmacie Hospitalière et au Maladies infectieuses et tropicales du CHU du Point G.

Ainsi, nous nous sommes fixés les objectifs suivants :

## **OBJECTIFS**

### **-OBJECTIF GENERAL :**

Evaluer la fréquence des interactions médicamenteuses décelables cliniquement et/ou biologiquement chez les patients suivis sous traitement antirétroviraux au CHU du point G.

### **-OBJECTIFS SPECIFIQUES :**

- a- Déterminer les caractères sociodémographiques de nos patients.
- b- Préciser le type d'interaction médicamenteuse (entre ARV, entre ARV et d'autres traitements).
- c- Identifier les manifestations cliniques et déterminer. le grade des effets secondaires clinico-biologiques engendrés par ces interactions.

# GENERALITES

## **II- GENERALITES**

### **1-EPIDEMIOLOGIE ANALYTIQUE DU VIH**

#### **1-1-HISTORIQUE :**

Depuis 1983, Luc Montagnier et son équipe de l'Institut Pasteur de Paris isolèrent, à partir de ganglions lymphatiques, ce qui se révéla être un nouveau rétrovirus humain. Un peu plus tard, l'équipe de Robert Gallo au National Cancer Institut (NCI) et celle de Jay Lévy à l'Université de Californie à San Francisco isolèrent un rétrovirus sur des patients atteints du VIH\SIDA et des personnes en contact avec des malades. Les trois équipes isolèrent ce que l'on appelle maintenant le HIV, l'agent étiologique du Sida. Un second virus du Sida humain (HIV-2) sera découvert trois ans plus tard par l'équipe de l'Institut Pasteur [6].

#### **1-2- CLASSIFICATION :**

Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) fait partie à la famille des rétroviridae qui constituent une grande famille de virus pouvant infecter pratiquement toutes les espèces animales.

Le VIH appartient à la catégorie des Lentivirus. Ces derniers n'ayant pas de pouvoir transformant sont lytiques, responsables de la destruction cellulaire la mort de la cellule infectée (effet cytopathogène) et sont responsables d'infection à évolution lente [9].

#### **1-3- STRUCTURES DU VIRUS :**

Il a un aspect globalement sphérique pour un diamètre variant de 90 à 120 nm.

Il possède une enveloppe d'origine cellulaire dans laquelle sont ancrées les molécules de glycoprotéine d'enveloppe externe (gp120 pour le VIH1 et gp 125 pour le VIH2) et de glycoprotéine transmembranaire (gp 41 pour le VIH1 et gp 36 pour le VIH2).

La nucléocapside virale est présentée sous une forme de trapèze au centre de la particule virale. Elle est constituée par une protéine interne majeure (car la plus abondante), la p24 pour le VIH1 et la p26 pour le VIH2. C'est à l'intérieur de la capsid que sont présentes les protéines de la nucléocapside, les enzymes (reverse transcriptase et intégrase) et les deux molécules d'ARN (Figure1) [9].

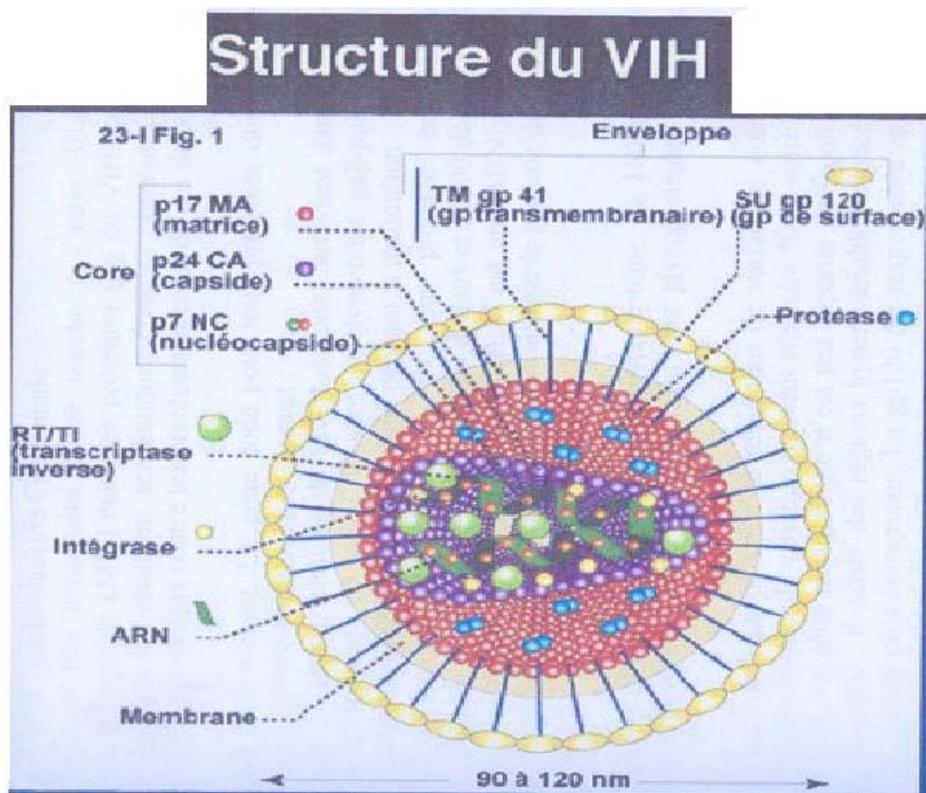


Figure 1 : Le schéma structural du VIH [35].

#### 1-4- ORGANISATION GENOMIQUE DU VIRUS:

Le génome viral est constitué d'au moins trois régions principales appelés gag, Pol et env. qui codent respectivement :

- pour les antigènes de la nucléocapside (p17, p24, p7),
- pour les enzymes nécessaires à la réplication virale (protéase, réserve transcriptase et integrase),
- et pour les protéines de l'enveloppe du virion (gp120, gp41).

Le génome comprend plus de 9200 nucléotides et une longueur de 9,6 kb. De plus, il possède six autres gènes de régulation (Vif, vpr, tat, rev, nef et vpu ou vpx).

L'expression différentielle de tous ces gènes constitue l'une des clés de la régulation du cycle viral et de la pathogenèse du VIH (Figure 2) [9].

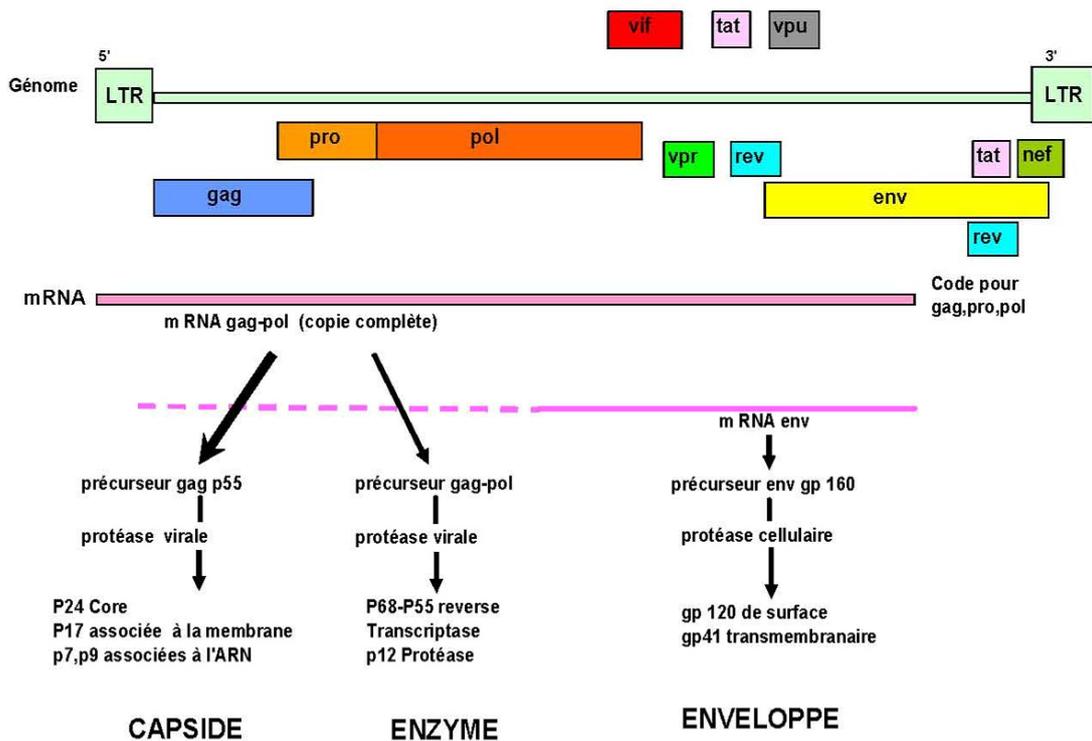


Figure 2 : Organisation du génome du VIH [9].

### 1-5- MULTIPLICATION DU VIRUS :

Les différentes étapes du cycle de réplication du VIH sont essentielles à la compréhension de la physiopathologie de l'infection due au VIH, et surtout, chacune de ces étapes constitue une cible potentielle pour une thérapie antirétrovirale.

Les principales étapes sont les suivantes : la fixation et pénétration ; l'intégration génomique ; le cycle productif [9].

#### *a-Fixation et pénétration :*

La fixation et l'entrée du virus à l'intérieur de la cellule sont basées sur la reconnaissance entre la molécule CD4 (lymphocyte CD4) et la gp120. Cette interaction aboutit à un changement conformationnel de la gp120 qui permet la reconnaissance d'autres domaines de cette même protéine par des protéines de surface appelées co-récepteurs. Il s'agit des molécules CCR5 au niveau des macrophages et des molécules CXCR4 au niveau des lymphocytes. La gp41 permet la fusion de l'enveloppe virale et de la membrane cytoplasmique des cellules cibles.

***b-Intégration génomique :***

A partir de l'ARN viral simple brin, la transcriptase inverse va synthétiser un ADN double brin adapté à l'intégration dans l'ADN cellulaire. Cette intégration a lieu grâce à une enzyme l'intégrase. L'ADN viral intégré est appelé provirus, il peut rester latent sans donner des signes de sa présence pendant des mois voire des années.

*c-Cycle productif:*

Cette étape aboutit à la synthèse :

- d'ARN génomiques qui serviront de génomes pour les nouveaux virions
- d'ARN messagers qui seront traduits en protéines de structure et protéines enzymatiques.

L'assemblage des protéines synthétisées et de deux molécules d'ARN aboutit à la formation de nouveaux virus. Les nouveaux virus sont libérés par bourgeonnement et vont alors à leur tour infecter d'autres cellules cibles accélérant ainsi la dissémination (Figure 3).

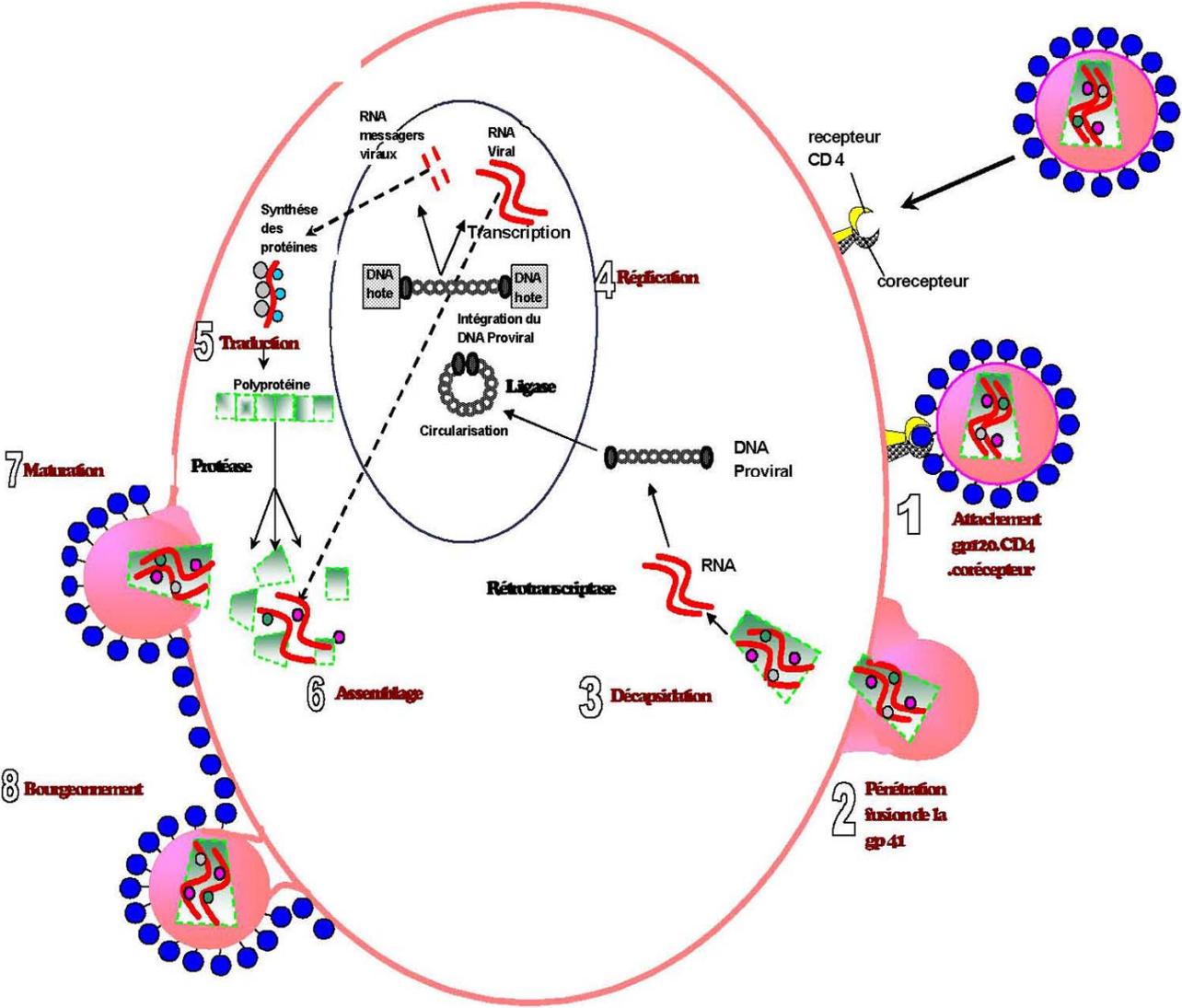


Figure 3 : Etapes du cycle de répliation du VIH [9].

## 1-6- MODE DE TRANSMISSION DU VIRUS:

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

Mais le VIH présente une enveloppe très fragile qui ne peut donc se transmettre qu'à l'occasion de contacts interhumains, «rapprochés ».

Les trois principaux modes de transmission, qui ont été observés sont : les transmissions sexuelle, sanguine et mère-enfant

### **Transmission sexuelle :**

Les virus VIH sont présents dans les sécrétions vaginales et le sperme. Ils sont transmis lors des rapports homosexuels ou hétérosexuels non protégés. Ce mode de transmission est le plus répandu actuellement.

En effet, le risque de transmission dépend du type de relation sexuelle et aussi de la quantité du virus présent dans le sperme ou dans les sécrétions vaginales.

### **Transmission sanguine :** La transmission des VIH par le sang s'effectue lors d'une :

- transfusion de sang ou de dérivés sanguins,
- exposition percutanée à du sang infecté (personnel soignant),
- usage de drogues par voie intraveineuse (toxicomanes).

La transmission par transfusion de sang ou de dérivés sanguins est devenue presque nulle suite au dépistage systématique lors des dons de sang, et aux améliorations techniques liées au dépistage.

### **Transmission mère- enfant :**

Elle a lieu surtout pendant l'accouchement. Elle peut également survenir en fin de grossesse et lors de l'allaitement.

Le taux de transmission materno-fœtal du VIH-1, en l'absence de traitement, est de l'ordre de 20%. Avec la trithérapie préventive, ce taux a chuté jusqu'à 2% [10].

## 2-EPIDEMIOLOGIE DESCRIPTIVE

### -Dans le Monde

En 2013 la croissance globale de l'épidémie mondiale de Sida, 35 millions de personnes [33,2-37,2 millions] vivaient avec le Sida [8].

Le nombre de nouvelle infection continue de diminuer, on estime que 2,1 millions de personnes [1,9 millions-2,4 millions] ont été nouvellement infectées par le VIH en 2013 contre 3,4 millions [3,3millions -3,6 millions] en 2001[7].

Le nombre de décès annuels liés au sida a chuté de 35%, depuis le pic de 2005.

En 2014 1,2 millions de personnes [190000 -1,6millions] sont décédées de causes liées au Sida dans le Monde, contre 2 millions [1,7millions -2,7 millions] en 2005[7].

### -Au Mali[8].

Les résultats de la dernière étude de séroprévalence de l'infection à VIH réalisée en 2012 dans la population générale adulte au cours de l'Enquête Démographie et Sante au Mali(EDSM), ont montré une baisse du taux de prévalence du VIH de 1,3% à 1,1%. L'EDSM n'a pas été réalisée dans les régions touchées par la crise sociopolitique de mars 2012 (Gao, Tombouctou, et Kidal) [8].

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

-Le sexe : Globalement les femmes sont plus touchées que les hommes (respectivement 1,3% et 0,8%).

-Les régions: Le district de Bamako reste le plus touché (1,7%), suivi de Ségou 1,2%, Kayes 1,0%, Koulikoro 1,0%, Sikasso 0,8% et Mopti 0,7%.

Les régions de Kayes et Sikasso connaissent une légère augmentation par rapport à l'EDSM. Par contre on note une diminution de la séroprévalence dans la région de Mopti (1,4% en 2006 à 0,7% en 2012).

-Le milieu : La séroprévalence chez les adultes reste plus élevée en milieu urbain (1,6%) qu'en milieu rural (0,9%).

L'évolution de la séroprévalence chez les groupes à risque selon l'enquête ISBS en 2009 montre une situation toujours préoccupante. Ainsi les pourcentages suivants sont notés chez :

✚ Les professionnelles du sexe : 24,3 %

✚ Les routiers : 2,7%

✚ Les coxeurs : 3,5%

✚ Les vendeuses ambulantes : 3,7%

- ✚ Les aides familiales: 0,9%. Ici on note une baisse de la séroprévalence par rapport à celle de 2006 (0,9% contre 1,3%).

### 3- CLASSIFICATION EN STADE CLINIQUE DU SIDA SELON L'OMS :

D'après l'OMS en 1993, cette classification se déroule en 4 stades:

#### ✚ **Stade clinique 1 :**

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

#### ✚ **Stade clinique 2 :**

- Amaigrissement de plus de 10% du poids corporel de base,
- zona (au cours des cinq années précédentes),
- Manifestation cutaneo-muqueux mineures (dermite, séborrhéique, prurigo, onyxis
- mycotique, ulcération buccales récidivantes, perlèche),
- Infections récidivantes des voies aériennes supérieures,
- et / ou degré d'activité 2 : patient symptomatique, activité normale.

#### ✚ **Stade clinique 3 :**

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

#### ✚ **Stade clinique 4 :**

- Syndrome de cachexie du VIH,
- Pneumocystose pulmonaire,
- Toxoplasmose cérébrale,
- Cryptosporidiose avec diarrhée de plus d'un mois,
- Cryptococcose extra pulmonaire,

- Cytomegalovirose autre qu'hépatique, splénique ou ganglionnaire,
- Virose herpétique cutanéomuqueux depuis plus d'un mois ou viscérale,
- Leuco encéphalopathie multifocale progressive,
- Mycose profonde endémique généralisée (histoplasmosse, coccidioidomycose),
- Mycobacteriose atypique disséminée,
- Septicémie à salmonelle mineure,
- Tuberculose extra pulmonaire,
- Sarcome de Kaposi,
- Encéphalite due au VIH,
- Et/ou degré d'activité 4 : patient alité plus de 50% du temps au cours du mois

Précédent [11].

**La charge virale** : La virémie plasmatique doit être prise en compte quand elle est supérieure à 100.000 copies/ml.

#### **4- PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DU VIH :**

##### **4-1- Objectif**

- Au plan clinique : prolongation et meilleure qualité de vie des PVVIH.
- Au plan virologique : réduction de la charge virale au stade de l'in-délectabilité (<50 copies/ml) aussi longtemps que possible.
- Au plan immunologique : reconstitution tant qualitative que quantitative du système immunitaire ( $CD4 > 500/mm^3$ ).
- Au plan thérapeutique : atteinte virologique avec peu d'effets secondaires corollaire d'une meilleure adhérence au traitement.
- Au plan épidémiologique : réduction de la transmission du VIH [12,15].

##### **4-2- Principes**

- ❖ C'est un traitement à vie, qui nécessite une excellente observance de la part des patients et un suivi régulier par le personnel soignant et par les organisations communautaires.
- ❖ Le traitement antirétroviral est une multithérapie associant généralement deux inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI) à un inhibiteur non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) ou un inhibiteur de protéase (IP) et / ou un inhibiteur d'intégrase ou d'autres classes thérapeutiques

- ❖ Les combinaisons thérapeutiques fixées doivent être privilégiées pour favoriser l'observance et diminuer le coût de la prise en charge.
- ❖ Les molécules utilisées doivent figurer sur la liste des médicaments essentiels du Mali ou bénéficier d'une autorisation spéciale de mise sur le marché et doivent être nécessairement pré-qualifiées par l'OMS et le PEPFAR.
- ❖ Le traitement prendra en compte la prise en charge des co-morbidités.

#### **4-3-Les médicaments disponibles :**

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

- ❖ Les Inhibiteurs Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse : INTI

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

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

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

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

- ❖ Les Inhibiteurs de la Protéase : IP

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

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

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

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

#### **4-3-1- LES ANTIRETROVIRAUX. (ARV)**

##### a. Définition des arv :

Les antirétroviraux constituent un ensemble de médicaments anti-infectieux actifs sur les virus du syndrome de l'immunodéficience acquise (VIH1 et VIH2). Il s'agit des médicaments essentiellement virostatiques qui agissent par inhibition enzymatique [12].

##### b. Histoire de la molécule antirétrovirale :

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

Son activité antirétrovirale (sur le virus du frein) fut démontrée en 1975 ; son activité contre le VIH a été démontrée au National Cancer Institute (USA) ensuite son développement clinique subventionné conduit dans un temps record aboutit à une autorisation de mise sur le marché en 1987[13].

Molécule simple dérivée de la thymidine, en traite de la laitance de Hareng, la zidovudine a bénéficié rapidement d'un mode de production moins coûteux, à partir de D- Xylose [13].

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

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

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

En 1996 une autre famille d'antirétroviraux fut disponible, les inhibiteurs de la protéase qui feront naître de nouveaux espoirs, par la trithérapie [14].

c. Molécules disponibles au Mali [8]:

**TABLEAU I : Liste des ARV disponibles au Mali [8]**

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

d. Différentes molécules ARV et leurs monographies :

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

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

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

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

**Monographie des INRT**

*d-1-1 Zidovudine (AZT) :*

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

**Présentation :**

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

Comprimés pelliculés à 300 mg ; boîte de 60 ;

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

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

**Indications :**

Infection de l'adulte et de l'enfant ;

Traitement préventif de la transmission materno-fœtale du VIH :

Prophylaxie après exposition.



IV, le cotrimoxazole etc..), nécessite une surveillance. Le ganciclovir, les anticancéreux et la pyriméthamine augmentent la toxicité hématologique.

**Interactions alimentaires :** bonne absorption digestive (60 à 70%) peut être prise pendant ou en dehors des repas.

Pharmacocinétique :

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

Absorption digestive 60-70%.

Glucurono-conjugaison (50 à 80%).

Élimination rénale.

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

*d-1-2 Didanosine (DDI) :*

C'est un analogue nucléosidique de la désoxy-adénosine.

**Présentation :**

Comprimés à 25mg, 50mg, 100mg, 150mg et 200mg, boîte de 60 ; gélules à 125mg, 200mg, 250mg, 400mg, boîte de 30 ;

Poudre pour suspension buvable, flacon de 2 et 4g ;

Flacon pour perfusion à 200mg / ml

**Indications :**

- ❖ infection à VIH de l'adulte et de l'enfant,
- ❖ Prophylaxie après exposition.
- ❖ Posologie : Adulte : poids - > 60kg : 400mg / jour en une ou deux prises :  
- <60kg : 250mg / jour en 1 ou 2 prises :

En cas d'insuffisance rénale, adapter à la clairance de la créatinine

26-49 ml / mn 125-200 mg / jour

<25 ml / mn 50-100 mg / jour

Enfant > 25kg : 200mg / jour en 1 ou 2 prises.

25kg : 10mg /kg en 1 ou 2 prises.

### **Effets secondaires**

**Clinique** : diarrhées, douleurs abdominales, nausées, vomissements, asthénies, perte de poids, hépatites, pancréatites, neuropathies périphériques etc.

**Biologique** : altération de la fonction hépatique : hyperruricémie : élévation des amylases et des lipases sériques.

### **Interactions médicamenteuses :**

La zalcitobine, la Stavudine, le chloramphénicol et l'éthambutol potentialisent les neuropathies périphériques. La pentamidine IV augmente le risque de pancréatite.

Le ritonavir, le ganciclovir et le ténofovir interfèrent avec la DDI.

### **Interaction Alimentaires :**

Gélules gastro-résistantes : absorption diminuée de 20% par les repas à prendre

2 heures avant et 2 heures après un repas, avec au moins 100ml d'eau.

Pharmacocinétique :

$\frac{1}{2}$  vie intracellulaire = 25-40 heures.

Élimination rénale pour 50%

**Contre-indications** : allergie connue à l'un des constituants, association avec la

DDC et la D4T.

### *d-1-3 LA STAVUDINE (D4T)*

#### **Présentation :**

Gélules à 15mg, à 20mg, 30mg, 40mg, boîte de 56 et 60 gélules :

Poudre pour solution orale à 1mg / ml, flacon de 200ml.

**Indications :** Infection à VIH de l'adulte et de l'enfant de plus de 3 mois.

#### **Posologie :**

Adulte > 60kg ou plus : 80mg / jour en 2 prises toutes les 12 heures :

Adulte < 60kg : 60mg / jour en 2 prises toutes les 12 heures.

Si insuffisance rénale, adapter à la clairance de la créatinine.

26-49 - 27 -ml / mn 30-40mg / jour

< 25ml / mn 15-20mg / jour

Chez l'enfant >3 mois :- poids < 30kg : 2mg / jour en 2 prise ; poids >30kg : posologie adulte de moins de 60kg.

#### **Effets Secondaires :**

**Clinique :** neuropathies périphériques dose dépendante (15 à 20%), pancréatite

(2 à 3%), mitochondriopathies observées après un traitement prolongé des manifestations variées : asthénie, hépatite, pancréatite, neuropathies etc.

**Biologique :** augmentation des aminotransférases, neutropénie et thrombopénie.

#### **Interactions médicamenteuses :**

La zalcitabine, l'isoniazide, le nitrofurantoïne, les anticancéreux, la DDI, le dapsone, l'isoniazide, le métronidazole etc., potentialisent les neuropathies périphériques. La doxorubicine inhibe l'activation de la D4T. Il y a un risque de pancréatite en association avec la pentamidine IV.

La cimétidine, le cotrimoxazole, la ranitidine et le triméthoprime interfèrent avec la D4T.

**Interactions alimentaires :**

Absorption 86%, un peu diminuée par les aliments à prendre à jeun au moins 1 heure avant les repas.

**Pharmacocinétique :**

½ vie intra cellulaire 3h30mns.

Elimination 40% rénale.

**Contre- indications:** Allergie à la stavudine ou à l'un des excipients, association avec la zidovudine, association avec la doxorubicine, neuropathies sévères.

*d-1-4 LA LAMIVUDINE (3TC) :*

C'est un analogue nucléotidique de la cytosine, énantiomère négatif de la 2

Désoxy-3 thiocytidine.

**Présentation :**

Comprimés pelliculés à 150 mg, boîte de 60 comprimés :

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

**Indications :**

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

Prophylaxie après exposition :

Hépatite B chronique active.

**Posologie :**

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

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

- 26-49ml / mn 150mg / jour

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

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

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

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

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

**Interactions médicamenteuses :**

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

**Interactions alimentaires :**

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

**Pharmacocinétique :**

½ vie intracellulaire = 12 heures :

Elimination rénale.

**Contre-Indications :**

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

*d-1-5 L'ABACAVIR (ABC) :*

C'est un analogue nucléotidique de la transcriptase inverse.

**Présentation :**

Comprimés à 300mg, boîte de 60 comprimés :

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

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

**Posologie :**

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

En cas d'insuffisance hépatique : adapter les doses :

Légère : 300mg X2 /jour

Modérée : le traitement est à éviter

Sévère : contre-indiqué

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

**Effets secondaires :**

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

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

**Interactions médicamenteuses :**

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

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

**Interactions alimentaires :**

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

**Pharmacocinétique :**

½ vie intracellulaire = 3,3 heures

Catabolisé par le foie

Élimination urinaire à 83%

**Contre-indications :**

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

*d-1-6 Association : AZT+3TC :*

**Présentation :** Comprimés contenant 150mg de Lamivudine + 300mg de

Zidovudine, boîte de 60 comprimés.

**Indications :** Infection à VIH de l'adulte et de l'adolescent de plus de 12 ans.

**Posologie :** 1 comprimé toutes les 12 heures.

*5 1-7 Association : AZT+3TC+ABC :*

**Présentation :** Comprimés contenant 300mg de Zidovudine+150mg de

Lamivudine+300 mg d'Abacavir, boîte de 60 comprimés.

**Indications :** Infection à VIH de l'adulte et de l'adolescent de plus de 12 ans.

**Posologies :** 1 comprimé toutes les 12 heures.

*d-1-8 Association. D4T+ 3TC+NVP :*

**Présentation :** comprimés contenant 30 ou 40mg de stavudine +150mg de lamivudine +200mg de névirapine, boîte de 60 comprimés.

**Indications :** infection à VIH de l'adulte et de l'adolescent de plus de 12 ans.

*d-2 LES INHIBITEURS NON NUCLEOSIDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE*

*INVERSE (INNTI)*

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

*d-2-1 LA NEVIRAPINE (NVP) :*

C'est un dérivé de la dipyrindodiazépinone.

**Présentation :**

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

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

**Posologie :**

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

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

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

**Effets secondaires :**

**Clinique :** Rash cutané pouvant être sévère (y compris le syndrome de Stevens-Johnson fatal), céphalées, fièvre, nausées et vomissements.

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

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

**Interactions alimentaires :**

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

**Pharmacocinétique :**

Métabolisé par le cytochrome P450

Élimination urinaire 80%, 10% fécale

**Contre-indications :**

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

*d-2-2 L'EFVIRENZ (EFV) :*

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

**Présentation :** Gélules à 600mg boîte de 30 gélules, à 200mg boîte de 90,

Solution buvable à 30mg /ml, flacon de 180 ml

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

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

Solution orale : 720 mg (=24 ml)

**Effets secondaires :**

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

**Biologique :** élévation des aminotransférases, élévation du cholestérol total.

**Interactions médicamenteuses :**

Les substrats du CYP3A tels que le cisapride, les dérivés de l'ergot de seigle, les inhibiteurs calciques, les opiacés ont des effets majorés en présence de l'efavirenz.

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

**Interactions alimentaires :**

Absorption un peu augmentée par les repas, peut être pris pendant ou après les repas.

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

Métabolisé par le cytochrome P450

Élimination 14-34% urinaire 16-61% Fécale

**Contre-indications :** La grossesse, allergie connue à l'un des constituants ; insuffisance hépatique et rénale ; l'allaitement, association avec les substrats du

CYP3A (dérivés de l'ergot de seigle, le cisapride, le midazolam et le triazolam).

### *d-3 LES INHIBITEURS DE PROTEASES (IP) :*

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

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

**Les différentes molécules,** on distingue :

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

#### *d-3-1 L'INDINAVIR (IDV) :*

**Présentation :**

Gélules à 200mg, boîte de 360 gélules ; gélules à 400mg, boîte de 18, 90,180 gélules.

**Indications :** infection à VIH de l'adulte.

Posologie : 2400mg / jour en 3 prises de 800mg toutes les 8 heures.

**Effets secondaires :**

**Clinique :** Troubles digestifs à type de nausées, diarrhées, vomissements, douleurs abdominales, céphalées, sécheresse de la peau et lithiase des voies urinaires possibles.

**Biologique :**Hyperbilirubinémie non conjuguée, une augmentation des triglycérides et du cholestérol.

### **Interactions médicamenteuses :**

La rifampicine, la rifabutine, l'amprenavir et le prednisone baissent les concentrations de l'indinavir ; son association est contre indiquée avec les substrats du CYP3A tels que : le cisapride, les dérivés de l'ergot de seigle, car il y a une potentialisation de leurs actions. Autres interactions : les antiulcéreux, l'acyclovir etc.

### **Interactions alimentaires :**

Absorption rapide à jeun, diminuée de 80% par les repas surtout gras, sauf si association avec le ritonavir ou le nelfinavir.

Apprendre à jeun 1 heure avant et 2 heures après les repas. Boire 1,5 à 2 litres d'eau / jour.

### **Pharmacocinétique :**

½ vie plasmatique = 1h30mn-2 heures ;

Métabolisé par le cytochrome P450 3A4 ;

Elimination biliaire.

### **Contre-indications :**

Hypersensibilité au produit, insuffisance rénale et hépatique ;

Association déconseillée avec le cisapride, les dérivés de l'ergot de seigle.

*d-3-2 LE RITONAVIR (R) :*

### **Présentation :**

Gélules à 100 mg, boîte de 84 gélules ;

Solution buvable à 80mg / ml.

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

**Posologie :** dose croissante les 14 premiers jours.

**Adulte :** J1 : 300 mg x 2 / jour.

J2 – J3 : 400mg x 2 / jour.

J4 : 500 mg x 2 / jour

J5 et suivants : 600 mg x 2 / jour.

**Enfant** : 250 mg / m<sup>2</sup> x 2 / jour et augmenter de 50mg tous les 2-3 jours jusqu'à

700 mg / m<sup>2</sup> / jour en 2 prises toutes les 12 heures.

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

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

200 mg x 2 / jour.

### **Effets Secondaires :**

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

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

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

### **Interactions médicamenteuses :**

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

### **Interactions alimentaires :**

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

**Pharmacocinétique :**

½ vie plasmatiques = 3h30mns-5 heures.

Métabolisé par le cytochrome P450E

*d-3-3 LE NELFINAVIR :*

**Présentation :**

Gélule à 250 mg boîte de 60, poudre à 50 mg / ml, flacon de 144 g.

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

**Posologie :**

**Adulte :** 750 mg x3 / jour ;

Enfant plus de 13 ans ; 25 à 30 mg / kg x 3 / jour.

Enfant de 2 à 13 ans ; 25 à 30 mg / kg x 3 / jour.

**Effets secondaires :**

**Clinique :** diarrhées, nausées, vomissements, rash cutanés, hématome chez hémophile.

**Biologique :** élévation des CPK, des transaminases et du cholestérol Neutropénie, hyperglycémie etc.

**Interactions médicamenteuses :**

La rifampicine baisse son efficacité. Le cisapride, les dérivés de l'ergot de seigle, l'hydroquinidine sont potentialisés avec ce produit. Autres interactions : La cimétidine, la clarithromycine, le prednisolone, le fluconazole etc.

**Interactions alimentaires :**

L'absorption est augmentée par les aliments, à prendre au cours des repas.

**Pharmacocinétique :**

½ vie plasmatique = 3h30mn – 5 heures

Métabolisé par le cytochrome P450

Élimination biliaire.

**Contre-indications :** hypersensibilité à l'un des constituants.

La prise concomitante avec terfénaire (antihistaminique) peut donner une arythmie mortelle, le cisapride, les dérivés de l'ergot de seigle, la rifampicine sont contre indiqués.

*d-4 AUTRES IP :*

Amprénavir, lopinavir, Atazanavir, Fosamprenavir.

*d-5 LES INHIBITEURS D'ENTREE DU VIH DANS LA CELLULE : [15]*

Les inhibiteurs de fusion.

**ENFUVIRTIDE : (fuzéon)**

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

e. Associations recommandées [8, 17] :

Le traitement initialement recommandé est une trithérapie associant deux inhibiteurs nucléosidés avec soit une anti protéase, soit un inhibiteur non nucléotidique de la transcriptase inverse :

En première ligne : AZT ou D4T + EFV ou NVP, la molécule D4T a été retirée du marché à cause de ses effets secondaires.

En deuxième ligne : ABC ou TDF + DDI

Lopinavir + Ritonavir

Ou Nelfinavir (NFV)

Ou Saquinavir + Ritonavir

Ou Indinavir + Ritonavir (ritonavir à faible dose).

Plus récemment une association comportant 3 inhibiteurs nucléotidiques paraît être une alternative pour le traitement de première ligne. D'autres associations médicamenteuses sont en cours d'évaluation.

f. Associations non recommandées [8, 17, 20] :

Du fait de leurs toxicités neurologiques, hépatiques, ou leurs effets antagonistes certaines associations médicamenteuses sont déconseillées.

g. Bilan pré-thérapeutique [8, 17] :

Le bilan clinico-biologique est le suivant :

*g-1 Examen clinique :*

-Quantifier le poids et la fièvre,

-Rechercher les opportunistes digestives, pulmonaires, ou cutanéomuqueuses, rechercher la grossesse chez la femme,

-Indice de Karnofsky.

*g-2 Examen biologique :*

Le dosage du taux de CD4+, la charge virale, les transaminases, la glycémie, la créatinémie, la NFS (Numération Formule Sanguine), les plaquettes et le bilan lipidique.

D'autres sérologies peuvent être demandées, telles que la sérologie VHB et VHC, la sérologie toxoplasmose, la sérologie cytomégalovirus.

*g-3 Examen radiologique : Radiographie pulmonaire en cas de symptomatologie pulmonaire.*

Intradermo-réaction à la tuberculine.

## **5-PROTOCOLES THERAPEUTIQUES ANTIRETROVIRAUX CHEZ L'ADULTE ET L'ADOLESCENT**

### **5-1-INDICATIONS DU TRAITEMENT**

L'indication du traitement sera en fonction de l'état clinique, immunologique et/ou virologique du patient (cf. classification OMS révisé<sup>1</sup> en annexe).

#### ***5-1-1-Si la numération des lymphocytes T CD4 est disponible***

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

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

**Stade I OMS avec un taux de lymphocytes T CD4  $\leq 500 /\text{mm}^3$**

Pour les patients stade I OMS ayant un taux de lymphocytes T CD4 supérieur à 500/mm<sup>3</sup>, le traitement sera instauré en fonction de :

-l'évolution clinique

-l'existence de co-morbidité : Hépatite B, Hépatite C, néphropathie ou autre atteinte d'organe liée au VIH

-la charge virale quand elle est disponible (charge virale supérieure ou égale à 100000 copies/ml à deux contrôles (à trois mois d'intervalle)

- la motivation du patient.

Pour les patients asymptomatiques avec des lymphocytes T CD4 supérieur à 500/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 et de la charge virale tous les 6 mois

### **5-1-2-Si la numération des lymphocytes T CD4 n'est pas disponible**

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

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

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

## **5-2-SCHEMAS THERAPEUTIQUES**

Est considéré comme schéma de première ligne tout schéma de première intention prescrit chez un sujet naïf de tout traitement antirétroviral. Toute substitution en cas d'intolérance par exemple est aussi considérée comme un schéma alternatif de première ligne.

Est considéré comme schéma de deuxième ligne tout schéma prescrit après échec thérapeutique de 1ère ligne.

### **5-2-1-Schémas de première ligne pour le VIH1**

Il associe deux inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse

(INTI) et un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI).

Le régime préférentiel en première intention est le suivant :

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

Les régimes alternatifs suivants sont possibles :

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

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

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

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

**TABLEAU II: 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>
<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 :**

- Ne pas utiliser le Tenofovir (TDF) en cas d'insuffisance rénale (IR)
- En cas de troubles neuropsychiatriques graves (hallucination et psychose) imputables à l'Efavirenz cette molécule est remplacée par la Névirapine.
- La Névirapine (NVP) doit être administrée à demi-dose (200 mg/jour) pendant les 14 premiers jours de traitement puis en pleine dose (200 mg x 2/jour) par la suite
- En cas d'arrêt de la Névirapine pour une durée excédant 7 jours, sa réintroduction doit toujours se faire à dose progressive
- Si un traitement contenant un INNTI (longue demi-vie) doit être arrêté, les deux INTI doivent être poursuivis pendant 15 jours.
- En cas de toxicité hépatique ou dermatologique imputable à la Névirapine, cette molécule est remplacée par l'Efavirenz (surveillance régulière)
- En cas d'anémie imputable à la zidovudine, cette molécule est remplacée par le Tenofovir (TDF) ou Abacavir (ABC) en tenant compte de leur compatibilité
- En cas d'association Abacavir + Névirapine /Efavirenz il faut une surveillance clinique accrue.

- En cas d'anémie et/ou de neuropathies utiliser un schéma à base d'Abacavir et Tenofovir ou d'Abacavir et Lamivudine.

Il faut proscrire les associations suivantes :

Tenofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) + Abacavir (ABC), en raison de la fréquence élevée des échecs virologiques précoces et de la toxicité pancréatique.

### **5-2-2 Cas particuliers**

#### **a-Traitement de la coinfection VIH/TB**

Le traitement antirétroviral doit être systématique chez toute personne vivant avec le VIH et présentant une tuberculose active quel que soit le taux de lymphocyte T CD4.

IL existe des interactions médicamenteuses entre les INNTI ou les IP et la Rifampicine. La Névirapine (NVP) n'est pas recommandée en raison de son hépatotoxicité additive à celle des antituberculeux. L'Efavirenz (EFV) sera préféré parmi les INNTI.

Les schémas de 1<sup>ère</sup> ligne proposés sont :

**1 ère option : Tenofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV)**

**2 eme option : Zidovudine (AZT) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV)**

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

- Tuberculose révélatrice d'une infection à VIH : Commencer d'abord par le traitement antituberculeux, puis le TARV dès que possible dans 8 jours.
- En cas de découverte de la tuberculose sous traitement ARV, adapter le traitement :
  - Si deux INTI + EFV ne pas changer le schéma en cours
  - Si deux INTI+ NVP substituer la NVP par EFV ou 3 INTI ou continuer deux INTI + NVP en renforçant le contrôle des transaminases : J5, J15, M1, M2 et M3.

En cas de tuberculose chez un patient VIH-2, utiliser préférentiellement :

**Tenofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) + LPV/r**

Une ligne temporaire composée de 3 INTI : AZT+3TC+ABC pendant les deux premiers mois pourrait être une alternative au schéma préférentiel.

Les schémas de 2<sup>ème</sup> ligne suivants sont proposés :

**Tableau III : Proposition des schémas de 1<sup>ère</sup> ligne et 2<sup>ème</sup> ligne**

Schéma 1 <sup>ère</sup> ligne	Schéma 2 <sup>ème</sup> ligne	
	INTI	IP
TDF +3TC +EFV	AZT+3TC	LPV/r ou ATV/r
AZT + 3TC + EFV	TDF + 3TC	
ABC+ 3TC + EFV	TDF + 3TC AZT+ 3TC	

b- Prise en charge des patients infectés par le VIH-2 ou co-infection VIH-1 et VIH-2 (ou patients infectés par le VIH-1 du groupe O)

Le choix thérapeutique doit exclure les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse qui ne sont pas efficaces sur le VIH-2 ou sur VIH-1 de groupe O.

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

Le traitement préférentiel de première ligne est le suivant:

**Tenofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) + Lopinavir / Ritonavir (LPV/r)**

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

- Zidovudine (AZT) + Lamivudine (3TC) + ATV/r ou
- Abacavir (ABC) + Lamivudine (3TC) + ATV/r ou
- Zidovudine (AZT) + Lamivudine (3TC) + Abacavir (ABC)

### **5-2-3-Traitement de 2<sup>ème</sup> ligne**

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

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

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

#### **▪ Echec clinique**

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

#### **▪ Echec immunologique**

- Si le taux de lymphocytes TCD4 reste  $< 100 / \text{mm}^3$  à M12
- Retour du nombre de lymphocytes TCD4 au niveau ou sous le niveau pré thérapeutique, en l'absence de la survenue d'une infection concomitante pouvant expliquer cette baisse

#### **▪ Echec virologique**

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

#### **b- Schémas proposés**

#### **▪ 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 et renforcer 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. Si la charge virale reste inférieure à 1000 copies/ml, maintenir le traitement de 1<sup>ère</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. La lamivudine (3TC) doit être toujours maintenue en 2<sup>ème</sup> 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 + (EFV ou NVP)	(ABC ou TDF)+ 3TC	LPV/r ou ATV/r
TDF + 3TC + (EFV ou NVP)	(AZT ou ABC) + 3TC	
ABC+ 3TC + (EFV ou NVP)	3TC + (AZT ou TDF)	
AZT +3TC + (ABC ou TDF)	EFV ou NVP	

▪ **Choix des molécules de 3<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
  - o Envisager de maintenir la Lamivudine (3TC) même en cas de présence de résistance documentée (mutation M184V)
- Sélectionner un IP boosté actif et éviter autant que possible l'utilisation de 2 IP boostés.

#### **Le schéma de troisième ligne recommandé sera :**

- en fonction des molécules actives issues du génotypage ;
- Si absence du génotypage, le staff proposerait.

**Darunavir/r (DRV/r)+ 1INTI sensible (3TC) + Raltégravir (RAL)**

#### **5-2-4-Traitements associés aux antirétroviraux**

a- Prophylaxie des infections opportunistes

Le cotrimoxazole doit être prescrit (faible 400/80 mg 2 comprimés par jour ou fort 800/160 mg un comprimé /jour) chez :

Tout adulte symptomatique (stade II, III et IV)

Tout patient ayant un taux de lymphocyte TCD4  $\leq 350 / \text{mm}^3$

En cas de réaction au Cotrimoxazole, on procèdera, sous étroite surveillance, à un test de réintroduction progressive à raison de  $\frac{1}{4}$  de comprimé à augmenter progressivement de  $\frac{1}{4}$  de comprimé tous les deux jours jusqu'à la dose normale. On y associera un traitement symptomatique antihistaminique.

NB : Si le taux des lymphocytes TCD4 est supérieur à  $350/\text{mm}^3$  et reste stable pendant au moins 6 mois, la prophylaxie peut être interrompue.

La chimio prophylaxie à l'isoniazide 5 mg /kg/j pendant 6 mois chez les malades indemnes d'une tuberculose active.

Une vaccination contre le virus de l'hépatite B sera proposée si l'antigène HBs et les anti-HBc sont négatifs. En cas de Lymphocyte TCD4  $\leq 500 / \text{mm}^3$ , une double dose du vaccin (40  $\mu\text{g}$ =20 $\mu\text{g}$ X2) en une seule injection intramusculaire dans le deltoïde est administrée à M0, M1, M6 et M12.

En cas de Lymphocyte TCD4  $>500/\text{mm}^3$ , il est administré la dose standard de 20  $\mu\text{g}$  en injection intramusculaire dans le deltoïde à M0, M1 et M6

#### b- Traitement prophylactique des infections opportunistes

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

## **6-GENERALITES SUR LES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES**

Principes généraux des interactions médicamenteuses

**Définition** : On peut définir une interaction médicamenteuse comme le phénomène par lequel deux médicaments ou plus interagissent et entraînent une modification de l'efficacité ou de la toxicité d'un des médicaments [23].

### **6-1-RAPPELS SUR LES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES :**

En fonction du siège physiologique de la modification, les interactions médicamenteuses peuvent se subdiviser en deux grandes familles : les interactions médicamenteuses pharmacodynamiques et les interactions médicamenteuses pharmacocinétiques [24].

#### **6-1-1-Interactions médicamenteuses pharmacodynamiques :**

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

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

En revanche, si les deux molécules sont antagonistes, un effet d'inhibition de la première par la deuxième, survient comme par exemple lors de l'association d'un d4T et AZT. Ces effets de potentialisation et d'inhibition peuvent aussi se retrouver sans que les deux médicaments agissent sur la même cible pharmacologique. En effet, il peut également y avoir une interaction si deux médicaments agissent sur deux systèmes physiologiques différents mais dont l'un régule l'action de l'autre [24].

#### **6-1-2-Interactions médicamenteuses pharmacocinétiques :**

Ces interactions interviennent lors des grandes étapes pharmacocinétiques.

a. Absorption :

Les interactions concernées par la phase d'absorption résultent essentiellement de modification de la solubilité illustrée par la complexation des fluoroquinolones par les sels de fer ou le sucralfate, d'effet barrière entre la molécule et la muqueuse digestive survenant lors de l'administration d'un médicament avec un pansement gastrique [24].

b. La distribution :

Les interactions médicamenteuses survenant lors de la phase de distribution concernent principalement les phénomènes de déplacement d'un principe actif lié aux protéines plasmatiques par un autre principe actif de plus grande affinité. Le médicament déplacé voit alors sa fraction libre augmenter [24].

c. Métabolisme :

Les xénobiotiques sont métabolisés par deux types de réactions :

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

Les interactions observées concernent surtout les réactions de phase I. Une inhibition peut être observée comme par exemple lors de l'association de fluconazole et la Nevirapine où le fluconazole inhibe le métabolisme de la Nevirapine. A l'inverse, une induction enzymatique peut survenir par exemple dans l'association entre le phénobarbital et les contraceptifs oraux où le barbiturique stimule le métabolisme de l'oestro-progestatif [25].

d. Elimination :

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

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

- ❖ modification de la fraction de la forme ionisée de la molécule comme par exemple lors de l'association de phénobarbital avec un alcalinisant urinaire (trométamol comme exemple) [24].

## 6-2-INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES SPECIFIQUES AUX ANTIRETROVIRAUX:

Les interactions les plus fréquemment rencontrées concernent les INNTI et les IP, métabolisés par les cytochromes P450 [26].

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

L'étravirine est, de plus, métabolisée par le CYP2C19, ce qui lui confère un profil d'interactions différent. Le ritonavir, le lopinavir, l'amprénavir, le darunavir et surtout le tipranavir sont également inducteurs de certaines enzymes du métabolisme et de transporteurs, rendant très complexe la prévision des interactions médicamenteuses chez des malades recevant une multithérapie. Rappelons que zidovudine, abacavir, didanosine, raltégravir sont métabolisés par des enzymes n'appartenant pas à la classe des CYP(ils sont métabolisés par glucuronyltransférase) mais qui sont sensibles aux inducteurs enzymatiques. Les interactions par inhibition sont plus rares (voir plus loin, didanosine-ténofovir et atazanavir-raltégravir) [32].

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

**-Inhibition des enzymes et transporteurs** : elle est le plus souvent due à une compétition de deux médicaments sur le site de fixation de l'enzyme qui les métabolise, le médicament qui a la plus forte affinité diminuant le métabolisme du médicament associé. La survenue d'interaction est immédiate, dès que les deux médicaments sont associés. Les conséquences sur la pharmacocinétique du médicament associé sont donc une diminution de sa clairance, une augmentation de ses concentrations plasmatiques et une diminution de la formation de ses métabolites. L'activité thérapeutique de médicament associé est augmentée, ainsi que le risque de survenue d'effets indésirables. Le ritonavir, même à faible dose, est l'un des inhibiteurs le plus puissant CYP3A4 [32].

**-induction des enzymes et des transporteurs** : elle est due à une augmentation de synthèse des CYP (ou d'une façon plus générale, de toute enzyme qui participe au métabolisme des médicaments, y compris les UGT). La capacité de synthèse de ces protéines est maximale en 6 à 10 jours. Les conséquences sur la pharmacocinétique du médicament associé sont donc une augmentation de sa clairance, une diminution de ses concentrations plasmatiques et une augmentation de la formation de métabolites. L'activité d'un médicament associé à un antirétroviral inducteur enzymatique pourrait être modifiée (diminuer ou augmenter) selon le type de médicament [32].

### **6- 2-1-Interaction entre les antirétroviraux :**

a. Interaction entre les INTI (Inhibiteur Nucléosidique/nucléotidique de la transcriptase inverse). Les interactions n'expliquent pas la moindre efficacité des trithérapies d'INTI par rapport aux trithérapies comportant deux classes d'antirétroviraux (2INTI+1INNTI ou 2 INTI +1 IP/r). Une seule interaction pharmacocinétique a été décrite à ce jour : en présence de ténofovir, les concentrations plasmatiques de didanosine augmentent. Le ténofovir inhibe la purine nucléoside phosphorylase [32].

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

Compte tenu des profils métaboliques différents, ces interactions sont rares et imprévisibles. Il a été montré que le tenofovir diminue les concentrations d'atazanavir (ATV/r) → pas changements des doses ; par contre ATV/r et lopinavir (LPV/r) augmentent les concentrations de tenofovir (TDF) ce qui nécessite une surveillance rénale étroite [27, 28].

c. Interactions entre INNTI et IP :

Elles sont la conséquence du caractère inducteur des INNTI, qui diminuent les concentrations et donc l'efficacité des IP associés. L'utilisation des IP/r diminue les conséquences de l'effet inducteur. Les posologies d'IP à utiliser en association aux INNTI n'ont pas toutes été validées [32].

d. Interactions entre les IP :

Associations de deux IP à une faible dose de ritonavir ont fait l'objet de nombreuses études. Cependant, leur prescription doit être prudente car l'efficacité de certaines de ces associations n'a pas été validée et les interactions ne sont pas toujours prévisibles [29,30, 32].

Par ailleurs l'utilisation de nouvelles classes d'antirétroviraux permet souvent d'obtenir une efficacité supérieure à l'association de deux IP/r [32].

Ritonavir puissant inhibiteur augmente des concentrations des IP « effet boost » [28].

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

e. Interactions avec les nouveaux antirétroviraux : raltegravir

L'atazanavir associé au ritonavir augmente d'environ 50% les concentrations de raltegravir par inhibition de l'UGT1A1, Cependant, il n'y a pas d'indication spécifiquement pharmacologique à une association de ces deux médicaments [32].

**6-2-2-Interactions entre antirétroviraux et autres médicaments :**

Il s'agit de médicaments qui peuvent être pris :

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

a-substrats et IP

Son association est contre indiquée avec simvastatine, atorvastatine : risque de rhabdomyolyse, par contre pravastatine (ou rosuvastatine faible dose) peut être utilisé.

L'utilisation prudence avec Sildénafil (Viagra®), vardenafil (Levitra®), tadalafil (cialis®), [34].

b-Inducteurs et IP

Contre-indication : l'association avec rifampicine, millepertuis

Précaution emplois (PE) avec phénobarbital, carbamazépine, Phénytoïne[24].

## c-Inhibiteurs et IP

Contre-indication avec Kétoconazole.

PE : autres thiazoles ; préférer Fluconazole

Précaution emplois : Macrolides érythromycine, clarithromycine, telithromycine.

d-Névirapine : étant un substrat et un inducteur puissant du CYP3A4 et du CYP2B6 baisse de la concentration des contraceptifs oraux (ethinyl estradiol): augmentent le risque de grossesse.

- ❖ **Kétoconazole**: diminution de la concentration de 63% ;
- ❖ **Fluconazole** : peut doubler la dose de névirapine. Les deux peuvent causer des rashes et la toxicité hépatique.

**Rifampicine et rifabutin** peuvent diminuer le niveau [34].

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

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

Dose à augmenter à 800mg avec la prise de Rifampicine dans le cadre du traitement de la Tuberculose [34].

f-certains anticancéreux : tel que

- ❖ Doxorubicine 50 mg/m<sup>2</sup> IV Jour 1
- ❖ Vincristine 1,4 mg/m<sup>2</sup> IV Jour 1
- ❖ Cyclophosphamide 750 mg/m<sup>2</sup> IV dans 250 ml de NS Jour 1
- ❖ Prednisone 100 mg po DIE Jours 1 – 5.

Résumé des interactions possibles avec les antirétroviraux :

### **Antirétroviraux à éviter**

- ❖ Éviter les régimes antirétroviraux comportant de la zidovudine en raison d'éventuels effets indésirables additifs sur le plan hématologique.
- ❖ Éviter la stavudine, la didanosine en raison d'une éventuelle neuropathie périphérique additive[31].

### **Interactions liées à l'inhibition d'enzymes1**

- ❖ Augmentation possible des effets indésirables de la vincristine (toxicité du système nerveux autonome).
- ❖ Augmentation possible des effets indésirables de la cyclophosphamide en raison d'une diminution de la clairance du médicament étude pharmacocinétique de portée clinique [31].

### **Interactions liées à l'induction d'enzymes2**

- ❖ Diminution possible de l'efficacité de la doxorubicine et de la vincristine.
- ❖ Possibilité d'une diminution de l'efficacité et d'une augmentation des effets indésirables de la cyclophosphamide en raison d'une inactivation accrue du médicament en métabolites toxiques [31].

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

- ❖ D'après le profil de métabolisation de chaque médicament, les interactions pharmacocinétiques sont peu probables. Néanmoins, la possibilité d'effets indésirables additifs demeure avec la prise de certains médicaments, selon leur profil d'innocuité [31].

### **Prednisone :**

La prednisone est convertie en prednisolone, métabolite actif, par une voie non médiée par le CYP. La prednisone et la prednisolone sont des substrats du CYP450, y compris le CYP3A4. L'administration concomitante avec un inhibiteur de la protéase ou un régime antirétroviral à base de cobicistat peut entraîner une augmentation du risque d'effets indésirables liés aux corticostéroïdes [31].

## **6-3-TRAITEMENTS DE SOUTIEN (10)**

### **-Fluconazole**

La névirapine est un substrat et un inducteur puissant du CYP3A4 et du CYP2B6. Le fluconazole est un substrat du CYP3A4 et un inhibiteur faible du CYP3A4, du CYP2C9 et du CYP2C19. L'administration concomitante de la névirapine et du fluconazole (même à des doses faibles) peut entraîner une hausse des concentrations plasmatiques de névirapine, ce qui peut provoquer une augmentation des effets indésirables de la névirapine. Évitez, si possible, l'administration concomitante de ces médicaments. S'il est nécessaire d'administrer ces médicaments en concomitance, surveillez l'apparition de signes d'effets indésirables de la névirapine (hépatotoxicité) [31].

### **-Acyclovir**

**Ténofovir** : l'acyclovir peut faire diminuer l'excrétion du ténofovir, ce qui peut entraîner une augmentation des effets indésirables du ténofovir, comme l'insuffisance rénale [31].

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

**-Métronidazole** : une interaction avec plusieurs antirétroviraux avec risque d'apparition ou d'accroissement de toxicités du type neuropathie périphérique avec zalcitabine et stavudine, toxicité au propylène glycol avec nelfinavir et fosamprenavir. Par ailleurs, le **métronidazole** et la **ciprofloxacine** augmentent les effets secondaires et la toxicité des inhibiteurs de la protéase. La prise de **doxycycline** entraîne un accroissement du niveau, des effets de l'indinavir et de l'atazanavir[33].

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

### **-Suppresseurs de l'acidité gastrique :**

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

- ❖ Le changement du pH gastrique. Certains antirétroviraux nécessitent un pH acide pour être absorbés de façon optimale. Ces interactions peuvent parfois être prises en charge en espaçant l'administration des antirétroviraux et des antiacides ou des anti-H<sub>2</sub> et/ou en ajustant la dose des antirétroviraux. Les inhibiteurs de la pompe à protons peuvent être contre-indiqués dans certains cas.
- ❖ Chélation. Les antiacides réduisent de manière significative la biodisponibilité orale des inhibiteurs de l'intégrase en raison de la formation de complexes cationiques non absorbables. Les inhibiteurs de l'intégrase et les antiacides doivent être administrés séparément afin d'éviter ce type d'interaction.

Raltegravir espacer de  $\geq 2$  heures la prise du médicament et des antiacides.

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

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

Indinavir espacer la prise des doses d'indinavir et d'antiacides de 1 heure [31].

# MATERIEL ET METHODES

### **III- MATERIEL ET METHODES :**

#### **1-CADRE ET LIEU D'ETUDE :**

Notre étude s'est déroulée en 2 parties, une partie au service de la pharmacie et l'autre partie dans le service des Maladies infectieuses et tropicales du CHU du Point G.

-CHU du point G a été construit en 1906. Il fut fonctionnel en 1912 sous l'administration du médecin militaire relevant de la section mixte des médecins et des infirmiers coloniaux basés à Dakar.

Erigé en hôpital en 1959, il bénéficie du statut d'établissement public à caractère administratif (EPA) doté de la personnalité morale et de l'autonomie financière suivant la loi 92.025 A.N.R.M (Assemblée Nationale de la République du Mali) du 05 décembre 1992.

Suite aux réformes hospitalières de la loi N° 02-048 du 22 juillet 2002, l'hôpital du Point G fut dénommé centre hospitalo-universitaire (CHU. Du Point G).

Le CHU du point G couvre une superficie de 25 hectares, il compte 20 services dont 9 services de médecine, 7 services de la chirurgie, une pharmacie, un laboratoire, un service de maintenance et un service social et occupe le 3<sup>ème</sup> niveau de référence qui le met au sommet de la pyramide sanitaire du Mali.

#### **2-TYPE D'ETUDE ET PERIODE:**

Il s'agissait d'une étude transversale descriptive, prospective, étendue sur une période de huit mois, notamment de mai 2015 à décembre 2015.

#### **3-POPULATION D'ETUDE:**

Les patients sous traitement ARV dans le service des maladies infectieuses du CHU du Point G, constituent notre population d'étude.

##### **3-1 Critère d'inclusion :**

Ont été incluses dans l'étude, toutes les personnes vivant avec le VIH quel que soit le type, sous traitement ARV et suivi dans le service des maladies infectieuses et qui prennent leurs médicaments dans le service de la pharmacie hospitalière du CHU du Point G.

### **3-2 Critère de non inclusion :**

Les personnes vivant avec le VIH qui ne sont pas éligibles au traitement antirétroviral et ayant refusé le consentement éclairé verbal.

### **4-ECHANTILLONNAGE :**

L'échantillon est de type exhaustif et a été constitué à partir de tous les patients infectés par le VIH sous traitement ARV.

### **5-DEROULEMENT PRATIQUE DE L'ETUDE**

Nous avons mené notre enquête en fonction des ordonnances et dossiers des malades. Les renseignements cliniques et biologiques ont été récoltés chez le médecin prescripteur au service des maladies infectieuses et ceux concernant les médicaments au niveau du pharmacien dispensateur.

### **6-COLLECTE DES DONNEES :**

Nous avons recueilli des données à l'unité de dispensation des ARV sur une fiche d'enquête dont les questions étaient adressées uniquement aux patients qui se sont présentés à la pharmacie pendant l'enquête et nous avons aussi utilisés les dossiers du malade au sein du service de la maladie infectieuses.

Cette fiche d'enquête nous a permis de recueillir les informations suivantes :

- Numéro d'identification du patient ;
- le profil du prescripteur ;
- les schémas thérapeutiques ;
- autres médicaments prescrits ;
- autres médicaments et plantes traditionnelles utilisées par le malade lui-même ;
- les manifestations ;
- enfin les interactions médicamenteuses.

Le dossier du malade nous ont permis de recueillir les informations suivantes :

- les bilans pré-thérapeutiques ;
- et les bilans de suivis après trois mois de traitement;

### **7-ASPECTS ETHIQUES :**

La confidentialité sur l'identité des patients et les informations recueillies au cours de cette étude a été respectée.

### **8- DEFINITION DES VARIABLES :**

- **Sociodémographique** : tient compte de l'âge, du sexe, de la profession, niveau d'étude, lieu de résidence du patient et les prescripteurs.
- **La thérapeutique se définit par le régime de traitement qui peut être** : soit le traitement de première ligne ou de deuxième ligne. Il est souvent lié au typage du virus tel que le VIH1 ou VIH2 et les changements de traitement.
- **Médicament** : est une préparation utilisée pour prévenir, diagnostiquer, soigner une maladie, un traumatisme ou pour restaurer, corriger, modifier, les fonctions organiques.
- **Niveau socio-économique** : caractérise ici l'emploi qu'exerce le patient dans la vie. Il a été catégorisé en bas, moyen, élevé suivant la profession.
- **Les types d'interactions ont été catégorisés en** : Interactions médicamenteuses pharmacodynamiques et les interactions médicamenteuses pharmacocinétiques.

### **9-SAISIE ET ANALYSE DES DONNEES :**

Les données ont été saisies sur le logiciel Microsoft Word 2010 puis traitées et analysées par le logiciel SPSS version 20.0.

# RESULTATS

## **IV- RESULTATS :**

Au cours de notre période d'étude de huit (8) mois allant de mai 2015 à décembre 2015, nous avons colligé 231 patients répondant à nos critères d'inclusion.

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

## 1-DONNEES SOCIODEMOGRAPHIQUE :

**Tableau V:** répartition des patients selon le sexe.

Sexe	Effectifs	Pourcentage(%)
Masculin	70	30,3
Féminin	161	69,7
<b>Total</b>	<b>231</b>	<b>100</b>

Le sexe féminin était le plus représenté dans **69,7% des cas**.

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

Age (ans)	Effectifs	Pourcentage(%)
[20-39]	113	48,9
[40-59]	107	46,3
[60-79]	10	4,3
[80-90[	1	0,4
<b>Total</b>	<b>231</b>	<b>100</b>

La tranche d'âge de **[20-39]** ans était prédominante soit **48,9%**. L'âge moyen a été de **40** ans, l'âge minimum de **20** ans et le maximum de **80** ans.

**Tableau VII:** répartition des patients selon le poids.

Poids (kg)	Effectifs	Pourcentage (%)
------------	-----------	-----------------

Etude des interactions médicamenteuses chez les personnes vivant avec le VIH au service des maladies infectieuses du CHU du Point G.

[20-39]	9	4
[40-59]	110	48,7
[60-79]	90	39,8
[80-99]	17	7,5
<b>Total</b>	<b>226</b>	<b>100</b>

Le plus grand nombre des patients avait un poids compris entre **40** et **59**kg soit **48,7%** des cas.

Le poids moyen a été de **40** ans, poids minimum de **20** ans et le maximum de **80** ans.

**NB** : il y avait **5** patients dont leurs poids n'étaient pas figurés sur l'ordonnance.

**Tableau VIII:** répartition des patients selon le statut matrimonial.

Statut matrimonial	Effectifs	Pourcentage (%)
Marié(e)s	150	64,9
Célibataires	29	12,6
veufs (ve)	40	17,3
Divorcé	12	5,2
<b>Total</b>	<b>231</b>	<b>100</b>

Les mariés prédominaient dans **64,9%** des cas.

**Tableau IX :** répartition des patients selon la résidence.

Résidence	Effectifs	Pourcentage (%)
-----------	-----------	-----------------

Etude des interactions médicamenteuses chez les personnes vivant avec le VIH au service des maladies infectieuses du CHU du Point G.

Bamako	<b>185</b>	<b>80,1</b>
Hors de Bamako	<b>40</b>	<b>17,3</b>
Hors du Mali	<b>6</b>	<b>2,6</b>
<b>Total</b>	<b>231</b>	<b>100</b>

Les patients résidant à Bamako étaient les plus nombreux avec **80,1%** des cas.

**Tableau X** : répartition des patients selon le niveau d'étude.

<b>Niveau d'étude</b>	<b>Effectifs</b>	<b>Pourcentage(%)</b>
Primaire	<b>45</b>	<b>19,5</b>
Secondaire	<b>62</b>	<b>26,8</b>
Supérieur	<b>25</b>	<b>10,8</b>
Ecole coranique	<b>28</b>	<b>12,1</b>
Non Scolarisé	<b>71</b>	<b>30,7</b>
<b>Total</b>	<b>231</b>	<b>100</b>

Le plus grand nombre de nos patients n'était pas scolarisé, soit dans **30,7%** des cas.

**Tableau XI**: répartition selon la profession des patients.

<b>Profession</b>	<b>Effectifs</b>	<b>Pourcentage (%)</b>
Ménagère	94	40,7
Commerçant	54	23,4
Artisan	22	9,5
Fonctionnaire	25	10,8
Paysan	14	6
Chauffeur	11	4,8
Agent de santé	11	4,8
<b>Total</b>	<b>231</b>	<b>100</b>

Les ménagères prédominaient avec **40,7%** de l'effectif total.

**Tableau XII** : répartition selon les prescripteurs des patients.

<b>Prescripteurs</b>	<b>Effectifs</b>	<b>Pourcentage (%)</b>
Etudiant en thèse	9	3,9
Médecin généraliste	153	66,2
Médecin en spécialisation	34	14,7
Médecin spécialiste	35	15,2
<b>Total</b>	<b>231</b>	<b>100</b>

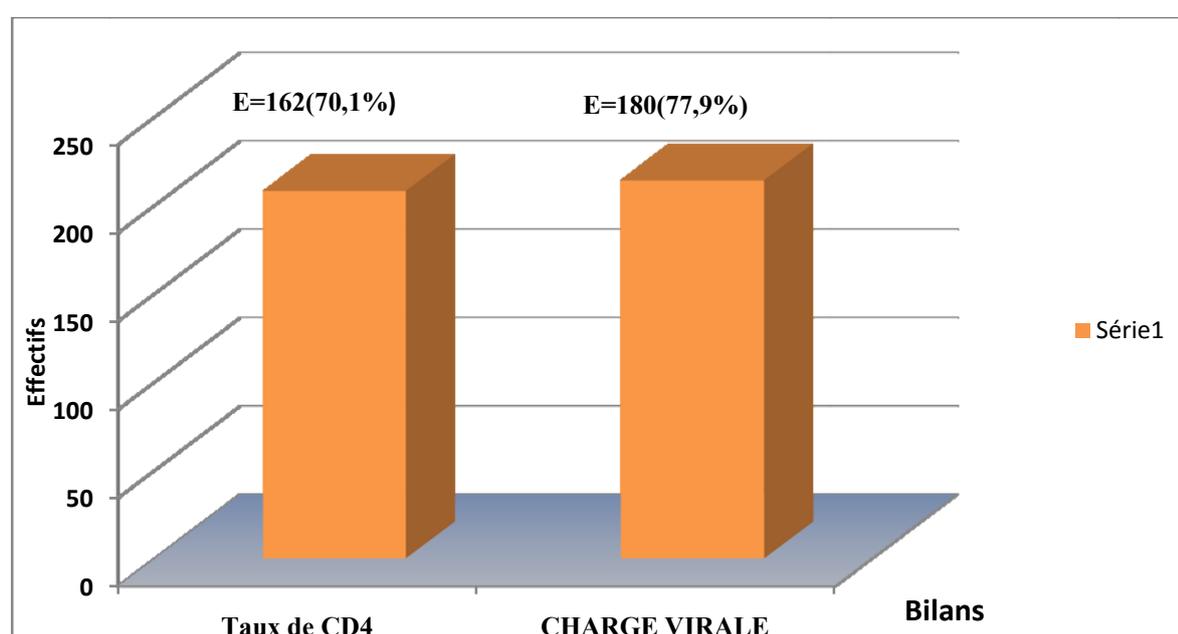
La majorité des prescriptions a été faite par des médecins généralistes soit dans **66,2%** des cas.

## 2- BILANS PRE-THERAPEUTIQUES

**Tableau XIII**: répartition selon le bilan pré-thérapeutique.

Normal	Effectifs	Pourcentage(%)
Oui	219	94,8
Non	12	5,2
<b>Total</b>	<b>231</b>	<b>100</b>

Le bilan pré-thérapeutique était sans particularité dans **94,8%** des cas.



**Figure 4** : répartition selon le taux de CD4 et la charge virale aux bilans pré-thérapeutiques.

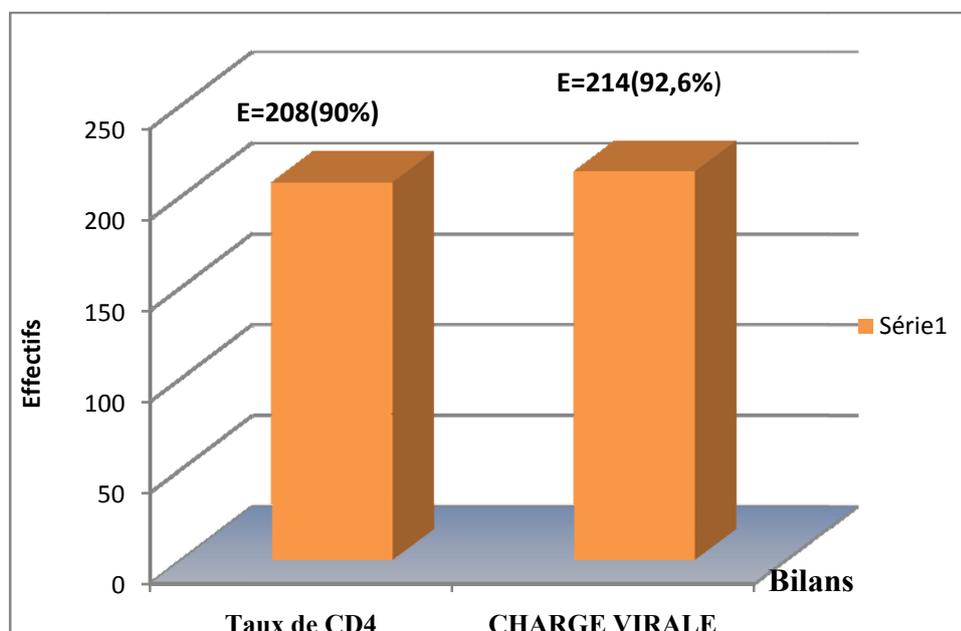
La majorité de nos patients avait fait le contrôle de la charge virale aux bilans pré-thérapeutiques soit **77,9%** des cas.

### 3- BILANS DE SUIVI APRES TOIS MOIS DE TRAITEMENTS

**Tableau XIV** : le bilan de suivi à trois mois de traitements.

Normal	Effectifs	Pourcentage(%)
Oui	225	97,4
Non	6	2,6
<b>Total</b>	<b>231</b>	<b>100</b>

Le bilan de suivi après trois mois de traitements était sans particularité dans **97,4%** des cas.



**Figure 5:** répartition des patients selon le taux de CD4 et charge virale aux bilans de suivi à trois mois de traitements ARV.

La majorité de nos patients avait fait le contrôle de la charge virale aux bilans de suivi après trois de traitements soit **92,6%** des cas.

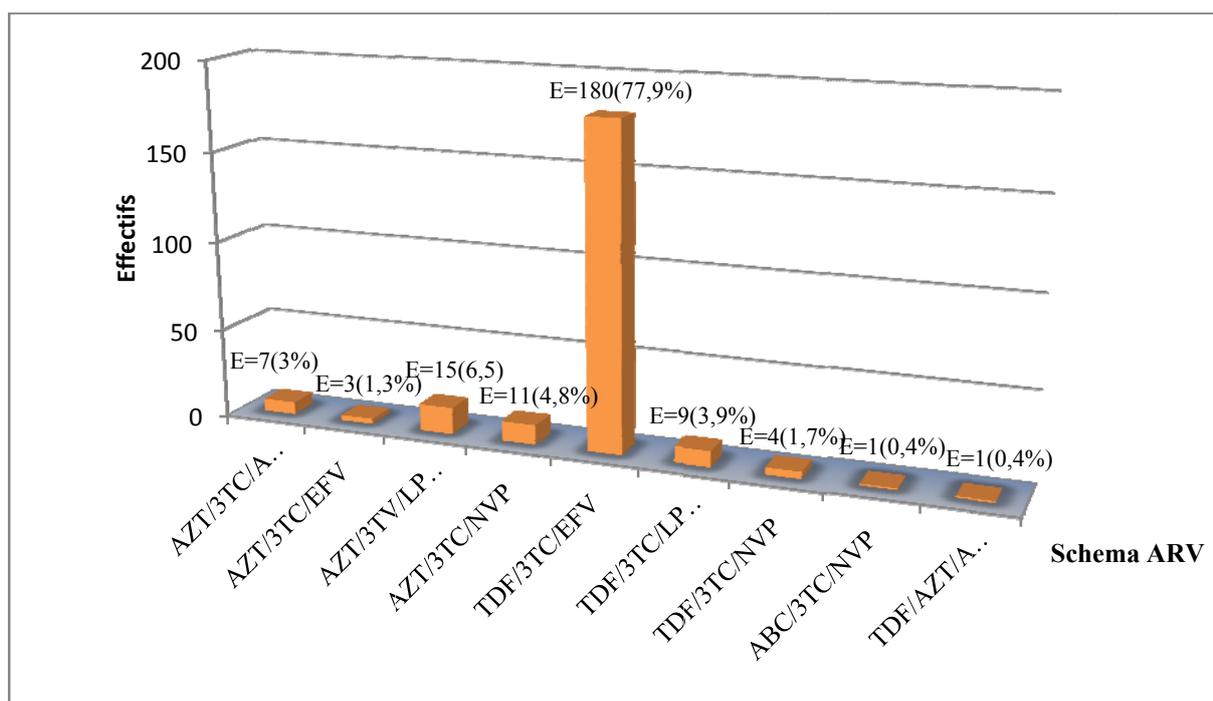
#### 4- TYPES DE VIH

**Tableau XV :** répartition des patients selon le type du VIH.

Type du VIH	Effectifs	Pourcentage (%)
VIH-1	221	95,7
VIH-2	10	4,3
<b>Total</b>	<b>231</b>	<b>100</b>

Le VIH1 était largement dominant soit **95,7% des cas**.

## 5- DONNEES THERAPEUTIQUES



**Figure 6:** répartition des patients selon le schéma thérapeutique utilisé.

Les patients sous le schéma **2INTI+1NNTI** étaient les plus nombreux soit **86,1%** avec une prédominance du **TDF/3TC/EFV77,9%**.

## 6- DONNEES CLINIQUES

**Tableau XVI:** répartition selon les manifestations retrouvées chez les patients sous ARV.

<b>Manifestations</b>	<b>Effectifs</b>	<b>Pourcentage (%)</b>
Insomnies	2	4,76
Polyurie	1	2,38
Vertiges	23	54,76
Troubles digestifs (nausée diarrhée)	12	28,58
Cauchemar	2	4,76
Asthénies	2	4,76
<b>Total</b>	<b>42</b>	<b>100</b>

Les Vertiges représentaient les manifestations les plus dominantes soit **54,76%** des cas,

**NB : 189** patients n'avaient pas présenté des manifestations.

**Tableau XVII:** répartition selon les manifestations retrouvées après la prise des médicaments contre les infections opportunistes chez les patients sous ARV.

<b>Manifestations</b>	<b>Effectifs</b>	<b>Pourcentage (%)</b>
Démangeaison (prurit)	1	14,29
Troubles digestifs (nausée, diarrhée)	6	85,71
<b>Total</b>	<b>7</b>	<b>100</b>

Les troubles digestifs prédominaient soient **85,71% des cas.**

**NB : 224** patients n'avaient pas eu de manifestation.

**Tableau XVIII:** répartition selon les manifestations retrouvées après la prise des médicaments conventionnels chez les patients sous ARV.

<b>Manifestations</b>	<b>Effectifs</b>	<b>Pourcentage(%)</b>
Démangeaisons (prurits)	2	33,33
Perturbation hormonale (retard des règles)	1	16,67
Polyphagies	2	33,33
Troubles digestifs (nausée)	1	16,67
<b>Total</b>	<b>6</b>	<b>100</b>

Démangeaison et polyphagies prédominaient soient **33,33%** des cas.

**NB : 225** patients n'avaient pas eu de manifestation.

**Tableau XIX:** répartition selon les manifestations dues aux plantes traditionnelles utilisées chez les patients sous ARV.

<b>Manifestations</b>	<b>Effectifs</b>	<b>Pourcentage (%)</b>
Démangeaisons (prurit)	1	11,11
Troubles digestifs (nausée et diarrhée)	5	55,56
Favorable (amélioration)	3	33,33
<b>Total</b>	<b>9</b>	<b>100</b>

Manifestations des troubles digestifs prédominants, soient **55,56%** des cas.

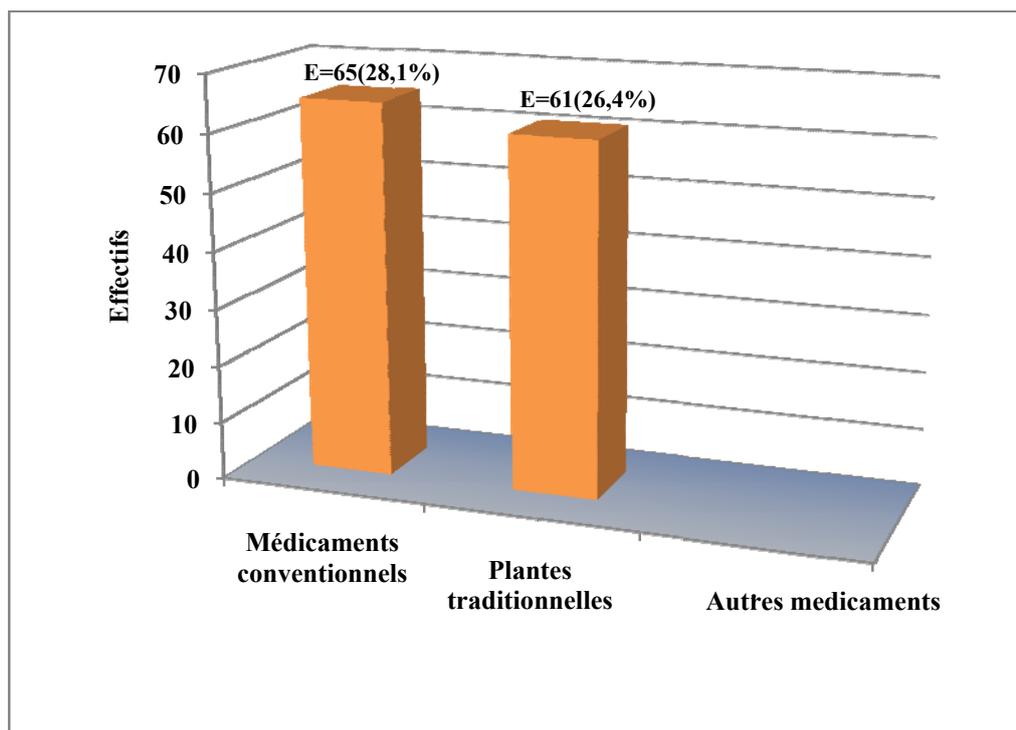
**NB : 222** patients n'avaient pas eu de manifestation.

**Tableau XX:** répartition des patients selon les médicaments utilisés contre les infections opportunistes.

<b>Molécules</b>	<b>Effectifs</b>	<b>Pourcentage (%)</b>
Cotrimoxazole 960mg CP	<b>39</b>	<b>73,58</b>
Cotrimoxazole 960mg CP et Albendazol 400mg CP	<b>1</b>	<b>1,89</b>
Albendazol 400mg CP	<b>4</b>	<b>7,55</b>
Cotrimoxazole 960mg CP et Amoxicilline 500mg gélules	<b>6</b>	<b>11,32</b>
Cotrimoxazole 960mg CP + Fluconazole 200mg gélules	<b>1</b>	<b>1,89</b>
Cotrimoxazole 960mg CP + Fluconazole 200mg gélules + SRO sachet	<b>2</b>	<b>3,77</b>
<b>Total</b>	<b>53</b>	<b>100</b>

Le médicament **cotrimoxazole 960mg CP** prédominait soit **73,58%** des cas.

**NB : 178** patients n'ont pas utilisé les médicaments contre les infections opportunistes.



**Figure 7:** répartition des patients selon la prise des plantes traditionnelles et médicaments conventionnels avec les ARV.

Les médicaments conventionnels étaient le plus dominant soit **28,1%** contre **26,4%** pour les plantes traditionnelles.

**Tableau XXI:** répartition des patients selon la possibilité d'interaction entre les molécules ARV et le type d'interaction.

Molécules	Types	Effectifs	Pourcentage (%)
LPV/r et TDF	potentialisation de l'effet TDF	9	42,86
ATZ/r et TDF	potentialisation de l'effet TDF	2	9,52
LPV/r et AZT	inhibition de l'effet AZT	10	47,62
<b>Total</b>		<b>21</b>	<b>100</b>

LPV/r et AZT prédominaient soit **47,62%** des cas.

**Tableau XXII:** répartition des patients selon les possibilités d'interactions entre ARV et les médicaments contre les infections opportunistes.

Molécules	Types	Effectifs	Pourcentage (%)
Triméthoprim et 3TC	potentialisation de l'effet 3TC	48	100
<b>Total</b>		<b>48</b>	<b>100</b>

La seule possibilité d'interaction médicamenteuse de potentialisation, était triméthoprim et 3TC soient **100%** des cas.

**Tableau XXIII** : répartition des patients selon les possibilités d'interactions retrouvées entre ARV, les médicaments conventionnels et le type d'interaction.

Molécules	types interaction	Effectifs	Pourcentage (%)
Artémetherluméfantrine et LPV/r	Inhibiteurs de l'effet LPV/r sur le substrat CYP3A4	1	100
<b>Total</b>		<b>1</b>	<b>100</b>

**Artémetherluméfantrine et LPV/r** étaient les seuls prédominant soient **100%** des cas avec une possibilité d'interaction de inhibition sur le substrat **CYP3A4**.

**Tableau XXIV** : répartition des patients selon la possibilité d'interaction entre ARV, plantes traditionnelles et type d'interaction.

<b>Plantes impliquées</b>	<b>Médicaments ARV impliqués</b>	<b>Type d'interaction</b>	<b>Effectifs</b>	<b>Pourcentage (%)</b>
<i>Accacianiticola</i>	TDF/3TC/EFV	potentialisations de l'effet TDF/3TC/EFV	2	9,52
<i>Balanites aegyptiaca</i>	TDF/3TC/EFV	potentialisations de l'effet TDF/3TC	1	4,76
<i>Combretummicrathum</i>	AZT/3TC/LPV/r	potentialisations de l'effet 3TC/AZT/LPV/r	2	9,52
<i>Combretummicrathum</i>	TDF/3TC/EFV	potentialisations de l'effet TDF/3TC/EFV	5	23,82
<i>Combretummicrathum, Stylosantheserecta et guerasenegalensis</i>	TDF/3TC/EFV	potentialisations de l'effet TDF/3TC/EFV	1	4,76
<i>Combretum molle</i>	TDF/3TC/EFV	potentialisations de l'effet TDF/3TC/EFV	1	4,76
<i>Guierasenegalensis</i>	TDF/3TC/EFV	potentialisations de l'effet TDF/3TC/EFV	1	4,76
<i>Mitrgynainermis</i>	TDF/3TC/EFV	inhibition de l'effet TDF/3TC/EFV pas étudié	4	19,06
<i>Moringa</i>	TDF/3TC/EFV	potentialisations de l'effet TDF/3TC/EFV	1	4,76
<i>Sclerocaryabirrea</i>	TDF/3TC/EFV	potentialisations de l'effet TDF/3TC/EFV	2	9,52
<i>Trichiliaemeticavaald</i>	TDF/3TC/EFV	potentialisations de l'effet TDF/3TC/EFV	1	4,76
<b>Total</b>			<b>21</b>	<b>100</b>

*Combretum micrathum* 3TC/TDF/EFV prédominaient soient **23,82% des cas**, avec une possibilité d'interaction de potentialisation.

**Tableau XXV : Liste des plantes traditionnelles utilisées par les patients**

Nom Bambara	Famille	Nom Scientifique
Gagnaga	Combretaceae	<i>Combretum molle</i>
Flafizan	Meliaceae	<i>Trichilia emetica</i>
N'goudjè	Combretaceae	<i>Guiera senegalensis</i>
Moringa	Moringaceae	<i>Moringa oleifera</i>
N'golobe	Combretaceae	<i>Combretum micrathum</i>
Segoufali	fabaceae	<i>Stylosanthes erecta</i>
N'gouna	Anacardiaceae	<i>Sclerocarya birrea</i>
Zinkènè	Zygophyllaceae	<i>Balanite aegyptiaca</i>
Djoun	rutaceae	<i>Mitragyna inermis</i>
Bouana	Fabaceae	<i>Acacia niticola</i>

# COMMENTAIRES ET DISCUSSION

## V- COMMENTAIRES ET DISCUSSION:

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

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

### Difficultés de l'étude :

Refus de collaboration de certain patient.

Des dossiers non retrouvables.

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

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

Il est à noter que le sujet dont il est question dans notre thèse, s'avère moins abordé dans les études antérieures, ce qui, nous a un peu brimé dans les différentes exploitations des dossiers.

### 1- CARACTERES SOCIODEMOGRAPHIES :

#### ✓ Age et sexe :

La tranche d'âge de [20-39] a été la plus représentée avec **48,9%** avec un âge moyen de 40 ans, l'âge minimum de 20 ans et le maximum de 80 ans.

Nos résultats sont comparables avec celui de **THIAM M.[36]**, qui a obtenu la même tranche d'âge. La période d'activité sexuelle maximale évoque que la tranche d'âge [20-39] expose le maximum risque de transmission des IST ce qui pourrait expliquer sa prédominance.

Dans notre étude nous avons constaté que le sexe féminin était prédominant avec un taux de **69,7%** contre **30,3%** sexe masculin. Ce résultat est comparable à celui de **Kamissoko A.** avec **67,2 %** contre **32,8%[37]**.

La prédominance de sexe féminin s'explique de façon globale au Mali, les femmes sont les plus touchées que les hommes avec respectivement une séroprévalence de **1,3%** contre **0,8%[3]**. Cela pourrait s'expliquer par la vulnérabilité de la femme à l'infection, la dépendance sociale et économique, un faible pouvoir décisionnel sur le plan sexuel, un faible poids social...

✓ **Situation matrimoniale:**

Prédominance dans notre étude était les mariés avec **64,9%**.

Ce résultat est similaire à ceux de **Diamouténé A. [38]** et **Koné MM. [39]** qui ont obtenus respectivement **62% et 68,2%**

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

✓ **Résidence :**

Dans notre étude hormis les régions touchées par la crise sociopolitique de Mars 2012 (Gao, Tombouctou et Kidal), toutes les régions du Mali ont été représentées, mais la majorité de nos patients résidait à Bamako avec **80,1%**, similaire à celui de **BERTH E. avec 80%** en 2011 [40].

Ce constat pourrait s'expliquer par le fait que notre site d'étude était situé à Bamako qui est l'un des plus grands sites de prise en charge.

Malgré la décentralisation et la multiplicité des sites de prise en charge des PVVIH [41] nous avons constaté que **17,3%** de nos patients résidaient hors de Bamako.

Ceci pourrait s'expliquer par un déplacement très important vers la capitale d'une part et d'autre part beaucoup de patients préféraient suivre leur traitement hors de leur résidence d'origine à cause de la stigmatisation et de la discrimination dont ils pourraient faire l'objet, mais aussi pour la disponibilité du plateau technique élevé au niveau de Bamako.

✓ **Niveau d'étude :**

Les patients non scolarisés et du niveau secondaire prédominaient avec respectivement de **30,7% et 26,8%**. Ce résultat est inférieur à celui rapporté par **Koné Y. avec 35,1 %** pour les patients non scolarisés et **32,4%** pour le niveau secondaire [44]. Cette prédominance pourrait s'expliquer par la méconnaissance du VIH et le non-respect des conseils du prescripteur par les non scolarisés.

✓ **Profession :**

Les ménagères étaient majoritaires avec **40,7%**. Ce résultat concorde avec ceux de **THIAM P.** et **Berthe E.** qui avaient eu respectivement **38,8%** et **39%** [36, 40]. Des efforts doivent être faits pour la sensibilisation du monde.

✓ **Service du prescripteur :**

Dans notre étude les médecins généralistes étaient majoritaires à la prescription avec **66,2%**. Cela pourrait s'expliquer par le fait que les consultations étaient faites par les médecins généralistes.

**2- BILANS PRE-THERAPEUTIQUES ET BILANS DE SUIVI A TROIS MOIS DE TRAITEMENT ARV :**

Dans notre étude le bilan thérapeutique était normal dans **94,8%** des cas. Cela pourrait expliquer que ce résultat répond à la recommandation de la politique et protocole de prise en charge antirétrovirale du VIH/SIDA au Mali [8].

Aucun test de grossesse n'a été réalisé au cours de notre étude ; ce qui conclut l'absence de femmes enceintes pendant la période d'étude.

Chez **94,8%** des patients, le bilan pré thérapeutique a été réalisé contre **97,4%** de bilan à trois mois de traitement.

Le taux de CD4 a été réalisé chez la majeure partie de nos patients aux bilans pré-thérapeutiques et de suivi à trois mois de traitement soient respectivement **70,1%** et **90%** des cas.

Quant à la charge virale pendant lors de bilan pré thérapeutique et de suivi à trois mois a été réalisé chez la plupart de nos patients soient respectivement **77,9%** et **92,6%**.

### **3- TYPES DE VIH :**

#### **✓ Variable biologique:**

Dans notre étude la majorité des patients avaient le VIH-1 avec **95,7%**. Ces données concordent avec les études réalisées au Mali en particulier celle de **SOMSE M.** à Bamako qui a trouvé pour le VIH 1 une prévalence de **94,9%** [41] et celle de **TRAORE M.** au CHU du GT avec **95,5%** de VIH1 [42] qui, est sensiblement égale à la valeur obtenue par notre étude.

Il ressort de ces résultats que l'infection par le VIH-1 est prédominante en Afrique subsaharienne bien que le VIH-2 soit considéré comme un virus autochtone de l'Afrique de l'Ouest [43].

### **4- DONNEES THERAPEUTIQUES :**

#### **✓ Antirétroviraux associés:**

Le schéma thérapeutique le plus utilisé a été l'association de **2INT + 1INNT**, suivi de **2INT + 1IP** boosté. Ces prescriptions sont conformes à la politique et aux protocoles de prise en charge adoptés en 2013.

#### **✓ La ligne thérapeutique**

La ligne thérapeutique largement utilisée a été **TDF/3TC/EFV** dans **77,9 %** des cas, ensuite arrive **AZT /3TC/LPV/r** dans **6,5 %** des cas.

### **5- DONNEES CLINIQUES :**

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

#### **✓ Manifestations retrouvées chez les patients :**

- **54,76%** des patients sous ARV on fait des vertiges. Ce résultat concorde avec celui de **Coulibaly S.** qui a trouvé **38,2%** [2].

- **L'association ARV et médicaments contre les infections opportunistes:**

-**Cotrimoxazole 960mgcp** était le médicament le plus utilisé avec **73,58%** des cas au cours de l'association ARV et médicaments contre les infections opportunistes.

-Les manifestations observés chez les patients étaient d'ordre cutanées, neurologiques, digestifs. Les troubles digestifs étaient majoritaires soit **85,71%**. Ce résultat est comparable avec celui de **Coulibaly S.** qui a trouvé **93,2%**[2].

- **L'association ARV et médicaments conventionnels :** Cela entraîne soit une augmentation ou diminution de l'activité des combinaisons thérapeutiques, cela pourrait s'expliquer soit par mauvaise absorption ou soit par modification du système enzymatique nécessaire au métabolisme des ARV.

Au cours de notre étude **28,1%** de nos patients utilisaient les médicaments conventionnels.

-Les manifestations observées chez les patients utilisant les médicaments conventionnels étaient d'ordre cutané, polyphagies trouble hormonal. L'ordre cutanées (démangeaison) et la polyphagie prédominaient soient **33,33%** des cas. Ce résultat est nettement inférieur à celui de **Coulibaly S.** qui a trouvé **16,7%** pour la démangeaison [2].

- **Concernant les plantes traditionnelles :** La majorité des patients sous ARV prennent les plantes traditionnelles. Cela pourrait s'expliquer par beaucoup des plantes restent efficaces contre beaucoup des maladies opportunistes, leurs accès sont faciles et sont peu coûteuses [45].

Nous avons constaté que la famille de combretaceae était la plus utilisée par nos malades. Cette plante possède des substances actives telles que : lestanins, les flavonoïdes, les alcaloïdes etc.

Dans notre étude **26,4%** des patients avaient utilisé les plantes traditionnelles. Les manifestations d'ordre cutané, digestif et neurologique étaient observées chez une minorité des patients. Les troubles digestifs étaient prédominants avec **55,56%** des cas. Ce résultat est nettement supérieur à celui de **Dembélé SZ.** qui a trouvé pour les troubles digestifs **16%**[45].

✓ **Possibilité d'interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques**

- La possibilité d'interaction entre les molécules ARV était rare. Cependant inhibition d'AZT dans l'association AZT/3TC/LPV/r par LPV/r était majoritaire dans 47,62% des cas.
- Les médicaments contre les infections opportunistes utilisés par nos patients ont montré des propriétés inhibitrices de la réplication virale du VIH1.

La possibilité d'interaction était minime, elle survient avec l'association TDF/3TC/EFV et cotrimoxazole 960mg cp conduit dans la majorité des cas au effet de potentialisation. Les molécules triméthoprime et 3TC présentaient la seule possibilité d'interaction médicamenteuse soit 100% des cas. Cela explique que cotrimoxazole 960mg cp était le médicament le plus utilisé contre les infections opportunistes.

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

Dans notre étude, la minorité des patients pouvait avoir une possibilité d'interactions médicamenteuses avec l'association ARV et médicaments conventionnels. Cette interaction survient dans le cas d'association de certains antipaludéens et TDF/3TC/LPV/r les molécules impliquées étaient arthemeter-lumefantrine et LPV/r dans 100% des cas, qui conduit à une inhibition de LPV/r sur le substrat CYP3A4.

- L'activité thérapeutique d'une plante traditionnelle dépend de sa pharmacocinétique.

Cette plante, une fois associée avec les ARV, pouvait entraîner une augmentation ou diminution de l'activité des combinaisons thérapeutiques, cela pourrait s'expliquer soit par une mauvaise absorption ou soit par modification du système enzymatique nécessaire au métabolisme des ARV. Les plantes traditionnelles riches en tanins peuvent par précipitation être responsables d'une mauvaise absorption des ARV lorsqu'elles sont administrées juste avant ou avec les ARV. En plus des tanins beaucoup d'autres substances peuvent être responsables de cette mauvaise absorption des ARV [45]. Au cours de notre étude, seulement une minorité des patients pouvait avoir une possibilité d'interactions entre ARV et les plantes traditionnelles, *Combretum micrathum* (N'golobe) et TDF/3TC/EFV était l'association qui prédominaient soit 23,82% des cas avec une possibilité interaction de potentialisation (potentialisation de TDF/3TC/EFV). Cela pourrait s'expliquer que *Combretum micrathum* était la plante la plus utilisée par nos patients. Ce résultat coordonne avec celui de Dembélé SZ. *Combretum micrathum* était la plante la plus utilisée par ses patients [45].

# **CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS**

## **VI- CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS:**

### **1- CONCLUSION**

Notre étude a été réalisée dans le but d'évaluer la fréquence des interactions médicamenteuses décelables cliniquement et/ou biologiquement chez les patients suivis sous le traitement antirétroviraux au service des maladies infectieuses du CHU du Point G. Pour cela nous avons mené une étude transversale descriptive, prospective portant sur 231 patients. Au terme de cette étude on a constaté que :

La majorité de nos patients avait un âge compris entre [20-39] ans et le sexe féminin était plus représenté.

La possibilité d'interactions médicamenteuses et la survenue des manifestations ont été constatées chez une minorité des patients, les manifestations étaient fréquentes chez les patients utilisant des autres médicaments par rapport à ceux qui n'en utilisaient pas soit **20,8%** contre **79,2%** pour les médicaments contre l'infections opportuniste, **2,6%** contre **97,4%** pour les médicaments conventionnels, **26,4%** contre **73,6%** pour les médicaments traditionnels. Nous avons supposé que ces manifestations pourraient être liées aux interactions médicamenteuses engendrées par l'utilisation entre les ARV et la co-utilisation d'autres médicaments et ARV. Elle nous a permis d'apprécier le niveau de la prescription.

### **2- RECOMMANDATIONS :**

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

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

- Sensibiliser les patients des méfaits de co-utilisation des plantes, médicaments conventionnels avec les ARV.
- Prendre soin de poser des questions aux patients, concernant l'utilisation des autres médicaments, quand ils développent des manifestations ou d'interactions médicamenteuses.
- Echanger avec les patients en vue de leur faire comprendre que la co-utilisation des autres médicaments et des antirétroviraux peut être à l'origine des interactions médicamenteuses.
- Favoriser la prescription des bilans thérapeutiques au cours des traitements.

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

- Former les praticiens de la santé conventionnelle sur l'utilisation des autres médicaments en cas d'association pour que ces médicaments et antirétroviraux soient bien ajustés.
- Mettre les moyens à la disposition du corps médical pour permettre la mise en place des dispositifs d'évaluation de l'impact des médicaments sur les paramètres de la qualité de vie, la charge virale et l'observance des patients.
- Outiller le corps médical d'automates de dispensation pour permettre un gain de temps et surtout une réduction du taux d'erreur.

## **2-3-Aux patients :**

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

## **2-4- Aux chercheurs:**

- De mener des études in vitro ou in vivo pour élucider les interactions entre plantes médicinales, médicaments conventionnels et ARV.
- D'étendre l'étude à d'autres sites de dispensation des ARV.

# **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

## VII- REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

1. **Anonyme**, Guide National sur le diagnostic biologique de l'infection à VIH/SIDA. mis en jour en 2013 ; consulter le 10/07/2015. Disponible à l'URL : <http://www.sante.dz/jmsida2014/guide.nationalpdf>
2. **Coulibaly S.** la tolérance clinique et biologique de la Nevirapine chez les malades du SIDA sous traitement à l'hôpital du point G [thèse]. Pharmacie : Bamako ; 2006. 95p.
3. Enquête démographique et de sante Mali (EDSM 2012).
4. OMS. Rev info Mali. Septembre 2001. 23, 2. OMS
5. **Dogoni O.** Les changements thérapeutiques pour les patients suivis sous antirétroviraux au centre d'écoute, de soins, d'Animation et de Conseil des personnes vivant avec le VIH/SIDA de Bamako [Thèse]. Pharmacie : Bamako ; 2008. 98p.
6. **Barre senoussi F.** Virologie fondamentale de l'infection VIH in Girard P-M Katlama, Pialoux G, VIH. Edition 2004 Don Editeurs, 200 ; 2-9
7. **Anonyme, ONUSIDA.** Statiques mondiales personnes vivant avec le VIH. Fiche d'information. Mise à jour en 2015 ; consulter le 04/01/2016. Disponible à l'URL : <http://www.unaids.org/fr/resources/campaigns/HowAIDchangedeverything/factsheet>
8. Document de la politique et protocoles de prise en charge antirétrovirale du VIH/Sida au Mali Novembre 2013.
9. **Anonyme**, guide national sur le diagnostic biologique de l'infection à VIH/SIDA. Mise à jour en 2013 ; consulter le 23/10/2015. Disponible à l'URL : <http://www.sante.dz/jmsida2014/guide.nationalpdf>.
10. **Coffin JM.** Structure and classification of retrovirus in levy J A. The retoviridae. New York: plenium, 1992:19-50.
11. **Traore A.** Connaissances, attitudes et pratiques comportementales des jeunes de moins de vingt ans face aux IST/sida [Thèse]. Pharmacie : Bamako ; 2006. 88p.
12. **Launayo JV, Yeni P.** Place des inhibiteurs non nucléosidique de la transcriptase inverse dans la stratégie thérapeutique antirétrovirale. Lettre infectiol 1998 ; 8 : 6-8
13. **Drame M.** Hypercholestérolémie au cours du traitement antirétroviral au CESAC de Bamako [thèse]. Médecine : Bamako ; 2010. 100p.
14. **OMS/ONUSIDA** Module d'information module n° 1 : présentation des traitements antirétroviraux Genève, 1998. 12.

15. **Chirac P.** Médecins sans frontière les enjeux économiques et réglementaires de l'accès aux antirétroviraux Transcriptase, hiver 2001 ; 6 : 48-54.
16. **Bissagnene'E, Dariosecq J M, Traore HA, Drabo J, Sow S, Inowoleya et al.** Mémento thérapeutique du VIH/sida En Afrique, France, Corlet 2005 ; 242p.
17. **Boukari IA.** La trithérapie antirétrovirale au cours de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de l'adulte : Novembre 2001 à Juin 2004 [Thèse]. Médecine : Bamako ; 2005. 94p.
18. **Ischrive S, Spafel, Balleereau F.** Les médicaments du Sida. Paris : Marketing SA. 1995 : 384p.
19. **Roudaere L.** Antirétroviraux. Inf HUGUES, LE JEUNEC.G. Thérapeutique. Paris : Masson ; 2000:124p.
20. **Haidara R.** Etude de l'observance aux antirétroviraux dans le service des maladies infectieuses à l'HNPG à propos de 270 cas [thèse]. Médecine : Bamako ; 2006. 90p.
21. **Delfraissy JF.** Prise en charge des personnes infectées par le VIH. Paris: Flammarion, 2002:384p.
22. World Health Organization. Antiretroviral drugs for the treatment of HIV infection in adults and adolescent in resource-limited settings Recommendations for a public health approach (2005-2006 Revision) – Brief meeting report OMS June 2005.
23. Guidelines on co-trimoxazole prophylaxis for HIV-related infections among children, adolescents and adults in resource-limited settings. Recommendations for a public health approach - OMS 2006.
24. **DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES.** La therapiesantiretroviral pour les adultes infectes par le VIH U.S. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, vol. 51, n° RR-07, 17 mai 2002.
25. **Frédéric M.** Etude rétrospective des interactions médicamenteuses dans un hôpital pédiatrique [Thèse]. Pharmacie: Paris; 2003-2004. 85p.
26. **Boffito MA, Costa E, Burger D.** Current status and future prospects of therapeutic drug monitoring and applied clinical pharmacology in antiretroviral therapy. *Antivir Ther*, 2005, 10:375-92.
27. **Aburet AM, Piketty C, Chazallon C.** Interactions Between atazanavir/ritonavir and tenofovir in heavily pretreated HIV-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother*, 2004, 48:2091-96.

28. **AgnesCentain ALIS 75**, réseau de sante Paris Nord antirétroviraux et interactions médicamenteuses.
29. **Boffito M, Maitland D, Samara Singhe Y**. The Pharmacokinetic of HIV Protease inhibitor combinations. *Curr Opin Infect Dis*, 2005, 18:1-7.
30. **Temesgen Z, Feinberg J**. Tipranavir: a new option for the treatment of drug-resistant HIV infection. *Clin Infect Dis*, 2007 45:761-69.
31. **Wong A, Tseng A**. VIH et oncologie guide thérapeutique. *VIH Onc*. 22 sept 2014;80 :65-71.
32. **Taburet AM. Pharmacologie des Antirétroviraux**. In : **Yeni P**, dir. *Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH*. Paris : Flammarion ; 2008. p. 211-25.
33. Maladies parodontales et ARV. Mise à jour 1er octobre 2010 ; consulter le 17/10/2015 disponible à l'ULR : <http://www.actupparis.org/spip.php?article4304>
34. Ministère de la santé, Centre Hospitalier Universitaire du Point G, mise en place de capacités durables de gestion au sein de l'hôpital: Manuel de Procédures Jun 2010.
35. **Levy JA. VIH and the pathogenesis of AIDS 2<sup>nd</sup> editions. Washington DC: ASM Press; 1998.**
36. **THIAM P**. Les changements de schémas thérapeutiques au cours du traitement antirétroviral de l'infection par le VIH [Thèse]. Pharmacie : Bamako ; 2006. 48-59.
37. **Kamissoko A**. Evaluation des effets indésirables des antirétroviraux dans le centre de santé de référence de la commune I du district de Bamako [Thèse]. Médecine : Bamako ; 2012. 82p.
38. **Diamouténé A**. Evaluation de l'observance du traitement antirétroviral au centre hospitalier universitaire de Bamako [Thèse]. Pharmacie : Bamako ; 2006, 134p.
39. **Koné MM**. La prévalence et déterminants des perdus de vue de la cohorte des personnes vivant avec le VIH suivie au CHU du Point G [Thèse]. Médecine : Bamako ; 2013. 92p.
40. **Berthe E**. La dispensation des antirétroviraux au CHU du Point G [Thèse]. Pharmacie : Bamako ; 2011. 75p.
41. **Some M**. Etude de la rétention des patients sous ARV suivis au CESAC de Bamako [Thèse]. Médecine : Bamako ; 2010. 153p.
42. **Traoré M**. Analyser le suivi par ESOP de la file active des PVVIH sous ARV dans le Service d'Hépatogastro-entérologie du CHU Gabriel TOURE [Thèse]. Pharmacie : Bamako ; 2011. 125p.
43. **Saka B, Landoh D**. Evaluation des traitements ARV. Lomé : étude de cohorte rétrospective des patients sous traitement antirétroviral au Togo, 2001 ; Janvier 2009.

- 44. Koné Y.** Evaluation des manifestations neurologique au cours du traitement antirétroviral au centre hospitalier universitaire du Point G [Thèse]. Médecine : Bamako ; 2006. 109p.
- 45. Dembélé SZ.** Habitude de consommation de plantes médicinales par les patients VIH/sida sous traitement antirétroviral au CHU du Point-G [Thèse]. Pharmacie : Bamako ;2010. 103p.

# ANNEXES

## VIII- ANNEXES :

### FICHES D'ENQUETE

#### 1- DONNEES SOCIODEMOGRAPHIQUES :

**Numéro d'identification** :.....Numéro ARV du patient :.....

Date :...../...../2015.....

**Q1**-Age :.....**Sexe**: .....**Poids** :.....**Q2**-Taille.....**IMC**.....

**Q3**-Situation matrimoniale : 1-Marié ; 2-célibataire ; 3-Veuf (vé) ; 4-divorcé(e) / \_\_\_/

**Q4**-Résidence : 1=Bamako/\_\_\_/ 2= Hors de Bamako/\_\_\_/ 3=Hors du pays/\_\_\_/

.....tel :.....

**Q5-Profession** : 1=Ménagère/\_\_\_/, 2= Commerçant/\_\_\_/, 3=Artisan/\_\_\_/ 4= Fonctionnaire/\_\_\_/, 5= Paysan/\_\_\_/, 6= Etudiants/\_\_\_/, 7= Chauffeur/\_\_\_/, 8= Agent de santé/\_\_\_/.

**6**-Niveau d'étude :

1-Primaire ; 2-secondaire ; 3-supérieur ; 4-école coranique ; 5-Non scolarisé / \_\_\_/

✓ **service du prescripteur** :

**Q7**-Nom du service : .....

**Q8**-Identité du Prescripteur : 1-Etudiant en thèse, 2-Medecin généraliste 3-Médecin en spécialisation 4-Médecin spécialiste /\_\_\_/

#### 2- BILAN PRE-THERAPEUTIQUE : /\_\_\_/

a-normal

b-anormal si anormal quels sont les anomalies :.....

**Q9**-Recherche d'infections opportunistes récentes Oui/\_\_\_/ Non /\_\_\_/-Test de grossesse

Oui /\_\_\_/ Non /\_\_\_/-Protéinurie Oui /\_\_\_/ Non /\_\_\_/-NFS Oui /\_\_\_/

Non /\_\_\_/-Glycémie Oui /\_\_\_/ Non/\_\_\_/ -Transaminases Oui /\_\_\_/ Non /\_\_\_/-

Créatininémie Oui /\_\_/ Non /\_\_\_/ -Taux de CD4 Oui/\_\_\_/ Non /\_\_\_/-charge virale  
Oui/\_\_\_/ Non /\_\_\_/

**3- TYPES DE VIH :**

**Q10-Variables biologiques :** Le type du VIH : VIH1 /\_\_\_/ VIH2 /\_\_\_/ VIH1+2 /\_\_\_/.

**4- DONNEES THERAPEUTIQUES**

**Q11-Anti-rétroviraux a associé :**

a..... b..... c  
.....  
d.....

**Q12-Schéma thérapeutique :** actuel .....

**Q13-Durée du traitement.....en mois.**

**5- DONNEES CLINIQUES :**

**Q14-Est-ce que vous prenez d'autres médicaments ayant 1 mois ?** Oui/\_\_/ Non/\_\_/

Si oui les quels:

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

**Q15-Connaissez-vous la date de votre prochain rendez-vous ?** Oui/\_\_/ Non/\_\_/

**Rendez-vous :**

**Q16-Avez-vous ressenti des signes ou manifestations après la prise des ARV?** Oui /\_\_\_/ ou  
Non /\_\_\_/.

Si oui les quels ?

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

**Q17-Il y-a-t-il des interactions entre les molécules ARV (le pharmacien) ?** Oui/\_\_\_/ ou Non /\_\_\_/

Si oui quels sont les molécules impliquées et types :

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

**Q18-Traitements des infections opportunistes (IO)?** OUI /\_\_\_/ ou Nom/\_\_\_/

Si oui le(s) quel(s) :

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

**Q19-Durée du traitement.....en mois**

**Q20-Avez-vous ressenti des signes ou manifestations après la prise ?** Oui/\_\_\_/ ou Non/\_\_\_/

Si oui les quels ?

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

**Q21-Il y a- t-il des Interactions entre ARV et les molécules contre les IO(le pharmacien) ?**

Oui/\_\_\_/ ou Non /\_\_\_/

Si oui quels sont les molécules impliquées et types :

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

**Q22- Avez-vous utilisé des médicaments conventionnels (Automédication) ?** Oui /\_\_\_/ ou

Nom /\_\_\_/

Si oui le(s) quel(s) :

.....  
.....

**Q23**-comment prenez-vous ces médicaments avec ARV ?

Les façons de prendre :..... Les moments de prises : 1=  
ARV le premier/\_\_\_/, 2= médicament conventionnel le premier/\_\_\_/, 3= ensemble/\_\_\_/

**Q24**-Avez-vous ressenti des signes ou manifestations après la prise ? Oui/\_\_\_/ ou Non/\_\_\_/.

Si oui les quels ?

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

**Q25**- Il y a-t-il des interactions entre ARV et autre médicaments conventionnels(le pharmacien) ? Oui/\_\_\_/ ou Non /\_\_\_/

Si oui quels sont les molécules impliqués et types :

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

**Q26**-Avez-vous utilisés des médicaments traditionnels? Oui/\_\_\_/ Non/\_\_\_/

Si oui le(s) quel(s) ?

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

**Q27**-Durée du traitement.....en mois.

**Q28**-Comment prenez-vous les médicaments traditionnels avec ARV ?

La façon de prendre :.....

Les moments de prises : 1= ARV le premier/\_\_\_/, 2= médicament traditionnel le premier/\_\_\_/,  
3= ensemble/\_\_\_/

**Q29-**Avez-vous ressenti des signes ou manifestations après la prise ? Oui/\_\_\_/ ou Non/\_\_\_/

Si oui les quels ? 1= Aucun/\_\_\_/, 2= démangeaison/\_\_\_/, 3= troubles digestifs/\_\_\_/, 4= Evolution/\_\_\_/

**Q30- Il y a-t-il des interactions entre ARV et médicaments traditionnels(le pharmacien) ?**

Oui/\_\_\_/ ou Non /\_\_\_/

Si oui quels sont les plantes impliquées et types :

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

**Q31- Il y a-t-il des interactions entre les molécules non antirétroviraux(le pharmacien) ?**

Oui/\_\_\_/ ou Non /\_\_\_/

Si oui quels sont les molécules impliquées et types :

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

## **6- BILAN DE SUIVI A TROIS MOIS DE TRAITEMENT ARV :**

**Q32-Bilan de suivi : 3 mois**

Transaminase /\_\_\_/ Créatinémie /\_\_\_/ NFS /\_\_\_/ Glycémie/\_\_\_/ /\_\_\_/ Taux de CD4 /\_\_\_/ Charge virale /\_\_\_/.

**FICHE SIGNALETIQUE:**

**Nom : DIARRA**

**Prénom :Ibrahima Nafong**

**Contact : Tel : 0022378842018 ; Courriel : idirra@gmail.com**

**Titre :** Etude des interactions médicamenteuses chez les personnes vivant avec le VIH au service des maladies infectieuses du CHU du Point G.

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

**Pays d'origine : Mali**

**Ville de soutenance :Bamako**

**Année de soutenance : 2016**

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

**Mots clés :** interaction médicamenteuse, traitement antirétroviral, Point G, Mali.

**Résumé :**

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

Pour cela on a effectué une étude transversale descriptive, prospective étendue sur une période de huit mois, notamment de mai 2015 à décembre 2015.

C'est ainsi qu'on a recensé **231** patients. Chacun de ces patients a été suivi pendant 3 mois.

L'âge moyen de nos patients était de **40** ans avec une prédominance de la tranche d'âge de **[20-39]** soit **48,9%**. Le sexe féminin prédominait soit **69,7%**. Les mariés représentaient respectivement **64,9%**.

Du fait que notre site de prise en charge se situait à Bamako, nos patients résidaient majoritairement à Bamako soit **80,1%** des cas.

Le schéma associant **2INTI+1INNTI** a été le plus utilisé dans le traitement, chez **88,3%** des patients. La combinaison **TDF/3TC/EFV** a été la plus prescrite soit **77,9%** ; On a constaté que les manifestations et interactions médicamenteuses étaient majoritaires, par automédication. Le bilan pré-thérapeutique était majoritairement réalisé soit **94,8%**.

Nous avons constaté que, en dernier lieu, notre étude a permis de proposer des améliorations des systèmes de détections des interactions médicamenteuses, afin d'augmenter leurs efficacités.

## SERMENT DE GALIEN

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

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

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

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

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

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

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



**JE LE JURE !**

**Claude Galien**

Médecin grec (Pergame, 131 - 201)

