

MINISTERE DE L'EDUCATION
NATIONALE

REPUBLIQUE DU MALI
Un Peuple – Un But – Une Foi

UNIVERSITE DE BAMAKO

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

ANNEE UNIVERSITAIRE : 2005-2006

N°...../

***LES CHANGEMENTS DE SCHEMAS
THERAPEUTIQUES AU COURS DU
TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL DE
L'INFECTION PAR LE VIH***

THESE

Présentée et soutenue publiquement le/...../2006

Devant la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto Stomatologie
Par

Mme KEITA PAINDA M. THIAM

Pour obtenir le Grade de **Docteur en Pharmacie**
(DIPLOME D'ETAT)

Jury

PRESIDENT :	Professeur Flabou BOUGOUDOGO
MEMBRE :	Docteur Abdoulaye KALLE
Co-DIRECTEUR DE THESE :	Docteur Dramane KONE
DIRECTEUR DE THESE :	Professeur Moussa Y. MAIGA

DEDICACES

DEDICACES

Je dédie ce travail

A Allah : le Tout Puissant, le Miséricordieux, ainsi qu'à son envoyé, le Prophète Mahomet (Paix et Salut sur Lui)

A ma mère,

Toi qui m'as donné la vie, une éducation exemplaire ; toi qui m'as appris la crainte de Dieu et la loyauté dans le combat pour la Vie.

Ce travail est le fruit de ton amour filial et de ta rigueur envers moi.

Qu'Allah te prête longue vie afin que tu bénéficies du fruit de ce travail.

A la mémoire de mon regretté cher père,

L'amour et l'éducation que j'ai reçus de toi m'ont permis de bien observer les règles de la bonne conduite, du respect de l'Humain et de la sagesse. Tu m'as toujours conseillée par un seul mot : «la patience ».

Fasse Dieu que par chacun de mes actes de la vie d'ici-bas, j'honore ta mémoire et le nom célèbre que tu as laissé parmi la communauté malienne de Maradi au Niger. Que ton Ame repose en Paix ! Amen !

A ma tante Mme Diop Madeleine Détchénou,

Tu as été une tante attentionnée et ton premier souci a toujours été ma réussite pour laquelle tu as consentis tous les sacrifices nécessaires.

Cette thèse est le fruit de ta détermination à me voir aller au bout de mes études. Ce grand jour est également le tien.

A ma tante Hawa Thiam,

Tu es une mère pour moi. Ce travail est le fruit de ton attention et de tes encouragements. Je t'en suis très reconnaissante. Que Dieu t'accorde une longue vie et une santé de fer.

A mes sœurs Tiguida, Koumba, Adam, Mariam et Binta,

Vous qui avez aidé ma mère à faire de moi une femme éduquée suivant les exigences de nos traditions, coutumes et religion ; que ce travail nous serve d'exemple et consolide l'espoir d'un avenir radieux pour nous toutes.

A mes frères Modibo et Oumar,

Vous qui avez su me protéger contre les dangers de la vie et qui avez ainsi contribué à mon succès dans les études ; cette thèse est aussi votre fierté.

**A mes oncles, tantes, cousins, cousines, neveux, nièces de la famille
Thiam,**

Issue d'une très grande famille bien connue à Bagdadji, je ne citerai pas de nom en particulier car ensemble, jusqu'à mon mariage, nous avons su partager avec harmonie les mêmes valeurs en vivant sous le même toit. Que toutes et tous trouvent ici ma profonde reconnaissance pour leur soutien moral et matériel. Puisse Allah me donner la force de pouvoir me souvenir toujours d'eux et d'elles.

**A mes oncles, tantes, cousins, cousines, nièces, neveux de la famille
Kanté,**

Les mots me manquent pour exprimer ce que je ressens en pensant à vous. J'ai très tôt compris à vos côtés que ma mère est issue d'une famille digne et réputée dont je voudrais défendre l'honneur le long de ma vie.

A mon cher et tendre époux Youssouf Keita,

Nos chemins se sont croisés au moment où j'avais besoin d'un homme pour poursuivre la protection que je recevais de ma famille. Ton attention et ton soutien ne m'ont jamais fait défaut pendant la réalisation de ce travail. Je voudrais que tu croies en mon amour et en ma reconnaissance. Que Dieu nous accorde une vie paisible et pleine de bonheur.

A mon amie Saleye,

Plus qu'une amie, tu es une sœur pour moi. Tu m'as soutenue tout le long de mon cycle universitaire et durant la réalisation de ma thèse. Je t'en suis très reconnaissante. Que Dieu consolide notre amitié.

A mon amie Marlène,

Le chemin pour parvenir à la fin de nos études a été long et difficile mais tu ne m'as jamais abandonnée. Sache que mon affection et ma reconnaissance restent sincères envers toi. Je ne t'oublierai jamais « Kotigui ». Même loin, à Bangui (Centrafrique) ou tu es installée, ce surnom que je t'ai donné ici à Bamako et que tu as accepté avec plaisir continue certainement à te faire sourire quand tu y penses...

Mention spéciale à Sory et Aissata,

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

Remerciements

A la famille Diop,

Je n'oublierai jamais les bons moments que nous avons passés ensemble. Que Dieu vous bénisse et vous accorde une longue vie.

A la famille Sissoko à Kalaban-Coura,

Merci pour tout ce que vous aviez fait pour moi au moment où j'avais besoin de soutien. Je vous en serai toujours reconnaissante.

A la famille Keita,

Vous m'aviez accueillie chaleureusement en votre sein comme membre à part entière de votre famille. Ma thèse fut une de vos préoccupations majeures. Recevez tout mon respect et ma reconnaissance.

A la famille Diallo au Point G,

Je me suis sentie chez moi grâce à votre hospitalité et votre affection pendant toute la durée de ma présence au village du Point G pour les besoins de mes études. Que Dieu vous bénisse.

A la famille Soumaré à Magnambougou,

Vous m'aviez accueillie comme votre fille. Je vous remercie infiniment. Je n'oublie surtout pas ma cousine Mariam Soumaré dite M'Baye qui est vraiment une sœur.

A ma tante Mme Kallé Awa Dembelé,

Tantie, je ne sais comment vous remercier pour tout ce que vous aviez fait pour moi pendant ma présence au Service de la Pharmacie de l'Hôpital Gabriel Touré. Une de vos qualités qui m'a beaucoup impressionnée restera votre sagesse. Que Dieu le Tout Puissant vous protège et vous accorde une longue vie couronnée de santé et de bonheur.

A mes voisins du Point G,

Bréhima Bagayoko, Hamsatou Yansambou, Jamila Bello, Sidi Mohama Touré, Mohamed Kefing Kaba, Abdoulaye Touré, Gaoussou Keita
Je n'oublierai jamais les bons moments faits de conseils mutuels et de blagues que nous avons ensemble partagés pendant notre séjour commun au village du Point G. Que Dieu nous unisse davantage à travers cette thèse qui est aussi la vôtre.

A mes amis de la FMPOS,

Abba Cissé, Alassane Bâ, Binta Diallo, Karim Coulibaly, Cheick Dembelé, Moctar Kanadji, Hadiza Gaoh, Ramatou Falké, Arima Ousmane, Maurice Assogba, Arba ,Aboli Thierry, Abdramane Diarra, Soumaila Guindo, Général, Kodio, Mimi, Djénéba, Moustapha Niandou, Zibo Diawara, Ousseina Koulou, Moctar Diop.

A mes aînés,

Dr Sissako, Dr Ibrah, Dr Dabitaou, Dr Amadou Boukari dit Sidibé, Dr Said Ali, Dr Farima, Dr Katilé, Camara Hamidou pour la grande qualité de notre collaboration.

A mes amis,

Edem, Romain et Stique. Vous aviez su me faire oublier mes soucis par la sympathie que vous aviez eue pour ma modeste personne. Trouvez à travers ces lignes mon admiration et ma reconnaissance pour chacun d'entre vous.

Au personnel de la Pharmacie de l'Hôpital Gabriel Touré,

Mme Kallé, Dr Koné, Louis, Maiga, Sidibé, Amadou Bah, Camara, Keita, Moussa Traoré, Tantie Fatoumata, Mme Keita Awa, Mme Bassoum, Angelina, Wara Cissé. Les mots me manquent pour exprimer ce que je ressens aujourd'hui. Recevez toutes et tous mes vifs remerciements et ma profonde gratitude. Que Dieu vous bénisse pour toujours.

Aux Internes de la Pharmacie de l'Hôpital Gabriel Touré,

Mariam Siby, Mme Cissé Fatim, Cheick Oumar Diallo, Mme Cissé Aicha, Abdoul Karim Berthé, Boubacar Fongoro, Mme Koné Adam, Fatoumata Gadiaga. Je garderai de vous toutes et tous l'impression de grand respect et de profonde considération que vous m'avez témoignée tout au long de notre collaboration. Que Dieu vous protège et vous bénisse. Courage et bonne chance !

A mon ami Yamadou Bomou dit Bill-Bill,

Tu n'as jamais démenti l'impression de sagesse que je retenais de toi dès nos premiers travaux. Mon respect et ma reconnaissance pour toi et les tiens.

Au Docteur AAO,

Cher frère, les mots me manquent pour témoigner de ce que tu as apporté à cette thèse. Que le Tout puissant Allah te bénisse.

A toutes les filles de la tontine de notre promotion,

Je prie le tout puissant Allah pour qu'il nous accorde une longue vie et une santé de fer afin afin que nous poursuivions cette noble entreprise.

A tout le personnel du LBMA,

Je n'oublierai jamais le temps que nous avons pu passer ensemble.

A tout le personnel du Service d'Hépatogastro-Entérologie de l'Hôpital Gabriel Touré,

Merci pour la qualité de l'accueil que vous m'aviez réservé. Je garde de vous tous et toutes le souvenir du sens du partage.

A la communauté nigérienne,

Merci pour tout.

A la communauté Djiboutienne,

Notamment Mohamed, Maoulid, Houssein, Issa, Said, feu Gouled (que ton âme repose en paix mon ami). Soyez assurés de mon affection et de ma reconnaissance.

A tous ceux qui m'ont enseignée,

Chers éducateurs, enseignants et professeurs, je ne vous oublierai jamais. Et soyez sûrs que vous pouvez toujours compter sur moi. Qu'Allah vous gratifie de sa clémence.

A l'Association Sabuyunan de l'Hôpital Gabriel Touré,

Courage. Je suis de cœur avec vous.

A toutes les personnes vivant avec le VIH SIDA,

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

HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY

**A notre Maître et Président du Jury
Professeur Flabou BOUGOUDOGO,
Maître de conférence agrégé en Bactériologie et Virologie à
la Faculté de Médecine, de Pharmacie et
d'Odontostomatologie (FMPOS).**

**Directeur de l'Institut National de Recherche en Santé
Publique (INRSP).**

**Chargé de Cours de Bactériologie et de Virologie à la
Faculté de Médecine, de Pharmacie et
d'OdontoStomatologie.**

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de présider ce Jury malgré vos multiples occupations. Votre présence est une consécration en soi pour nous qui avons toujours rêvé de devenir des sommités de la science à l'instar d'autres grands comme vous.

Votre manière très professionnelle de dispenser vos cours de virologie nous a permis d'acquérir la solide vocation de ce domaine passionnant.

Recevez cher Maître l'expression de notre admiration et de notre profonde gratitude.

A notre Maître et Juge

Docteur Abdoulaye KALLE,

Spécialiste en Hépatogastro-Entérologie à l'Hôpital

Gabriel Touré.

C'est un honneur pour nous de vous avoir comme Juge dans notre Jury de Thèse. Votre ouverture d'esprit et votre rigueur dans le travail sont un exemple éclatant que nous voudrions nous approprier pour notre propre carrière professionnelle.

Votre capacité d'analyse et de synthèse nous a permis de gagner du temps à des étapes charnières dans la réalisation de cette thèse.

Trouvez ici cher Maître l'expression de notre profonde gratitude.

A notre Maître et Co-Directeur de Thèse

Docteur Dramane KONE,

Pharmacien à l'Hôpital Gabriel Touré

Cher Maître, nous avons été séduite par vos éminentes qualités professionnelles, humaines et sociales.

Votre détermination à nous voir réaliser un travail bien fait et votre disponibilité à la tâche font de vous un homme de science avisé. Vous avez su concilier jeunesse et sagesse pour nous permettre d'acquérir le maximum d'expériences à vos côtés.

Trouvez ici l'expression de notre respect et de toute notre reconnaissance.

A notre Maître et Directeur de Thèse
Professeur Moussa Youssoufa MAIGA,
Professeur Titulaire en Hépatogastro-Entérologie
Chef de Service de Médecine de l'Hôpital Gabriel Touré.
Chargé de Cours d'Hépatogastro-Entérologie à la Faculté
de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie.

Cher Maître, l'accueil que vous nous aviez réservé dès le premier jour restera ancré dans notre mémoire. Votre générosité et votre humanisme qui ne s'opposent en rien à votre rigueur pour le travail bien fait nous ont fascinée tout au long de la réalisation de ce travail. Nous saluons en vous le sens élevé de l'organisation dans le travail qui nous a permis de réaliser cette thèse en un temps record.

Nous prions le Tout Puissant pour qu'il vous donne une santé de fer et vous garde aussi longtemps que possible à nos côtés afin que les hommes et femmes de santé de notre pays bénéficient de vos qualités exceptionnelles.

Trouvez ici cher Maître l'expression de notre admiration, de notre reconnaissance et de notre profond respect.

ABREVIATIONS

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ARV: Antirétroviraux

ASC : Aire Sous la Courbe

AZT : Zidovudine

CCR5 : Récepteurs de β Chemokines

CD4: Cluster of differentiation

CPK: Créatine Phosphokynase

CXCR4 : Récepteurs de α Chemokines

DDI: Didanosine

D4T: Stavudine

DPM: Direction de la Pharmacie et du Médicament

EFV: Efavirenz

GP: Glycoprotéine

HTLV: *Human T- Cell Leukemia Virus*

IDV: Indinavir

3TC: Lamivudine

LCR: Liquide Céphalo Rachidien

Nef: negative factor

NFS: Numération Formule Sanguine

NVP : Névirapine

OH : Hydroxyde

ONU/SIDA : Organisation des Nations Unies pour la lutte contre le Sida

PH : Potentiel d'Hydrogène

PPM : Pharmacie Populaire du Mali

Rev. Regulator Virus

Tat. Transactivor

USA: United States of America

VHB: Virus de l'Hépatite B

VHC: Virus de l'Hépatite C

Vif: Virus Infectivity Factor

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

SOMMAIRE

I- <u>INTRODUCTION</u>	1
- <u>OBJECTIF GENERAL</u>	
- <u>OBJECTIFS SPECIFIQUES</u>	
II- <u>GENERALITES</u>	
A- <u>RAPPELS</u>	
1- Historique et Définition du VIH	3
2- Structure du VIH	4
3- Organisation génétique	5
4- Stabilité physico-chimique	5
5- Physiopathologie de l'infection à VIH	6
5- a- Les cellules cibles du VIH	6
5- b- Cycle de réplication du VIH	7
B - <u>LES ANTIRETROVIRAUX</u>	
1- Définition des antirétroviraux	10
2- Historique	10
3- Classification	11
C - <u>TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL</u>	
1. Intérêt	36
2. Conditions d'instauration du traitement	37
3. Stratégies d'utilisation des ARV	39
4. Résistance du VIH aux ARV	44
5. Modification de la thérapeutique antirétrovirale	46
III- <u>METHODOLOGIE</u>	50
IV- <u>RESULTATS</u>	52
V- <u>COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS</u>	59
VI- <u>CONCLUSION- RECOMMANDATIONS</u>	61
VII- <u>BIBLIOGRAPHIE</u>	63
ANNEXE	
RESUME	

INTRODUCTION

I- INTRODUCTION

L'infection à VIH constitue à l'heure actuelle un véritable problème de santé publique dans nos contrées puisque le rapport ONU/SIDA de décembre 2003 estime à 40 millions le nombre de personnes vivant avec ce virus [1].

Les efforts de prévention par le changement de comportement, la sécurité transfusionnelle, la prévention de la transmission mère-enfant (PTME) ont fait leur preuve dans certaines zones où ils ont été entrepris tôt avec efficacité.

L'espoir est réellement né avec l'avènement du traitement antirétroviral. Toutefois, ce traitement présente un certain nombre d'écueils : à savoir le coût au départ, les effets secondaires, le nombre et la durée de prise des médicaments. Ces facteurs peuvent parfois être à l'origine d'interruption ou de modification du traitement.

Un effet secondaire sévère ou interférant avec le confort du patient nécessite la substitution de la molécule en cause par une autre molécule de la même classe [2].

Par ailleurs l'échec du traitement impose le changement complet de toutes les molécules en cours [3].

Au Mali avec l'Initiative Malienne d'Accès aux Antirétroviraux (IMAARV), la prescription de ces médicaments se fait de plus en plus à grande échelle.

Le coût des médicaments au début des traitements, le niveau socioculturel, les effets secondaires potentiels laissent suggérer des modifications éventuelles.

Dans deux études antérieures, ce problème a été incidemment cité [4,5]. Dans ces circonstances, nous avons envisagé une étude approfondie sur le changement de molécules intervenant au cours du traitement antirétroviral et nos objectifs étaient :

OBJECTIFS

OBJECTIF GENERAL

Evaluer les changements de traitement au cours de la trithérapie antirétrovirale.

OBJECTIFS SPECIFIQUES

Déterminer la fréquence du changement.

Déterminer la nature du changement.

Déterminer les motifs du changement.

GENERALITES

II- GENERALITES

A- RAPPELS

1. Historique et définition du VIH

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

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

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

Parmi les rétrovirus, on distingue deux sous familles:

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

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

2. Structure du VIH [39]

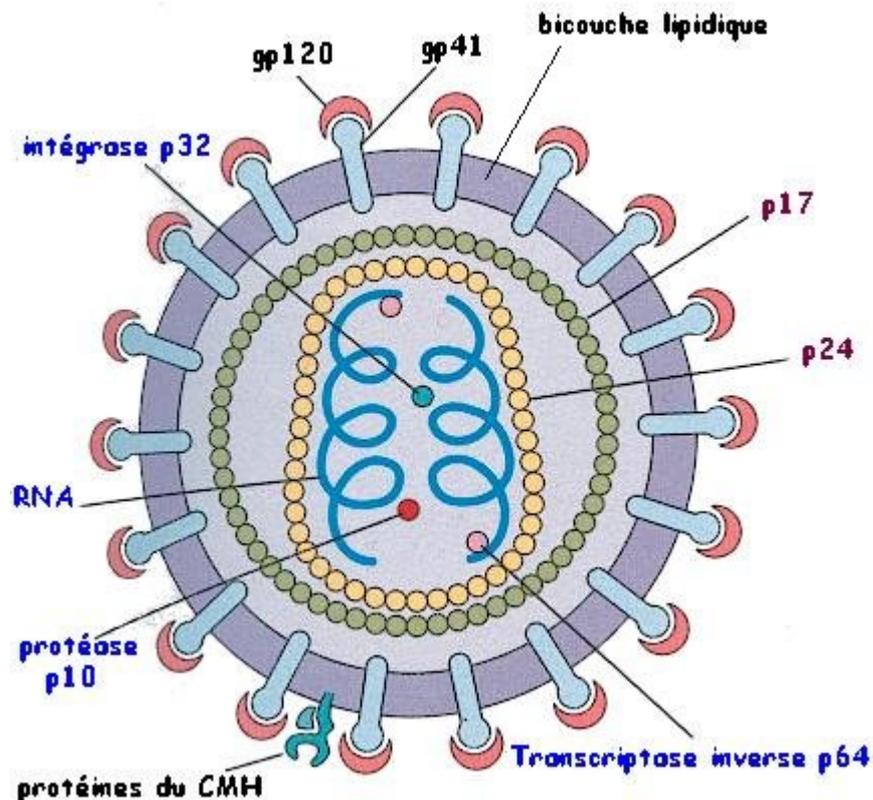
La structure du VIH comporte :

- Une **enveloppe virale** constituée d'une double couche lipidique et de deux sortes de glycoprotéines : gp120 et gp 41. La molécule gp 41 traverse la bicouche lipidique tandis que la molécule gp120 occupe une position plus périphérique : elle joue le rôle de récepteur viral de la molécule membranaire CD4 des cellules hôtes. L'enveloppe virale dérive de la cellule hôte : il en résulte qu'elle contient quelques protéines membranaires de cette dernière, y compris des molécules du CMH.

- Un **core viral** ou **nucléocapside**, qui inclut une couche de protéine p17 et une couche plus profonde de protéines p24.

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

Figure 1 : --> Schéma organisationnel du VIH :



3. Organisation génétique

Le génome du VIH est un ARN simple brin d'approximativement 9200 paires de bases. Les génomes du VIH1 et du VIH2 partagent entre eux globalement 42% d'homologie [7].

Comme tous les rétrovirus, les VIH possèdent trois gènes de structure qui vont coder pour les protéines structurales du virus [8,9].

Ces trois gènes sont :

- ◆ Le gène *gag* (regroup antigen) qui code pour les protéines internes (P25, P18, P15 pour le VIH1),

- ◆ le gène *pol* (polymérase) qui code pour la reverse transcriptase (protéase, polymérase, intégrase),

◆ le gène *env* (enveloppe) qui code pour les glycoprotéines d'enveloppe.

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

Ces gènes sont : *tat*, *rev*, *nef*, *vif*, *vpr*, *vpu*

4-Stabilité physico-chimique [9] :

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

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

5-Physiopathologie de l'infection à VIH :

5-a- LES CELLULES CIBLES DU VIH

Le VIH est, tout comme les autres virus, un parasite intracellulaire : isolé, la particule virale est inerte. Elle ne nuit que lorsqu'elle pénètre dans la cellule. Les infections virales débutent par la fixation des particules virales sur un récepteur membranaire des cellules cibles : c'est la molécule CD4 des lymphocytes T *helper* pour le VIH [10].

Bien qu'en faible quantité, le récepteur CD4 est présent à la surface membranaire de nombreuses autres cellules : monocytes/macrophages, les cellules dendritiques, cellules folliculaires ganglionnaires, cellules micro gliales du système nerveux central (SNC). Le VIH peut cependant infecter des cellules ne possédant pas la molécule CD4 : astrocytes, cellules hématopoïétiques, myocytes, hépatocytes [10].

5-b- Cycle de réplication du VIH

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

Les principales étapes du cycle de réplication du VIH sont communes à tous les rétrovirus [11].

Etape A : fixation du virus sur les lymphocytes CD4.

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

Cette étape nécessite la reconnaissance par l'enveloppe virale (gp 110/120) de molécules de surface cellulaire appelées récepteurs et co-récepteurs du VIH. Le récepteur de haute affinité pour le VIH a été identifié. Il s'agit de la molécule CD4.

Une dizaine de co-récepteurs ont été identifiés. Il s'agit notamment des molécules dont la fonction habituelle est de reconnaître des facteurs solubles connus sous le nom de chimiokines (substances chimioattractantes).

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

Etape C : comporte plusieurs phases :

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

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

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

Etape E : c'est la synthèse des protéines virales à partir des ARN messagers Viraux.

Etape F : correspond à l'assemblage des poly protéines virales et de l'encapsidation de l'ARN virale.

Cette dernière étape conduit à la maturation des protéines virales et à la formation de nouvelles particules virales qui bourgeonnent à la surface de la cellule avant d'être libérées dans le milieu extra cellulaire, prêt à infecter de nouvelles cellules cibles.

Chacune de ces étapes constitue une cible potentielle pour une thérapie anti rétrovirale **[12]**.

Figure 2 : cycle de réplication du VIH [40]

B - LES ANTIRETROVIRAUX. (ARV)

1. Définition des ARV

Les antirétroviraux constituent un groupe de médicaments anti-infectieux antiviraux actifs sur les virus du Syndrome de l'Immunodéficience Acquise (VIH1 et VIH2). Il s'agit de médicaments essentiellement virustatiques qui agissent par inhibition enzymatique [13].

2. Historique

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

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

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

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

En 1996, une autre famille d'antirétroviraux fut disponible, les inhibiteurs de la protéase qui feront naître de nouveaux espoirs par la trithérapie [13].

3- CLASSIFICATION DES ANTIRETROVIRAUX

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

- Les inhibiteurs de la reverse transcriptase inverse
 - Les analogues nucléosidiques et nucléotidiques inhibiteurs de la transcriptase inverse (TI)
 - Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse
- **Les inhibiteurs de la protéase.**
- **Les inhibiteurs de fusion** : en phase d'évaluation clinique

3-a. INHIBITEURS NUCLEOSIDIQUES DE LA TI

Ces inhibiteurs nucléosidiques de la TI (INTI ou NRTI pour nucléoside reverse transcriptase inhibitor) sont des pro médicaments qui doivent être triphosphorylés dans la cellule pour être actifs. Ils entrent alors en compétition avec les nucléosides naturels et sont incorporés dans le premier brin d'ADN pro-viral lors de la synthèse par la TI. Ils n'ont pas de groupement OH en 3', de sorte que leur incorporation empêche la TI d'ajouter un nouveau nucléotide à l'ADN pro viral en formation, entraînant l'arrêt prématuré de l'élongation de l'ADN pro-viral.

Les analogues nucléosidiques sont, à des degrés divers, des inhibiteurs de l'ADN polymérase mitochondriale. D'où une toxicité mitochondriale mise en évidence dès les phases pré cliniques de leur développement. Cette toxicité a une expression clinique et biologique au niveau de plusieurs organes, se traduisant par des myopathies, des lipoatrophies, des neuropathies périphériques, des pancréatites, voire des défaillances

polyviscérales par acidose lactique, parfois fatales. De rares cas de mitochondriopathies sévères ont été observés chez les enfants exposés aux ARV pendant la grossesse [12].

➤ **Les différentes molécules :**

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

Les six premières molécules sont utilisées au Mali.

ZIDOVUDINE

DCI : Zidovudine (AZT)

Classe : Inhibiteur nucléosidique de la reverse transcriptase.

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

Posologie recommandée

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

Chez l'enfant >3mois

180 mg/m² 4 fois par jour.

Chez la femme enceinte (après 14 semaines de grossesse)

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

Administration

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

Pharmacocinétique

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

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

Sa demi-vie intracellulaire est de 3 heures.

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

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

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

La demi-vie sérique est de trois heures.

Principaux effets secondaires

- Anémie, neutropénie, leucopénie.
- Myalgies ; céphalées ; nausées.
- Acidose lactique, avec hépatomégalie, Stéatose.
- Cytopathie mitochondriale chez le nouveau-né dont la mère a reçu l'association Zidovudine+Lamivudine.
- Cardiomyopathie.

Précautions d'emploi

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

Contre- indications

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

Interactions médicamenteuses

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

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

DIDANOSINE

DCI : Didanosine (DDI)

Classe : Inhibiteur de la transcriptase inverse

Présentation : Gélules gastro résistantes à 125, 200, 250,400 mg en boîte de 60.

Comprimés de 50, 100, 150, 200,250 mg en boîte de 60

Poudre pour suspension buvable à 2 et 4g

=>flacon /200 ou 400 mg

Posologie recommandée

Toutes les formes doivent être prises à jeun :

En 2 prises/jour (à 12H d'intervalle) ou en 1 prise/jour (modification d'AMM1999)

Selon le poids et la clairance de la créatinine :

	≥ 60 Kg	< 60 Kg
>50 ml/min	400 mg/j	250 mg/j
26-49 ml/min	200 mg/j	125 mg/j
< 25 ml/min	100 mg/j	50 mg/j
Hémodialyse	100 mg/j	50 mg/j ou deux heures

après par voie orale.

Administration

Elle doit être absorbée à jeun une heure avant le repas ou deux heures après le repas.

Pharmacocinétique

La biodisponibilité est variable, de l'ordre de 40%.

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

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

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

L'excrétion est rénale.

Principaux effets indésirables

-Pancréatite (clinique ou seulement biologique).

-Neuropathie périphérique.

-Altération de la fonction hépatique.

-Acidose lactique avec hépatomégalie, stéatose.

Précautions d'emploi

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

Interactions médicamenteuses

L'association avec la Rifampicine entraîne un risque cardiaque grave. Le Ganciclovir potentialise le risque d'anémie.

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

Contre-indications

- Hypersensibilité

- Pancréatite

Recommandations

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

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

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

STAVUDINE

DCI : Stavudine (D4T)

Classe : Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse.

Formes galéniques : - Gélules à 15, 20, 30, et 40 mg.

- Poudre pour suspension buvable à 1mg/ml.

Posologie

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

	< 60 Kg	≥ 60 Kg
> 50 ml/min	30mg/12h	40mg/12h
26-49 ml/min	30mg/24h	40mg/24h
< 25 ml/min	15mg/24h	20mg/24h
Hémodialyse	15mg/24h	20mg /24h

Administration

Elle se fait par voie orale à jeun ou pendant les repas.

Pharmacocinétique

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

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

Principaux effets indésirables

Neuropathie périphérique dose dépendante.

Élévation des transaminases.

Pancréatite (clinique ou seulement biologique).

Acidose lactique avec hépatomégalie, stéatose.

Précautions d'emploi

Insuffisance rénale, insuffisance hépatique, neuropathie périphérique, pancréatite.

Interactions médicamenteuses

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

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

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

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

Contre-indications

- Hypersensibilité
- Transaminases hépatiques ou phosphatase alcaline cinq fois la limite supérieure à la normale.

LAMIVUDINE

DCI : Lamivudine (3TC)

Classe : Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse.

Présentation : comprimés pelliculés à 150 mg, 300 mg.
Solution buvable à 10 mg/ml.

Posologie recommandée :

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

> 50 ml/min	=> 300 mg /j
26 à 49 ml/min	=> 150 mg/j
≤ 25 ml/min}	=> une fois 150mg
Hémodialyse}	puis 25 à 50 mg/24h

Administration

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

Pharmacocinétique

La biodisponibilité de la Lamivudine par voie orale est de 80-85% chez l'adulte et de 65% chez l'enfant.

Elle est peu influencée par les prises alimentaires.

Son élimination se fait sous forme inchangée par voie rénale.

Sa demi-vie intracellulaire est de 12 heures.

Principaux effets Indésirables

Généralement bien tolérée.

Acidose lactique, avec hépatomégalie, stéatose.

Cas d'hépatite grave.

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

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

Cas de pancréatite.

Cas de neuropathie périphérique.

Précautions d'emploi

Insuffisance hépatique, insuffisance rénale, antécédent de neuropathie périphérique.

Interactions médicamenteuses

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

Aucune interaction pharmacocinétique importante n'a été trouvée entre la Lamivudine et l'Interféron Alpha.

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

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

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

Contre-indications

- Hypersensibilité
- Transaminases hépatiques supérieures cinq fois à la normale, Clearance de la créatinine inférieure à 30 ml/minute.

Abacavir

DCI : Abacavir, ABC

Classe : Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse

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

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

En cas d'insuffisance hépatique :

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

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

Principaux effets secondaires

- Réactions d'hypersensibilité :

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

-Troubles digestifs, fatigue, céphalées.

- Acidose lactique avec hépatomégalie, stéatose.

Contre-indications

Hypersensibilité connue ou suspectée à l'un des composants du produit.

Insuffisance hépatique sévère.

Inhibiteur nucléotidique

Ténofovir

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

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

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

≥ 50 ml /min => 1 cp x 1 fois/24h

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

10-29 ml/min => 1cp x 1 fois/72 à 96h

Sous dialyse => 1cp après 12h de dialyse

Principaux effets secondaires

Troubles gastro-intestinaux légers à modérés

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

Tubulopathie proximale (y compris syndrome de Fanconi).

L'effet indésirable de classe est la néphrotoxicité.

Contre-indications

Hypersensibilité connue à l'un des composants du produit.

Enfants, adolescents (manque de données).

Association fixe

DCI : ZIDOVUDINE 300 mg+ LAMIVUDINE 150 mg

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

Présentation : Comprimé pelliculé à :

300 mg de Zidovudine + 150mg de lamivudine.

Posologie (adulte) : - Un comprimé x 2fois par jour.

- au cours ou en dehors des repas.

Pharmacocinétique

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

II-3-b. INHIBITEURS NON-NUCLEOSIDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE

Les INNTI (ou NNRTI pour non nucléoside reverse transcriptase inhibitor) constituent une famille d'antirétroviraux structurellement et fonctionnellement différents des INTI. En effet, c'est directement, sans transformation intracellulaire, qu'ils inhibent la RT, et cela de façon non compétitive en se fixant dans une petite poche hydrophobe située près du site actif de la RT. Ce sont des inhibiteurs puissants et très sélectifs de VIH-1, inactifs sur le VIH-2. Ces produits peuvent présenter une activité anti-rétrovirale importante mais ils se caractérisent tous par l'émergence rapide de résistance en situation d'échec virologique [14].

➤ **Les différentes molécules**

- Efavirenz
- Névirapine
- Delavirdine

Les deux premières sont utilisées au Mali.

EFAVIRENZ

DCI : Efavirenz (EFV)

Classe: inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse.

Présentation : - Gélules à 50, 100 et 200 mg.

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

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

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

Précaution d'emploi

- Toujours en association avec d'autres ARV.
- Ne pas ajouter à un traitement en échec, associer à un ou plusieurs nouveaux produits.

Pharmacocinétique

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

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

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

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

Principaux effets indésirables :

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

Interactions médicamenteuses

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

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

Contre-indications

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

NEVIRAPINE

DCI : Névirapine

Classe : Inhibiteur non nucléosidique de RT (VIH-1).

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

Posologie (adulte) :

- Pendant les 14 premiers jours : 1 cp par jour.
- Puis : 1 cp x 2 fois par jour (1/12h), sauf si un rash est survenu durant la première période.
- Si arrêt supérieur à 7j : réintroduire selon même schéma.
- mère : 200 mg(1comprimé) en prise unique au début du travail, si possible à domicile.
- nouveau-né : dose unique de 2 mg/kg 48 à 72h après la naissance.

Administration

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

Pharmacocinétique

La Névirapine a une bonne pénétration dans le système nerveux.

L'absorption digestive est bonne (80%)

Principaux effets Indésirables :

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

Précaution d'emploi

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

Interactions médicamenteuses

La Névirapine a un effet inducteur sur CYP3A d'où une diminution de l'efficacité des molécules métabolisées par cette voie (Indinavir, oestroprogestatif, anti-épileptiques par exemple). La concentration plasmatique de la Névirapine est diminuée par l'administration de Rifampicine, de Rifabutine, leur utilisation concomitante n'est pas recommandée.

Contre indications

- Hypersensibilité connue au produit.

3-c. INHIBITEURS DE LA PROTEASE

Les inhibiteurs de la protéase (IP ou PI pour protéase inhibitor) bloquent la phase tardive de la maturation virale. La protéase du VIH clive les polypeptides précurseurs, produits des gènes *gag* et *pol* codant pour les protéines de structure et les enzymes du virion. Les virions produits sous IP sont immatures et donc incapables d'infecter de nouvelles cellules et sont éliminés de la circulation par un mécanisme encore mal connu [15]. Les inhibiteurs de protéase sont in vitro tous actifs sur le VIH1 et le VIH2 à des concentrations nanomolaires. Contrairement aux inhibiteurs de la reverse transcriptase, les IP sont directement actifs sans nécessité de passer par des étapes de phosphorylation intracellulaire [14].

➤ **Les différentes molécules**

- Indinavir
- Nelfinavir
- Ritonavir
- Saquinavir
- Amprénavir
- Lopinavir
- Atazanavir
- Fosamprenavir.
- Association Lopinavir+Ritonavir

Les trois premières sont utilisées au Mali. Saquinavir et Amprénavir sont attendues.

INDINAVIR

DCI : Indinavir

Classe : inhibiteur de la protéase virale : IP

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

Posologie :

1) En association avec le Ritonavir : l'aire sous la courbe de l'indinavir est multipliée par 5, ce qui permet 2 prises /jour, sans contraintes alimentaires :

. Ritonavir 100 mg + indinavir 400 mg x 2/j

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

Et doser la concentration plasmatique résiduelle d'Indinavir.

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

- 800 mg x 3/j (= toutes les 8heures)
- sans aliments mais avec de l'eau
- à ne pas diminuer ni répartir en deux prises par jour (risque de résistance++)
- Passer à 600 mg x 3/j si associé à l'Itraconazole ou si insuffisance hépatique légère à modérée.

Principaux effets secondaires :

- Lithiase urinaire (douleurs lombaires avec ou sans hématurie)
- Insuffisance rénale. Anémie hémolytique aiguë
- Sécheresse et réactions cutanées
- Altération du goût, troubles digestifs
- Hématomes chez les hémophiles
- Intolérance au glucose, diabète, lipodystrophie
- Elévation des triglycérides, cholestérol, bilirubine.

Précaution d'emploi

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

Interactions médicamenteuses

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

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

Contre-indications

- Hypersensibilité
- Problèmes hépatiques et rénaux
- Elévation du cholestérol
- Hémophilie

Nelfinavir

DCI : Nelfinavir

Classe : inhibiteur de protéase virale

Présentation : comprimés à 250 mg en boîte de 270.

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

Posologie

Chez l'adulte et les enfants âgés de plus de 13 ans ; la posologie recommandée de Nelfinavir 50 mg /g poudre orale est de 5 cuillères mesures bleues de 5 g deux fois/jour ou de 3 cuillères mesures bleues de 5g trois fois/jour

Chez l'enfant de 3 à 13 ans, la posologie est de 25 à 30 mg/kg trois fois/jour.

Administration

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

Recommandation

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

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

Pharmacocinétique

La biodisponibilité du Nelfinavir est estimée à 78%.

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

Le Nelfinavir utilise aussi la voie métabolique des cytochromes P450

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

Principaux effets secondaires

Les principaux effets secondaires sont :

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

Interactions médicamenteuses

La Rifampicine et d'autres indicateurs enzymatiques (Névirapine, Phénobarbital, Phénytoïne, Carbamazépine) peuvent réduire fortement les concentrations plasmatiques de Nelfinavir.

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

Contre-indications

- hypersensibilité
- insuffisance hépatique ou rénale
- phénylcétonurie
- grossesse, allaitement.

RITONAVIR

Présentation

DCI : Ritonavir (RTV)

Classe : Inhibiteur de la protéase virale : IP

Présentation : capsule molle à 100 mg (AMM 1999)

Solution buvable à 600 mg /7,5 ml

(= 400 mg /cuillère à café),

Les 2 formes peuvent être conservées 30 jours à

Une température ambiante inférieure à 25°C après
ouverture des flacons ou boîtes.

Eviter l'exposition à une chaleur excessive.

Posologie :

1) En association avec d'autres IP :

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

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

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

NB : inducteur de son propre métabolisme, sa concentration

plasmatique se stabilise en 15j => Augmenter la dose

progressivement sur 5jours (voire sur 15jours) :

J1: 300mg x 2 /j;

J2 et J3: 400 mg x 2 /j;

J4: 500mg x 2/j;

J5 et suivants : 600mg x 2 /j.

Effets secondaires

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

Contre-indications

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

C- Traitement anti-rétroviral

1- Intérêt :

Les ARV sont des molécules chimiques susceptibles d'entraver et de ralentir la réplication du VIH SIDA dans l'organisme. Le traitement anti-rétroviral a pour but de réduire la charge virale plasmatique au niveau le plus bas possible, afin de la rendre<<indétectable>> par les tests de mesure les plus sensibles, le plus longtemps possible ainsi que de permettre l'augmentation du taux de CD4 du patient traité [16].

L'objectif est de stabiliser l'infection sans réplication, ni évolution clinique. Ils peuvent être également administrés dans un but préventif dans le cadre de la transmission mère-enfant du VIH.

Par ailleurs, en cas de contact accidentel potentiellement infectant avec le VIH, le traitement anti-rétroviral permet de diminuer le risque de contamination [14].

2- Conditions d'instauration du traitement :

Avant d'initier le traitement anti-rétroviral, il convient de faire un bilan pré thérapeutique qui permet d'apprécier le retentissement de l'infection à VIH sur l'état général (poids, score de Karnofsky), sur le système immunitaire par la mesure du taux des lymphocytes CD4 (exprimé en nombre de lymphocytes CD4 /mm³), de quantifier l'ARN-VIH plasmatique (charge virale, exprimée en nombre de copies/ml ou en log 10) et de disposer d'éléments biologiques de référence tels que le taux d'hémoglobine, la NFS, la glycémie, les transaminases, la bilirubinémie, l'urémie et l'uricémie, paramètres pouvant être modifiés par le traitement antirétroviral.

Enfin, il offre l'occasion d'établir entre le patient, éventuellement son entourage et son médecin traitant une relation de confiance facilitant la suivie ultérieure, la compréhension et l'adhésion au traitement [17].

Quand débiter le traitement ?

- La mise en route d'un traitement anti-rétroviral est recommandée chez toutes les patients symptomatiques ou au stade SIDA [18].

Les patients présentant une candidose oropharyngée récidivante, un zona multimétarmérique, un amaigrissement, des épisodes fébriles ou diarrhéiques prolongés inexplicés et attribués à l'infection VIH doivent être traités.

Une tuberculose pulmonaire survenant à un taux de lymphocytes CD4 > 350/mm³ doit inciter à différer le début du traitement antirétroviral après la fin du traitement antituberculeux [19].

On se fonde sur deux critères biologiques, le taux de CD4 et la charge virale pour débiter le traitement.

D'après certains travaux, la charge virale influence la vitesse d'évolution de l'infection à VIH. Plus la charge virale plasmatique est élevée, plus le taux des CD4/mm³ est bas et plus important est le risque d'évolution de la maladie vers le stade SIDA puis vers le décès du fait de la survenue d'infections opportunistes sévères [20].

L'instauration du traitement est recommandée :

Chez les patients ayant un taux de CD4 inférieur à 350/mm³, un taux de CD4 compris entre 350 et 500/mm³ avec la charge virale plasmatique croissante et supérieure à 10 000 copies d'ARN-VIH/ml.

Chez les patients ayant un nombre de lymphocytes CD4 supérieure à 500/mm³ et une charge virale plasmatique supérieure à 30 000 – 50 000 copies d'ARN-VIH/ml [21].

3- Stratégies d'utilisation des ARV :

3-1. Les différents schémas thérapeutiques :

Un certain nombre d'éléments devraient être pris en compte dans le choix des schémas thérapeutiques anti-rétroviraux, tant au niveau des programmes que de chacun des patients : activité du traitement, profil des effets secondaires, maintien des possibilités futures de traitement, observance présumée d'un schéma thérapeutique donné par la population de patients, état de santé (co-infection, anomalies métaboliques par exemple), grossesse ou risque de grossesse, traitements concomitants (en raison des risques d'interaction), risque d'infection primaire par des souches virales résistantes, coût et enfin accessibilité [22].

3-1-a. Associations recommandées [23, 24, 25]

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

Schémas thérapeutiques

Schémas de première ligne pour le VIH 1

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

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

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

Les régimes alternatifs suivant sont possibles

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

Ils seront utilisés en cas de contre-indication ou de toxicité à une ou plusieurs molécules du schéma préférentiel de première ligne.

La molécule incriminée sera ainsi remplacée selon les modalités suivantes, en tenant compte de la sévérité de l'effet secondaire :

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

Remarques :

La névirapine (NVP) doit être administrée à demi dose (200 mg/jour) pendant les 14 premiers jours de traitement puis en pleine dose (200 mg x 2/jour) par la suite

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

Il faut éviter de prescrire dans une même association :

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

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

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

Cas particuliers

Traitement antituberculeux et antirétroviraux

Il existe des interactions médicamenteuses entre les INNTI ou les IP et la rifampicine. La névirapine (NVP) n'est pas recommandée en raison de son hépatotoxique additive à celle des antituberculeux.

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

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

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

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

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

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

Prise en charge des patients infectés par le VIH 2 ou co-infection VIH 1 - VIH 2 (ou patients infectés par le VIH1 du groupe O)

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

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

Le traitement de première ligne préférentiel est le suivant:

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

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

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

Cas des patients non naïfs

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

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

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

Traitement de 2ème ligne

Il est indiqué chez un patient observant et en échec thérapeutique documenté

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

Protocoles

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

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

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

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

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

Le traitement de deuxième ligne recommandé en cas d'échec thérapeutique chez un patient infecté par le VIH2 est le suivant:
Abacavir + Didanosine GR ou Ténofovir + Lopinavir/Ritonavir[41].

3-1-b. Association non recommandées

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

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

4. Résistance du VIH aux antirétroviraux :

1. Historique

La résistance à un antirétroviral a été rapportée pour la première fois il y a 12 ans chez des patients sous monothérapie par AZT. Depuis, les thérapies antirétrovirales se sont enrichies mais la résistance est une des principales causes de leurs échecs. En prévenir l'apparition est un des buts principaux des recommandations thérapeutiques régulièrement actualisées. De plus, sont entrés dans la pratique clinique les tests génotypiques de résistance aux antirétroviraux, dont on a démontré l'utilité pour optimiser le choix du traitement de seconde ligne en cas d'échec [26].

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

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

La résistance aux ARV est une conséquence de la variabilité des différents types de VIH [26].

Pour les inhibiteurs de protéase, la résistance ne se manifestera que lorsque plusieurs mutations se seront accumulées sur le gène de la protéase d'un même génome viral [27].

Dans ce cas, les variants résistants n'émergeront que plus lentement, sélectionnés de façon cumulative si la réplication virale persiste. Il a donc été montré une relation directe entre la réplication virale persistante en présence d'un anti-rétroviral et l'émergence d'une résistance à celui-ci.

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

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

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

Les anti-protéases et les inhibiteurs nucléosidiques sont plus robustes, dans la mesure où plusieurs mutations sont nécessaires pour qu'émerge une résistance aux médicaments de ces deux familles [27].

La meilleure prévention de l'apparition de la résistance aux ARV consiste à diminuer de façon profonde et durable la charge virale [12]. Il est donc primordial que les stratégies de traitement soient bien structurées et supervisées.

Une surveillance active des résistances doit accompagner tout programme de traitement ARV [28].

5. Modification de la thérapeutique antirétrovirale

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

Intolérance au traitement

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

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

Les effets secondaires doivent être suffisamment sévères ou gênants et /ou durables malgré des traitements symptomatiques pour conduire à l'interruption du traitement. Il est important de mesurer les risques de changer une thérapeutique antirétrovirale, le nombre d'antirétroviraux étant, par famille thérapeutique, relativement limitée [29].

Il faut distinguer :

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

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

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

D'autres effets secondaires peuvent être gérés par un traitement symptomatique ou une réduction posologique, éventuellement en s'aidant de dosages plasmatiques (inhibiteur de protéase boosté).

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

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

La simplification thérapeutique doit s'accompagner d'un suivi rapproché tant sur le plan clinique (observance, tolérance) que biologique (tolérance, efficacité). En cas de survenue d'un rebond virologique, le retour au traitement antérieur (inhibiteur de protéase) est efficace, si cette modification est faite précocement et alors que la charge virale n'est pas encore très élevée (<10000 copies/ml).

La substitution d'un inhibiteur de protéase par la névirapine ou l'abacavir améliore le profil lipidique. En cas de lipoatrophie, une amélioration a été constatée avec la substitution de la stavudine par un autre

nucléoside, ou de l'ensemble des nucléosides par un traitement sans nucléoside [29].

Echec thérapeutique

Elle se définit par :

- Echec clinique caractérisé par la survenue de manifestations cliniques, témoins de la progression maladie VIH (symptômes liés au VIH, nouvelle infection opportuniste ou rechute d'une infection préexistante, survenue de tumeurs). Habituellement ce stade d'échec clinique s'accompagne d'un échec biologique avec des lymphocytes CD4 effondrés et une charge virale élevée.

- Echec immunologique défini par l'absence d'ascension des lymphocytes CD4 malgré un traitement antirétroviral efficace depuis au moins 6mois. Cette situation se rencontre plus volontiers chez les patients ayant initialement un taux de lymphocytes CD4 pré thérapeutique bas, un âge plus avancé. Cet échec peut s'accompagner d'un succès virologique ou d'un échec virologique.

- Echec virologique qui constitue la situation la plus fréquemment rencontrée. Il pourrait stricto sensu être défini comme toute valeur détectable de la charge virale plasmatique. Même si l'obtention d'une charge virale indétectable reste l'objectif de tout traitement antirétroviral, en pratique il est difficile de considérer comme un échec virologique toute valeur de charge virale immédiatement supérieure au seuil de détection, contrairement à ce qui est présenté dans les essais cliniques. En outre, lorsque la charge virale est inférieure à 1000 copies/mL, il faut discuter de la spécificité de la technique. En pratique on peut admettre que toute valeur de la charge virale supérieure à 5000 copies/mL constitue un critère d'échec virologique certain. La dynamique de la charge virale est un élément important et l'augmentation de celle-ci à 4 ou 8 semaines d'intervalle est un élément décisif du diagnostic de l'échec **[29]**.

METHODOLOGIE

III- METHODOLOGIE

I. Type et durée d'étude :

Notre étude a été rétrospective de Novembre 2001 à Juin 2005 et prospective de Juillet 2005 à Septembre 2005. Elle prend en compte les patients atteints par le VIH et sous traitement ARV, suivis dans le Service d'Hépatogastro-Entérologie de l'Hôpital Gabriel Touré (Bamako Mali).

II. Lieu d'étude :

Notre étude a été réalisée dans les services d'Hépatogastro-Entérologie où la prescription a été faite et de Pharmacie qui assure la dispensation des ARV de l'Hôpital Gabriel Touré.

III- Patients

L'étude a porté sur les patients adultes sous ARV.

1. Critères d'inclusion

Patients se présentant au renouvellement du traitement.

Le dossier du malade complet.

Patients réguliers ayant subi un changement de traitement.

2. Critères de non inclusion

Les malades non vus après une première prescription.

Le dossier incomplet.

Patients réguliers n'ayant pas subi un changement de traitement.

IV- Méthodes

A la phase rétrospective

Les données ont été collectées à partir de la consultation des registres et dossiers des malades en Hépatogastro-Entérologie et à la Pharmacie.

A la phase prospective

L'interrogatoire des patients a permis :

- de confirmer un changement.
- D'identifier les raisons du changement auprès : du malade et du médecin.
- Et de préciser les molécules concernées

V- Support

Les données ont été colligées sur une fiche d'enquête et saisies à l'ordinateur sur WORD puis analysée sur << Epi-info 6.4dfr >>

RESULTATS

IV- RESULTATS

Sur 750 dossiers 85 patients ont eu au moins une molécule substituée soit 11,33%.

Tableau I : Répartition des patients selon le sexe

Sexe	Effectif	Pourcentage
Féminin	49	57,6
Masculin	36	42,4
Total	85	100

Le sex ratio a été de 0,7 en faveur des femmes.

Tableau II : Répartition des patients selon l'âge

Tranche d'âge (années)	Effectif	Pourcentage
20-29	21	24,7
30-39	38	44,7
40-49	21	24,7
50 et plus	5	5,9
Total	85	100

La tranche d'âge la plus représentée a été de 30-39 ans avec 44,7% des cas. La moyenne d'âge a été de $38,06 \pm 9,36$ avec des extrêmes de 20 et 65 ans.

Tableau III : Répartition des patients selon l'activité menée

Profession	Effectif	Pourcentage
Fonctionnaires	19	23,8
Ménagères	33	38,8
Commerçants	12	14
Ouvriers	9	11
Paysans	5	5,9
Transporteur	1	1,2
Elèves/Étudiants	4	4,7
Sans emplois	2	2,4
Total	85	100

Les ménagères ont été les plus représentés avec 38,8%.

Tableau IV : Répartition des patients en fonction des schémas
Thérapeutiques

Schéma	Effectif	Pourcentage
2 INTI + 1 INNTI	55	64,7
2 INTI + 1 IP	29	34,1
3INTI	1	1,2
Total	85	100

L'association de 2INTI + 1INNTI a été la plus utilisée avec 64,7%.

Tableau V : Répartition des patients en fonction des combinaisons de molécules ARV

Molécules	Effectif	Pourcentage
3TC+D4T+EFV	9	10,6
3TC+D4T+NVP	1	1,2
3TC+DDI+IDV	1	1,2
3TC+DDI+EFV	1	1,2
AZT+3TC+NFV	1	1,2
AZT+3TC+EFV	1	1,2
AZT+DDI+EFV	2	2,4
AZT+3TC+IDV	3	3,5
AZT+DDI+IDV	9	10,6
(AZT + 3TC) associée, EFV	31	36,2
(AZT + 3TC) associée, DDI	1	1,2
(AZT + 3TC) associée, IDV	7	8,2
D4T+3TC+IDV	4	4,7
D4T+DDI+EFV	6	7,1
D4T+DDI+IDV	2	2,4
(3TC + D4T + NVP) associées	6	7,1
Total	85	100

La combinaison (Zidovudine 300mg + Lamivudine150mg) associée + Efavirenz 600mg a été la plus représentée avec 36,2%.

Tableau VI : Répartition des patients selon la fréquence du changement

Fréquence	Effectif	Pourcentage
1	80	94,2
2	5	5,8
Total	85	100

La plupart des malades ont subi un seul changement soit 94,2%.

Tableau VII: Répartition des patients selon le délai de changement

Jours	Effectif	Pourcentage
7-15	37	43,5
16-30	25	29,4
31-60	14	16,5
61 et plus	9	10,6
Total	85	100

Le délai 7-15 jours a été le plus observé avec 43,5%.

Tableau VIII : Répartition des substitutions selon les molécules incriminées

Molécules	Effectif	Pourcentage
AZT	24	27,8
(AZT + 3TC) associée	4	4,7
(AZT + 3TC) associée, EFV	1	1,2
D4T	2	2,4
D4T+ 3TC	1	1,2
D4T+DDI+IDV	1	1,2
D4T+NVP	1	1,2
DDI	8	9,4
DDI+EFV	1	1,2
EFV	30	35,3
IDV	5	5,9
NFV	1	1,2
NVP	5	5,9
(3TC + D4T + NVP)	1	1,2
Total	85	100

Parmi les molécules en cause de substitution, l'Efavirenz et la Zidovudine ont été les plus représentées avec respectivement 35,3 et 27,8.

Tableau IX : Répartition selon les motifs de substitution

Motifs	Effectif	Pourcentage
Dégradation de l'état général	1	1,2
Anémie	23	27,1
Vertiges	1	1,2
Diarrhées	2	2,4
Douleur abdominale	1	1,2
Troubles neurologiques	12	14,5
Réaction cutanée	11	13
Grossesse	4	4,7
Ictère+œdèmes des membres	1	1,2
Inobservance	2	2,4
Malaise	3	3,6
Rifampicine pour traitement antituberculeux	1	1,2
Rupture de stock	20	23,5
Vomissements	3	3,6
Total	85	100

L'anémie et la rupture de stock ont été les motifs de substitution les plus représentés soit respectivement 27,1 et 23,5%.

Tableau X : Répartition selon la substitution d'une seule molécule incriminée

Schéma de départ	Molécules en cause	Motifs	Molécules substituant	Effectif (n=69)	Pourcentage			
AZT+DDI+IDV	AZT	anémie	D4T	23	27,1			
(AZT+3TC)+EFV	AZT							
AZT+DDI+EFV	AZT							
(AZT+3TC)+IDV	AZT							
(AZT+3TC)+DDI	AZT							
3TC+D4T+EFV	EFV	Dégradation de l'état général	IDV	1	1,45			
3TC+D4T+EFV	EFV	dermatoses	IDV	1	1,45			
3TC+D4T+IDV	IDV	Diarrhées	EFV	2	2,90			
AZT+3TC+NFV	NFV							
3TC+D4T+EFV	EFV	Effet neuro sensoriel	IDV	1	1,45			
(AZT+3TC)+EFV	EFV			1	1,45			
(AZT+3TC)+IDV	IDV	Effets indésirables gastriques	EFV	3	4,35			
AZT+DDI+IDV	DDI	Eruption cutanée	IDV	1	1,45			
(AZT+3TC)+EFV	EFV		IDV	4	5,80			
(AZT+3TC)+IDV	IDV	Eruption cutanée, dx abdominale	EFV	1	1,45			
(AZT+3TC)+EFV	EFV	grossesse	IDV	2	5,80			
3TC+D4T+EFV								
3TC+D4T+NVP	NVP	Hallucination, tremblement	(AZT+3TC)	1	1,45			
(AZT+3TC)+EFV	EFV	inobservance	IDV	1	1,45			
3TC+DDI+EFV	EFV	Nausées vomissement	IDV	1	1,45			
D4T+DDI+EFV	D4T	Neuropathie périphérique	AZT	2	2,90			
D4T+DDI+IDV	DDI							
3TC+DDI+IDV	DDI							
(AZT+3TC)+EFV	D4T	polynévrites	IDV	1	1,45			
3TC+DDI+IDV	DDI		3TC	1	1,45			
(AZT+3TC)+EFV	AZT		D4T	3	4,35			
AZT+DDI+IDV	AZT		Rupture de stock	3TC	2	2,90		
AZT+DDI+IDV	DDI							
3TC+D4T+EFV	EFV							
D4T+DDI+EFV	EFV	IDV					12	17,39
(AZT+3TC)+EFV	EFV							
(AZT+3TC)+EFV	EFV	Troubles psychiques	IDV	1	1,45			
3TC+D4T+NVP	NVP	Ttt antituberculeux	EFV	1	1,45			
3TC+D4T+NVP	NVP	urticaires	EFV	2	2,90			
(AZT+3TC)+EFV	EFV	vertiges	IDV	1	1,45			
(AZT+3TC)+EFV	EFV	vomissement	IDV	1	2,90			
3TC+D4T+EFV	EFV							
Total				69	100,00			

Tableau XI : Répartition selon la substitution de deux molécules incriminées

Schéma de départ	Molécules en cause	Motifs	Molécules substituant	Effectif (n=7)	Pourcentage (%)
(3TC+AZT)+EFV	AZT+EFV	Anémie, effet neuro sensoriel	D4T+NVP	1	14,29
(3TC+AZT)+IDV	(3TC+AZT)	Effets indésirables	DDI+D4T	1	14,29
3TC+D4T+IDV	D4T+IDV	Nausées vomissement	AZT+ EFV	1	14,29
D4T+DDI+EFV	D4T+DDI	Polynévrites,	AZT+3TC	1	14,29
3TC+D4T+EFV	D4T+3TC	Polynévrites, dx neurogène	AZT+DDI	1	14,29
(3TC+AZT)+EFV	(3TC+AZT)	Rupture de stock	AZT+DDI	1	14,29
AZT+DDI+EFV	DDI+EFV		3TC+IDV	1	14,29
Total				7	100,00

Dans le cas de la substitution de deux molécules, on observe un même pourcentage pour l'ensemble des motifs retenus, soit 14,29%.

Tableau XI : Répartition selon le changement complet du schéma

Schéma de départ	Molécules en cause	Motifs	Molécules substituant	Effectif (n=9)	Pourcentage (%)
3TC+AZT+EFV	3TC+AZT+EFV	Echec clinique	D4T+DDI+IDV	2	22,22
D4T+DDI+EFV	D4T+DDI+EFV		(3TC+AZT)+IDV		
D4T+DDI+EFV	D4T+DDI+EFV	grossesse	(3TC+AZT)+IDV	2	22,22
AZT+DDI+EFV	AZT+DDI+EFV		D4T+3TC+IDV		
D4T+DDI+IDV	D4T+DDI+IDV	Lipodystrophie	(3TC+AZT+EFV	1	11,11
(3TC+AZT)+EFV	(3TC+AZT)+EFV	Nausées, vomissement	D4T+DDI +IDV	1	11,11
3TC+D4T+IDV	3TC+D4T+IDV	Neuropathie périphérique	AZT+DDI+EFV	2	22,22
(3TC+AZT)+EFV	(3TC+AZT)+EFV	Rupture de stock	D4T+DDI+IDV	1	11,11
Total				9	100,00

Parmi les molécules responsables du changement complet du traitement, on observe une prédominance des schémas comportant l'Efavirenz soit 66,66%.

COMMENTAIRES ET DISCUSSION

V- COMMENTAIRES ET DISCUSSION

La phase rétrospective n'a pas permis d'inclure plusieurs malades à cause des informations incomplètes. Néanmoins l'échantillon analysé a rapporté des renseignements pertinents aux modifications des schémas thérapeutiques.

Chez 11,33% des patients, au moins une molécule a été remplacée. La tranche d'âge la plus représentée a été de 30-39 ans avec 44,7%. Keita [30] avait constaté une tranche d'âge comparable à la nôtre. L'âge moyen de nos patients était de $38,06 \pm 9,36$ avec des extrêmes de 20 à 65 ans. IDRISSE [5] a rapporté un âge moyen de 38,06 avec comme extrêmes 20 à 68 ans.

Nous avons constaté une prédominance féminine avec un sex ratio de 0,7; ce résultat est identique à celui obtenu par Sylla et al [31] qui est de 0,7. Ce taux élevé de femme s'explique d'une part, par la susceptibilité féminine aux infections et d'autre part du fait que les femmes prédominent dans la société malienne.

Nous avons observé également une prédominance des ménagères (38,8%) similaire aux résultats d'autres études [30,32].

Le schéma thérapeutique associant 2INTI + 1INNTI a été le plus utilisé avec 64,7%. Ce constat a été fait dans plusieurs études [5, 33,34]. Ce schéma est recommandé en première ligne dans la politique nationale des antirétroviraux au Mali.

L'association (Zidovudine, Lamivudine) + Efavirenz a été la plus représentée avec 36,2 %, cette association est voisine de celle de Keita [30] qui est de 31,8%. La fréquente utilisation du schéma est surtout liée à la simplicité des prises.

La plupart de nos malades (94,2%) n'ont subi qu'un seul changement.

Un délai de changement, entre 7-15 jrs a été le plus constaté avec 43,5%, expliquant la fréquence des effets secondaires dans la première quinzaine de traitement. Ce constat a été fait par P.Leclercq et al [35] qui ont obtenu 75% des patients sous ARV présentant des réactions cutanées dans un délai moyen de 10jrs.

L'anémie et la rupture de stock ont été les motifs de substitution les plus représentés avec respectivement 27,1 et 18,9%. La constatation fréquente de l'anémie est surtout liée à la Zidovudine qui a été utilisée chez 27,8% de nos patients. Ce résultat est comparable à celui de S.Sungkanuparph et al [33] en Thaïlande avec 10% et de Manlar en Inde avec 7,55% [38].

La rupture de stock est liée généralement à un certain nombre de motifs à savoir :

- La lenteur administrative au niveau du dédouanement des ARV ;
- Le manque de communication entre la PPM, la DPM et les sites par rapport à l'arrivage des ARV ;
- Le retard d'exécution des bons de commande à la PPM.

L'Indinavir a été la molécule la plus utilisée dans la substitution avec 34,1%. Car en cas d'intolérance à l'Efavirenz, l'Indinavir était recommandé. Or, 64,7% de nos patients avaient un schéma thérapeutique contenant 2INTI+1INNTI.

Dans le cas de substitution de deux molécules tous les motifs ont été représentés avec le même pourcentage soit 14,29%.

Parmi les molécules en cause du changement complet de traitement, les schémas comportant l'Efavirenz ont été les plus observés avec 66,66%.

La plupart des motifs de changement étaient dus aux effets secondaires avec 80,6%. Ce résultat est similaire à l'étude rapporté par N.Diakhaté et al [34] au Sénégal avec 80,8%.

E.Bissagnene et al en Côte d'Ivoire [36] dans leur étude ont rapporté 37% des cas d'effets secondaires.

Au Kenya D.Macharia [37] aussi a eu 18% d'effets secondaires chez les patients ayant subi un changement de traitement.

Cependant dans deux cas le schéma a été entièrement remplacé à cause de la persistance des signes cliniques soit 22,22%. Ce résultat est comparable à celui rapporté par D.Macharia [37] avec 16%.

CONCLUSION

VI- CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

L'introduction des antirétroviraux dans les pays à faibles revenus comme le nôtre est une étape importante dans l'amélioration de la prise en charge thérapeutique des patients infectés par le VIH/SIDA. Cependant l'utilisation, la dispensation et les effets secondaires des antirétroviraux sont sujets à certaines difficultés.

La monopolisation de l'importation des ARV par la PPM ne permettant pas un approvisionnement suffisant des sites, engendrant ainsi la rupture de stock.

Sur les 85 patients sous traitement antirétroviral, la moyenne d'âge a été 38,06 ans. Le sex ratio a été en faveur des femmes (0,7), les ménagères ont été les plus nombreuses (38,8%). Les schémas thérapeutiques associant 2INTI + 1INNTI ont été les plus représentés (64,7%). Nous avons constaté que la majorité de nos patients ont subi un seul changement et dans un délai compris entre 7-15 jours.

Les effets secondaires ont été les motifs de changement les plus remarquables chez nos patients.

Malgré quelques problèmes rencontrés les résultats que nous avons obtenus incitent à l'utilisation des ARV.

RECOMMENDATIONS

Ces résultats nous amènent à faire les recommandations suivantes :

Aux MEDECINS PRESCRIPTEURS

- Une bonne préparation du malade au traitement par une large information sur la prise des médicaments et les effets secondaires attendus.
- Une prescription adéquate dès la première prise en charge afin d'éviter le changement de traitement
- La mise en place au sein du service hospitalier des programmes spécifiques d'écoute et d'aide aux patients par des conseillers thérapeutiques spécialement formé à cet effet.
- Une attention particulière aux symptômes rapportés par les patients au cours du traitement, qu'ils soient dus ou non à une réelle toxicité objective des molécules prises.
- L'établissement d'une relation de confiance avec son patient afin de permettre à celui-ci d'aborder sans tabous les éventuelles difficultés liées à la prise des médicaments.

AUX PHARMACIENS

- Une bonne dispensation afin que les patients ne faillissent pas devant certains effets secondaires car ce sont des effets généralement passagers.

AU GOUVERNEMENT DU MALI

- La facilitation des conditions d'importation des ARV.
- La participation du personnel médical aux fora internationaux et nationaux pour la formation et un enrichissement dans les bonnes pratiques de la prescription et de la dispensation.
- Des financements spécifiques permettant la formation des patients par les associations communautaires d'entraide doivent être dégagés.
- Dotation de notre pays en laboratoire pour le dépistage de la résistance.

BIBLIOGRAPHIE

VII-Bibliographie

1- ONUSIDA/OMS.

Le point sur l'épidémie de SIDA : Décembre 2003. Genève 2003.
www.Unaids.org

2- FRANÇOIS RAFFI, BRUNO HOEN in P.-M.GIRARD, Ch. KATLAMA, G.PIALOUX.

Initiation d'un traitement ARV et surveillance. Paris : DOIN, 2004 :
339-342.

3- OMS

Améliorer l'accès au traitement antirétroviral dans les pays à
ressources limitées. Avril 2002.

4- FARIMA SAMAKE

Les effets secondaires de la trithérapie antirétrovirale au cours de
l'infection par le VIH de l'adulte.
Thèse, Méd, Bamako, 2005.

5- IDRISSE. B. AMADOU

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

6- B. HALIOUA

Faculté de médecine de créteil. Université Paris XII. L'infection à VIH :
de la clinique au traitement. Edition 4^e trimestre 1993. 21-27.

7- A. MAMETTE

Virologie médicale à l'usage des étudiants et praticiens. 14^e édition,
1992.

8- BARRE SINOUSI

Virologie fondamentale de l'infection VIH.
Paris : Doin, 2004 : 3-9.

9- COFFIN JM

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

10- KLATZMANN D., BARRE SINOUSI F., NUGEYRE M.T. et al.

Selective tropism of lymphadenopathy associated virus for helper-inducer T lymphocytes. Science, 225, 59-63, 1984

11 - COMPETENCES DE COUNSELLING.

En matière de VIH/SIDA accès sur la PTME, Bamako, septembre 2003.

12- CH.KATLAMA, G.PIALOUX, PM. GIRARD

Traitements antirétroviraux. Paris : DOIN, 2004 :229-330.

13- GORE-BI

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

14- GIMENZ F, BRAZIER M, COLOP J ET AL

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

15- KOHL NE, EMINI EA, SHILEIF NA et AI

Active human immunodeficiency virus protease is required for viral infectivity.

Proc. Natl ACAA SCI 1988; 85: 4686-91.

16- JF. DELFRAISY.

Traitement ARV dans la prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH.

Recommandation du groupe expert, Rapport 1999 ; 51-84.

17- MAIGA ZH.

Suivi à court terme des patients sous traitement ARV : six mois.

Thèse, Pharm, Bamako, 2003, N°44.

18- ANONYME

Infection par le VIH, éléments pour la prise charge des patients. Rev prescrire 1999 ; 19(201) ; 1-882

19- J.F. DELFRAISY.

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

20- CARPENTE CC, FISCHL M-A, HAMMER SM et Al

Anti retroviral therapy for HIV infection in 1996. Recommendation of an international panel. International AIDS Society. USA, JAMA 1996; 276 (2): 146-54.

21- DORMONT J

Stratégies d'utilisation des ARV dans l'infection par le VIH. Paris : Flammarion, 1998, 275-286.

22- HIRCH MS. CONWAY B, D'AQUILART et Al

Antiretroviral drug resistance testing in HIV infection of adults: implications for clinical management. JAMA; 1998; 279: 1984-91.

23- ANONYME

Traitement antirétroviral de l'infection par le VIH chez l'adulte. Rev. Prescrire 2004; 24 (249): 280-288.

24- YOLY V, RACHINE A.

Les nouveaux antirétroviraux, ANTIBIOTIQUES, 2003; 5:77-82.

25- YOLY V, YERI P.

Stratégies de traitement et de surveillance de l'infection chronique par le VIH chez l'adulte. Rev du praticien, 1999, 49 : 1773-1780.

26- Molla A, KORNEYVA M, GAO Q et Al

Ordered accumulation of mutations in HIV protease confers resistance to ritonavir. *Nature Med* 1996: 2(7); 760-6.

27- DIABY DAOUDA

Evaluation de l'efficacité immunité virologie des traitements ARV en usage dans trois centres de soins accrédités en côte d'ivoire : CIRBA, CAT d'Adjamé, Pédiatrie du CHU de Yopougon.
Thèse, Pharm., Bamako.2001, N°26.

28- REMED, Octobre 2001 ; 25.

29- CHRISTINE KATLAMA, GILLES PIALOUX

Suivi et prise en charge des patients .Paris : Doin, 2004 : 331-337.

30- JACQUELINE KEITA

Le Circuit d'Approvisionnement Des ARV et les Problèmes Liés A Leur utilisation À l'Hôpital Gabriel Touré Au Mali.
Thèse, Pharm, Bamako.2004 ; N°

31- SYLLA O, LANIECE T, SOW NK, BALD, N'DIAYE M.

Antirétroviral treatment initiative in Senegal: financial accessibility of the national program and patients contributions levels.
XIIIeme international AIDS conference. Durban 2000, 9-14 Jul;
Abstract 4585.

32- SANOGO A, ADOU K, N'DRI Y, BLEU T, OUATTARA S, AKA K,

Prise en charge thérapeutique par les antirétroviraux des personnes vivant avec le VIH/SIDA. Expérience de l'hôpital militaire d'Abidjan.
Rev. Inter. Des services de santé des Forces Armées, 2003 ; 76 (1) : 40-44.

33- S.SUNGKANUPARPH, A. VIBHAGOOL et Al

Efavirenz-based regimen in advanced AIDS with cryptococcal meningitis: A prospective multicenter study.
XIV International AIDS Conference, Abstract 3221.

34- N.DIAKHATE, M. GUEYEFN, GOM, Sénégal

Faisabilité, efficacité, observance, toxicité et résistance au traitement antirétroviral en Afrique: leçons de l'initiative sénégalaise.

XIV International AIDS Conference, Abstract 10DT3-5.

35- P. Leclercq et al. / Réanimation 13 (2004) 238-248.

36- E-BISSAGNENE, S. Eholie, A.Tanon, Côte d'Ivoire

Evaluation du traitement antirétroviral chez les patients VIH-2 positifs à Abidjan.

XIV International AIDS Conference, Abstract 10DT3-6.

37 - D. MACHARIA, Kenya

Reasons for modifying antiretroviral therapy in the private sector in Kenya.

XIV International AIDS Conference, Abstract 10DT 3-4.

38- J K.Manlar

Addressing issues of antiretroviral therapy (ART) in India.

XIV International AIDS conference, Abstract 3219.

39- LA STRUCTURE DU VIH

<http://www.inrp.fr/acces/immuno/html/structvih.htm>

40- ONU/SIDA-OMS. Le point sur l'épidémie de SIDA, Décembre 2005

<http://www.acdi-cida.gc.ca/sida.htm>

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

Novembre 2005.

ANNEXES

FICHE D'ENQUETE

Date: \ ___ / ___ / ___ /

IDENTIFICATION :

I-1- Numéro du patient : / _____ /

I-2- Age: / _____ /

I-3- Sexe: 1=M; 2=F: / _____ /

I-4- Activité menée: / _____ /

I-5- Résidence : / _____ /

SCHEMA THERAPEUTIQUE

II-1- (1=2INTI + 1INNTI , 2=2INTI + 1IP , 3=3IN) / ___ /

II-2- Molécules actuellement utilisées

Molécule 1: / _____ /

Molécule 2: / _____ /

Molécule 3: / _____ /

III- CHANGEMENT DE TRAITEMENT Oui / ___ / Non / ___ /

Si oui – Nombre : \ _____ /

- Délai (s) : \ _____ /

III-1-Substitutions

- Molécules en cause: \ _____ /

Motif: \ _____ /

- Molécules substituant: \ _____ /

III-2- Remplacement de toutes les molécules ou de schéma Thérapeutique

- Molécules en cours:_____ /

Motif:_____ /

- Molécules introduites:_____ /

FICHE SIGNALÉTIQUE

Nom : Mme KEITA Née THIAM

Prénom : Painda

Titre : Les changements des schémas thérapeutiques au cours du traitement antirétroviral de l'infection par le VIH.

Année de soutenance : 2006

Ville de soutenance : Bamako

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

Secteur d'intérêt : Service d'Hépatogastro-entérologie de l'Hôpital Gabriel Touré

RESUME

Notre étude a été effectuée à l'Hôpital Gabriel Touré dans le service d'Hépatogastro-entérologie. Le but de notre étude était d'évaluer les changements de traitement au cours de la trithérapie antirétrovirale. Il s'agit d'une étude rétrospective allant de Novembre 2001 à Juin 2005 et prospective de juillet à Décembre 2005 ayant porté sur les patients sous traitement antirétroviral dans le service d'Hépatogastro-entérologie de l'Hôpital Gabriel Touré.

Au terme de cette étude 85 patients dont 49 femmes et 36 hommes avec un âge moyen de $38,06 \pm 9,36$, ont été colligés. Les ménagères (38,8%) étaient les plus représentées. Le schéma comportant 2 INTI + 1 INNTI était le plus utilisé (64,7%). L'association (Zidovudine + Lamivudine) associée + Efavirenz a été la plus représentée (36,2%).

La plupart des malades ont subi un seul changement (94,2%). Le délai 7-15 jours a été le plus constaté (43,5%). Parmi les molécules en cause de substitution, l'Efavirenz et la Zidovudine ont été les plus représentées respectivement (35,3 et 27,8%). L'anémie et la rupture du stock ont été les motifs de substitution les plus significatifs (27,1 et 23,5%). Les associations comportant l'Efavirenz ont été les plus dans les schémas en cause du remplacement total des molécules. Dans deux cas le schéma a été entièrement remplacé à cause de la persistance des signes cliniques.

Nous avons constaté que la majorité des motifs de changement de traitement antirétroviral était les effets secondaires.

Mots clés : **changement, traitement, antirétroviral, Hôpital Gabriel Touré.**

Contact : pendathiam@yahoo.fr

DESCRIPTION

Name: Mrs KEITA Painda

Surname: THIAM

Title: The changes of antiretroviral treatment during the HIV infection.

Year of defense: 2006

City of defense: Bamako

Place of registration: Library of the Faculty of Medecine, Pharmacy
Odontology and Stomatology.

Sector of interest: Service of Hepato-Gastro-Enterology of
the hospital Gabriel Toure.

ABSTRACT

Our study has been carried out at the hospital Gabriel Toure in the service of Hepato-Gastro-Enterology. The aim of our study was to evaluate the changes of treatment during the antiretroviral tritherapy. It is a retrospective study from November 2001 to June 2005 and a prospective one from July to December 2005 dealing with patients under antiretroviral treatment in the service of Hepato-Gastro-Enterology of the hospital Gabriel Toure.

At the end of this study, 85 patients including 49 women and 36 men with an average age of 38.6 ± 9.36 have been collected housewives (38.8%) were the mostly represented. The scheme including 2 INTI + 1 INNTI was the mostly used (64.7%). Association (Zidovudine + Lamivudine) associated with Efavirenz was the mostly represented (36.2%). Most of patients have undergone only one change (94.2%). The deadline of 7-15 days the mostly noticed (43.5%). Among the molecules in cause of substitution, association of Efavirenz and Zidovudine has been the mostly represented respectively (35.3 and 27.8). Anemia and stock shortage have been the most significant reasons of change (27.1 and 23.5%).....

In two cases the scheme has been completely replaced due to the persistence of clinical signs.

We have noticed that majority of the reasons of change of antiretroviral treatment were the side effects.

Key words: Change, treatment, antiretroviral, hospital Gabriel Toure.

Contact: pendathiam@yahoo.fr

Serment de Galien.

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