

MINISTERE DE L'EDUCATION

REPUBLIQUE DU MALI
Un Peuple- Un But- Une Foi

UNIVERSITE DE BAMAKO



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



Année Universitaire : 2007-2008

Thèse n° :.....

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

THESE

Présentée et soutenue publiquement le 19 / 02 / 2008 devant la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie (FMPOS) de Bamako

par monsieur

Oumar Dogoni

pour obtenir le grade de **Docteur en PHARMACIE.**

(Diplôme d'Etat)

JURY :

Président : Pr Mamadou Koné

Membre : Dr Fodié Diallo

Co-directeur de thèse : Dr Ousmane Traoré

Directeur de thèse : Pr Elimane Mariko

DEDICACES ET REMERCIEMENTS

HOMMAGE A Allah :

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

DEDICACES :

A ma mère **SAFIATOU TRAORE** dite **iyatou**

Femme modeste et humble, l'admiration que j'ai pour toi est sans limite. L'amour que tu as porté à tes enfants, la dignité et le sens de l'honneur, l'amour pour le travail bien fait nous servent de modèle.

En acceptant ma scolarisation, l'objectif est pleinement atteint. Une bonne éducation est au-dessus de tout. Ce travail est le tien. Que Dieu te protège et te donne longue vie pour récolter le fruit de ce travail.

A mon PAPA **DIAKALIA DOGONI**

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

A mes tantes **ANCHETA TRAORE, OUMOU BAH, SALI SANOGO**

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

A mon oncle **YACOUBA TRAORE**

Tu as été pour moi un père , c'est toi qui m'as inscrit à l'école et tu n'as jamais ménagé tes efforts pour les nombreux sacrifices que tu as consenti pour moi, ces conseils et ton optimisme pour ma réussite dans la vie ont permis à l'aboutissement de mes études.Ce travail est le tien. Que Dieu te garde encore longtemps auprès de nous.

A mon grand frère **ABDOULAYE DOGONI**

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

A mes **frères** et **sœurs** :

Abdramane, Ali, Moussa, Dra, Daouda, Yacouba, les Triplés, Fatoumata, Kadidiatou et Adiaratou restons unis et solidaires comme l'ont toujours voulu nos pères, ce travail est le résultat de vos soutiens et de vos prières. Je vous remercie.

A Fatoumata Konaté,

ma très chère, depuis que nous nous sommes connus, tu n'as cessé de me soutenir pendant les moments difficiles. Ce travail est le fruit de la conjugaison de nos efforts. Reçois ici l'expression de ma profonde gratitude.

REMERCIEMENTS :

A Mr Keita Fodé :

PDG de Pharmavet Mali et de l'hôtel Massaley, vous m'avez soutenu tant sur le plan financier que moral tout le long de mon cycle universitaire et durant la réalisation de ma thèse. Je vous en suis très reconnaissant. Que Dieu consolide votre amitié avec mon papa. Cette amitié est, aujourd'hui, plus qu'une parenté.

A mon on oncle **Sanogo Abdoulaye :**

Merci pour tout ce que tu as fait pour moi au moment où j'avais besoin de soutien. Qu'Allah te bénisse et te donne une longue vie afin que tu profites du fruit de ce modeste travail pour la réalisation du quel tu as donné beaucoup de peine.

A mes amis(e) :

Seydou Coulibaly, Drissa Traoré, Lassina Traoré, Madou Diabaté Bréhima Diarra, Ousmane Maïga, Nouhoum Togola, Bakary Koné , Nana Daou, Sokona et Sira Dembélé, Fatoumata DIALLO, je n'oublierai jamais les moments de souffrances et de joies que nous avons passées ensemble. Je vous remercie pour la collaboration franche. Que Dieu renforce notre amitié et nous donne un avenir éblouissant.

A la famille KEÏTA :

Fodé(PDG), Tabara, Salibou, Moussa(BILL), Saada (jolie), Hamidou(GERANT),

Check Oumar, Ousmane, Issa, Oumou, Togolais,

pour votre amour, votre soutien, vos encouragements et pour le respect que vous m'avez témoigné, ce travail est le vôtre.

A Mme KEÏTA Feyti Touré

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

Atout le personnel de la pharmacie MOHAMED V

Mme Keita Feyti Touré, Amadou Touré (gerant), Yaya Guindo, Dr Sékou coulibaly, Bah Boré, Abdrahamane Dicko ,notre maman Assanatou Sangaré,

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.

A notre maman Assan DANSIRA :

Merci IYA pour ton amour, ton soutien et tes encouragements. Ce travail est le tien. QUE Dieu te bénisse et t'accorde longue vie.

A ma tante Awa Traore :

Merci pour tout ce que tu as fait pour moi tout au long de mes études. Trouve ici l'expression de ma profonde gratitude.

A mes aînés :

Dr BERTHE Abdoul, Dr SANGARE Abdramane, Dr TRAORE Amidou, Dr KEITA Pinda THIAM, Dr SOMBORO Honoré, Dr DEMBELE Issiaka et TRAORE Aliou qui complète le grin de <<FOUROU FOUROU>>, je n'oublierai jamais le temps que nous avons passé ensemble au CESAC. Ce travail est le fruit de vos soutiens et de vos encouragements qui n'ont jamais fait défaut. Trouvez ici l'expression de mes sincères remerciements.

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

Dr DEMBELE Bintou KEITA , Dr CISSE Mamadou, Dr TRAORE Ousmane, Dr SANGARE Birama, Dr COULIBALY Alou, Dr DIALLO Naye Bah, Dr KONATE Tiefing, Major TRAORE Ousmane, MAIGA , DOUMBIA Mohamed, KEITA Nouhoum, BARRY Mamadou, CISSE Aboubacar, SACKO Mamadou, COULIBALY Moussa, DJERM A Ali, DIARRA Oumou, DEM Rokiatou et tous les autres qui m'ont soutenu de près ou de loin recevez toutes et tous mes vifs remerciements et ma profonde gratitude. Que Dieu vous bénisse pour toujours.

A Belco Doumbia

Je n'oublierai jamais les bons moments que nous avons passés ensemble. Que Dieu te bénisse et t'accorde une longue vie. Bon courage pour ton mémoire.

A TRAORE Mamadou Benogo et TRAORE Yaya

Vous m'avez émerveillé par vos sens du respect et vos sympathies. Ce travail est le vôtre.

A toutes les personnes vivant avec le VIH SIDA,

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

A tous mes camarades de promotion

Je garderai les bons souvenirs que nous avons eus à partager ensemble. Trouvez ici l'expression de ma profonde gratitude. Que Dieu vous bénisse pour toujours.

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

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

**HOMMAGES AUX
MEMBRES DU JURY**

HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY

A notre maître et Président du jury

Professeur MAMADOU KONE

Responsable des cours de physiologie à la FMPOS, directeur adjoint du CNOU (centre national des œuvres universitaires), maître de TAEKWONDO,

C'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail. Votre abord facile et votre rigueur scientifique sont des atouts qui nous ont séduits et dont nous avons bénéficié au cours de notre formation.

Recevez ici toute notre reconnaissance et notre plus grand respect.

A notre maître et Juge

Dr FODIE DIALLO

Médecin coordinateur de l'USAC (unité de soins d'accompagnement et de conseils) au centre de référence de la commune V,

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

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

A notre Maître et co-directeur de thèse

Dr OUSMANE TRAORE

Responsable Unité Pharmacie-Biologie du CESAC,

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

A notre maître et directeur de thèse

Professeur ELIMANE MARIKO

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

Chargé des missions et chef de la cellule sectorielle de lutte contre le VIH/SIDA au ministère des anciens combattants et des forces armées, nous apprécions à sa juste valeur, l'intérêt avec lequel vous avez initié et dirigé ce travail .Votre enseignement clair et efficace fait de vous un maître exemplaire. Soyez en vivement remercié. Nous vous exprimons toute notre reconnaissance.

Sommaire

Liste des abréviations		
I.	Introduction-----	3
II.	Objectifs-----	6
	1. Objectif général-----	6
	2. Objectifs Spécifiques-----	6
III.	Généralités-----	8
A.	Rappel-----	8
	1. Historique et définition du VIH-----	8
	2. Structure du VIH-----	8
	3. Organisation génétique-----	9
	4. Stabilité physico-chimique-----	9
	5. Physiopathologie de l'infection à VIH-----	10
	6. Transmission du VIH-----	12
	7. Classification en stade clinique du SIDA selon l'OMS-----	13
B.	Les antirétroviraux-----	15
	1. Définition-----	15
	2. Historique-----	15
	3. Classification des antirétroviraux-----	15
	3.1 Les inhibiteurs de la reverse transcriptase-----	15
	3.2 INHIBITEURS NON-NUCLEOSIDIQUES DE LA RT-----	28
	3.3 INHIBITEURS DE LA PROTEASE-----	32
	3.4 inhibiteur de l'intégrase -----	37
	3.5 inhibiteur de fusion et d'entrée -----	39
C.	Traitement antirétroviral -----	40
	1- Protocoles-----	40
	1-1 <i>Prise en charge thérapeutique du VIH</i> -----	40
	a- Principes du traitement antirétroviral -----	40
	b- Protocoles thérapeutiques antirétroviraux chez l'adulte et l'adolescent-----	40
	c- Associations recommandées-----	41
	d- Schémas thérapeutiques -----	41
	1-2 <i>Cas particuliers</i> -----	43
	a- Traitement antituberculeux et antirétroviraux -----	43
	b- Prise en charge des patients infectés par le VIH 2 ou co-infection VIH1- VIH 2 (ou patients infectés par le VIH1 du groupe O) -----	43
	1-3 Traitement de 2 ^{ème} ligne -----	44
	2- Association non recommandées-----	44
	3- Résistance du VIH aux antirétroviraux -----	45
	4- Modification de la thérapeutique antirétrovirale-----	46
IV-	METHODOLOGIE -----	50
V-	RESULTATS-----	53
VI-	COMMENTAIRE ET DISCUSSIONS-----	69
VII-	CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS-----	73
VIII-	REFERANCES BIBLIOGRAPHIQUES-----	76

ANNEXES.

ABREVIATIONS

3TC : lamivudine

ABC : abacavir

ALAT : Alanine Aminotransférase (transaminase)

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AES : Accident d'Exposition au Sang

ARV : (médicaments) antirétroviraux

ASC : Aire Sous la Courbe

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

AZT : Zidovudine

CCSLS : Cellule du Comité Sectoriel de Lutte contre le SIDA

CD4 : Cluster of différenciation 4

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

CCR5 : Récepteurs de β Chemokines

CPK: Créatine Phosphokynase

CXCR4 : Récepteurs de α Chemokin.

d4T : Stavudine

ddl : Didanosine

DPM : Direction de la Pharmacie et du Médicament

EFV : Efavirenz

GP: Glycoprotéine

GR : Gastro-Résistant

HTLV: *Human T- Cell Leukemia Virus*

IDV/r : indinavir / ritonavir

IMAARV : Initiative Malienne d'Accès aux Antirétroviraux

INNTI: Inhibiteur Non Nucléosidique de la Transcriptase Inverse

INTI: Inhibiteur Nucléosidique de la Transcriptase Inverse

IO: Infections Opportunistes

IP : Inhibiteur de Protéase

IST : Infections Sexuellement transmissibles

LPV/r : lopinavir / ritonavir

Nef: négative factor

NFS : Numération Formule Sanguine

NFV : Nelfinavir

NVP : Névirapine

OH : Hydroxyde
OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ONUSIDA: Programme commun des Nations Unies pour le SIDA

PCR : Polymerase Chain Reaction

PPM : Pharmacie Populaire du Mali

PVVIH : Personnes Vivant avec le VIH

R : Ritonavir

Rev. : Regulator Virus

SIDA : Syndrome d'immunodéficience acquis

SQV/r : Saquinavir / Ritonavir

Tat. : Transactivator

TB : Tuberculose

TDF : Ténofovir

USA: United States of America

VHB : Virus hépatite B

VHC: Virus de l'Hépatite C

VIH : Virus d'immunodéficience Humain

Vif. : Virus Infectivity Factor

ZDV : Zidovudine

Thèse :

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

INTRODUCTION

I-INTRODUCTION

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

Selon le rapport ONUSIDA/OMS, publié le 26 novembre 2006 pour être absolument certain du nombre de personnes vivant avec le VIH dans le monde, par exemple, il faudrait tester de manière répétée tous les individus de la planète, ce qui est impossible sur le plan logistique.

On estime en 2006, 39,5 millions le nombre de personnes vivant avec le VIH/SIDA dans le monde dont 70 à 80% sont en Afrique et 2,9 millions le nombre de décès dont 2,6 millions d'adultes et 380000 enfants moins de 15ans [2].

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

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

Les premiers patients sous la trithérapie antirétrovirale au Mali date de 1997 notamment au centre d'écoute de soins d'animation et de conseils (CESAC) pour les personnes vivant avec le VIH/SIDA [1].

L'initiative malienne d'accès aux antirétroviraux (l'IMAARV) à partir de Septembre 2001 à permis l'accès de beaucoup de malades aux ARV, mais le coût de ces ARV limitait encore le recrutement des malades. Ce n'est qu'en juillet 2004 que la gratuité de ce traitement antirétroviral a été accordée au Mali favorisant ainsi une augmentation significative du recrutement des malades [1].

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

Un effet secondaire sévère ou interférant avec le confort du patient, le désir de grossesse chez certaines femmes, la conservation, le nombre de prise de certains médicaments, nécessitent la substitution de la molécule en cause par une autre molécule antirétrovirale [4].

Par ailleurs l'échec du traitement impose le changement complet ou partiel de toutes les molécules en cours [4].

De nombreux patients souhaitent interrompre le traitement de façon temporaire ou permanente pour des raisons personnelles ou même sans raison spécifique dans le cadre d'une lassitude générale vis-à-vis des traitements au long court nécessitant souvent des changements de traitement après reprise [5].

Il est donc essentiel que des études contrôlées se mettent en place pour répondre aux nombreuses questions qui se posent lors des changements de traitement ARV. C'est ainsi que nous avons entrepris cette étude pour en savoir plus concernant les changements de traitement ARV au Centre d'Ecoute de Soins d'Animation et de Conseils des personnes vivant avec le VIH/SIDA (CESAC) de BAMAKO.

OBJECTIFS

II-OBJECTIFS :

1-OBJECTIF GENERAL :

Evaluer la fréquence des changements thérapeutiques pour les patients suivis sous antirétroviraux au CESAC de BAMAKO.

2-OBJECTIFS SPECIFIQUES :

- Déterminer les motifs du changement antirétroviraux (ARV).
- Déterminer la fréquence des différents changements thérapeutiques des patients sous les antirétroviraux (ARV).
- Identifier les molécules changées.
- Déterminer la durée moyenne de suivi avant le premier changement thérapeutique.

GENERALITES

III- GENERALITES

A- RAPPELS

1. Historique et définition du VIH

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

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

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

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

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

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

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

2. Structure du VIH [7]

La structure du VIH comporte :

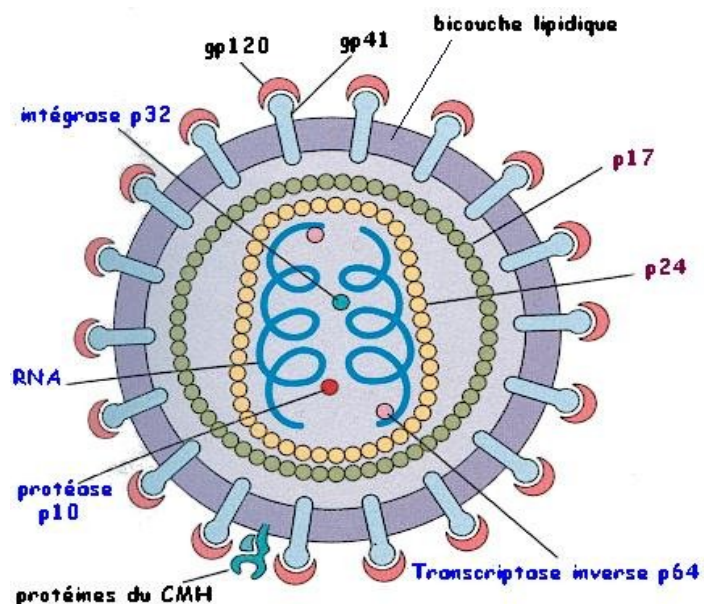
- Une **enveloppe virale** constituée d'une double couche lipidique et de deux sortes de glycoprotéines :

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

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

- Un **génome** constitué de deux copies d'ARN mono catenaire 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 [8].

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

Ces trois gènes sont :

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

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

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

4-Stabilité physico-chimique [7] :

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

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

5-Physiopathologie de l'infection à VIH :

5-a- LES CELLULES CIBLES DU VIH

Le VIH est, tout comme les autres virus, un parasite intracellulaire : isolé, la particule virale est inerte. Elle ne nuit que lorsqu'elle pénètre dans la cellule. Les infections virales débutent par la fixation des particules virales sur un récepteur membranaire des cellules cibles : c'est la molécule CD4 des lymphocytes T *helper* pour le VIH [9].

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

5-b- Cycle de réplication du VIH

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

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

Etape A :

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

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

Etape B :

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

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

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

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

Etape C :

comporte plusieurs phases :

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

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

Etape D :

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

cytoplasme et est épissé en différents ARN messagers codant pour les protéines de régulation tat, rev et nef.

Etape E :

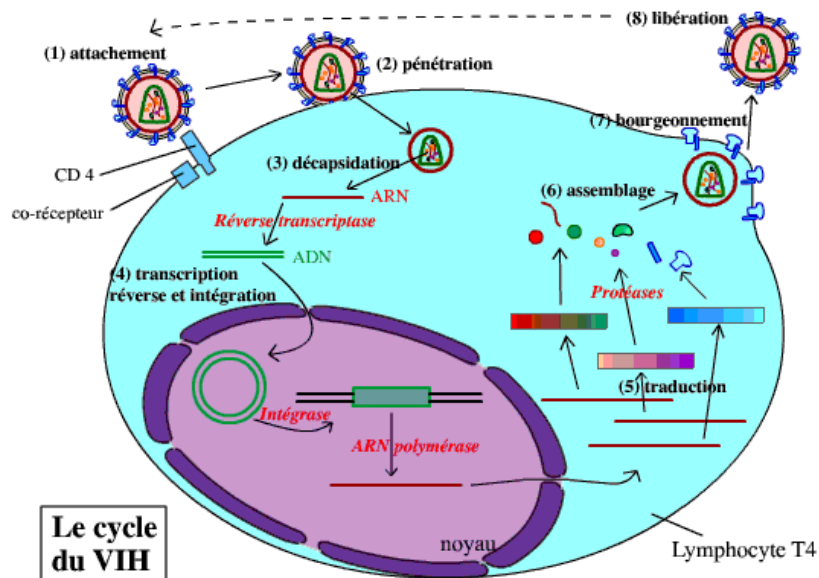
c'est la synthèse des protéines virales à partir des ARN messagers Viraux.

Etape F :

Les poly protéines migrent vers la membrane cytoplasmique où elles seront découpées en protéines internes et en enzymes sous l'action de **la protéase virale**. Ce découpage survient au cours de la maturation qui s'achève **après libération** des particules virales, prêt à infecter de nouvelles cellules cibles [7].

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

Figure 2 : cycle de réplication du VIH [12]



6. La transmission du virus

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

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

Les voies de transmission des virus sont pour cette raison :

- **avant tout sexuelle :**

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

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

- **Sanguine**

-Toxicomanie par voie IV

-transfusions sanguines

-accidents professionnels

Avec des produits sanguins ou avec des objets contaminés (le risque de contamination à la suite d'une piqûre accidentelle est évalué à 0,4 %).

- **Materno-fœtale**

Le taux de transmission du virus de la mère infectée à l'enfant est globalement évalué à **20 %**. Il dépend avant tout du nombre de virus présents dans le sang maternel : plus ce nombre est élevé plus le risque de transmission est grand. Cette transmission peut se faire *in utero* dans les deux derniers mois (35 %) de la grossesse mais surtout au moment de l'accouchement (65 %). La contamination **par l'allaitement maternel** est possible [7].

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

Stade clinique 1 :

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

Stade clinique 2 :

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

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

Stade clinique 3 :

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

Stade clinique 4 :

- Syndrome de cachexie du VIH,
- Pneumocystose pulmonaire,

- Toxoplasmose cérébrale,
- Cryptosporidiose avec diarrhée de plus d'un mois,
- Cryptococcose extra pulmonaire,
- Cytomegalovirose autre que hépatique, splénique ou ganglionnaire,
- Virose herpétique cutanéomuqueux depuis plus d'un mois ou viscérale,
- Leuco encéphalopathie multifocale progressive,
- Mycose profonde endémique généralisée (histoplasmosse, coccidioidomycose),
- Mycobactériose atypique disséminée,
- Septicémie à salmonelle mineure,
- Tuberculose extra pulmonaire,
- Sarcome de Kaposi,
- Encéphalite due au VIH,
- Et/ou degré d'activité 4 : patient alité plus de 50% du temps au cours du mois précédent [16].

B - LES ANTIRETROVIRAUX. (ARV)

1. Définition des ARV

Les antirétroviraux constituent un groupe de médicaments anti-infectieux antiviraux actifs sur les virus du Syndrome de l'Immunodéficience Acquis (VIH1 et VIH2). Il

s'agit de médicaments essentiellement virostatiques qui agissent par inhibition enzymatique [12].

2. Historique

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

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

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

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

3. CLASSIFICATION DES ANTIRETROVIRAUX

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

3.1 -Les inhibiteurs de la reverse transcriptase

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

-Les inhibiteurs de la protéase.

-Les inhibiteurs de l'intégrase.

-Les inhibiteurs de fusion : en phase d'évaluation clinique

3.1.1- 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

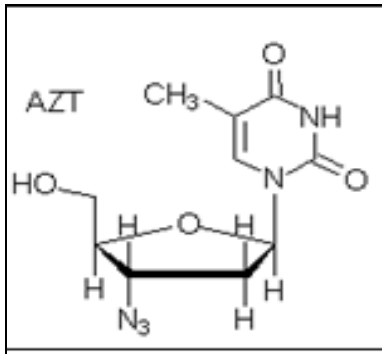
empêche la TI d'ajouter un nouveau nucléotide à l'ADN pro viral en formation, entraînant l'arrêt prématuré de l'élongation de l'ADN pro-viral.

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 [10].

➤ **Les différentes molécules :**

- la Zidovudine
- la Didanosine
- la Lamivudine
- la Stavudine
- L'Abacavir
(Zidovudine300mg+Lamivudine 150mg) en une molécule fixe.
- La Ténofovir.
- Trizivir
(zidovudine300mg+lamivudine150mg+abacavir300mg)
En une molécule fixe.
- la Zalcitabine

ZIDOVUDINE



DCI : Zidovudine (AZT) **RETROVIR®**

Classe : Inhibiteur nucléosidique de la reverse transcriptase.

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

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

Posologie recommandée

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

Chez l'enfant >3mois

180 mg/m² 4 fois par jour.

Chez la femme enceinte (après 14 semaines de grossesse)

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

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

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

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

Sa demi-vie intracellulaire est de 3 heures.

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

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

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

La demi-vie sérique est de trois heures.

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).

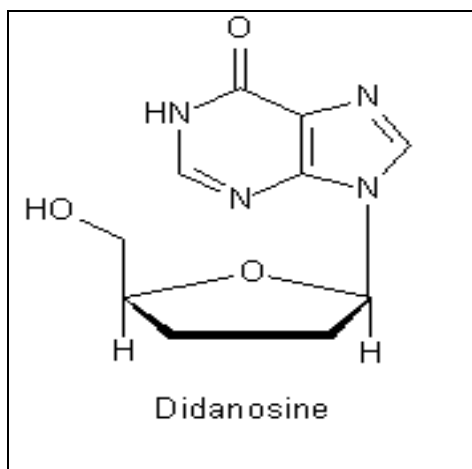
Contre- indications :

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

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

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

DIDANOSINE



DCI : Didanosine (DDI) **VIDEX®**

Classe : Inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse

Présentation : Gélules gastro résistantes à 125, 200, 250,400 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

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

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

	≥ 60 Kg	< 60 Kg
>60 ml/min	400 mg/j	250 mg/j
39-59 ml/min	200 mg/j	150 mg/j
10- 29 ml/min	150 mg/j	100 mg/j
<10ml/min	100mg/j	75mg/j

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

Pharmacocinétique : l'a 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.
- hyper uricémie asymptomatique.

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

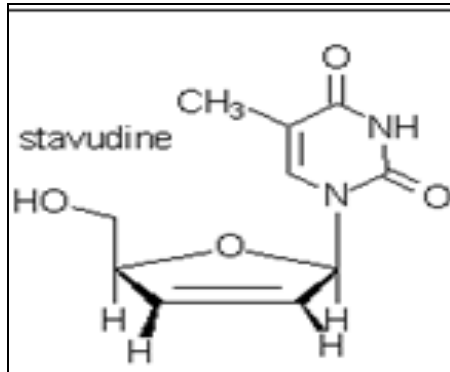
Interactions médicamenteuses : l'association avec la Rifampicine entraîne un risque cardiaque grave. Le Ganciclovir potentialise le risque d'anémie.
L'association Stavudine+Didanosine est déconseillée car elle accentue les effets secondaires.

Contre-indications :

- Hypersensibilité
- Pancréatite

Recommandations : la prise de deux comprimés ensemble, croqués ou dissous (dans plus de 30 ml d'eau ou de jus de pomme) et à jeun, une heure avant un repas ou plus de deux heures après un repas,
Ne pas mélanger à d'autres jus de fruits, ni à l'eau gazeuse, ni à tout autre acide,
En cas d'association Didanosine-Indinavir, les deux prises doivent être séparées d'au moins 1 heure [17].

STAVUDINE



DCI : Stavudine (D4T) **ZERIT®**

Classe : Inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse.

Formes galéniques :

- Gélules à 15, 20, 30, et 40 mg.
- Poudre pour suspension buvable à 1mg/ml.

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

Posologie :

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

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

Administration :

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

Pharmacocinétique : l'a 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).

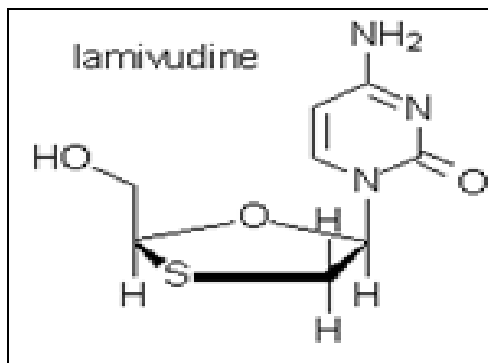
La Stavudine ne doit pas être utilisée en association avec la Doxorubicine car elle inhibe l'activation de la d4T.

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.
- Association à la ZIDOVUDINE [17].

LAMIVUDINE



DCI : Lamivudine (3TC) **EPIVIR®**

Classe : Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse.

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

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

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

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

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

Pharmacocinétique : l'a 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.

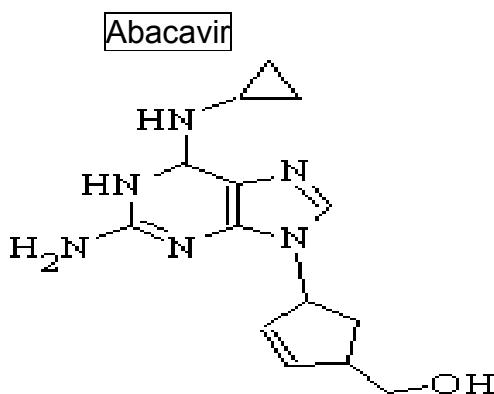
Une interaction avec la Triméthoprimé, un constituant de cotrimoxazole, provoque une augmentation de 40% des doses thérapeutiques de la Lamivudine.

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

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

Contre-indications :

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



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

Classe : Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse

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

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

Posologies : Adulte : 300 mg x 2 par jour (1prise /12h)
En cas d'insuffisance hépatique :
. Légère : 300 mg x 2/j

- . Modérée : à éviter
 - . Sévère : contre-indiqué
- La prise de 600 mg x 1/j est en cours d'évaluation.

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.

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

.Graves dans 38% des cas ;

.Résolutives à l'arrêt ;

.peuvent être fatales en cas de réintroduction.

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

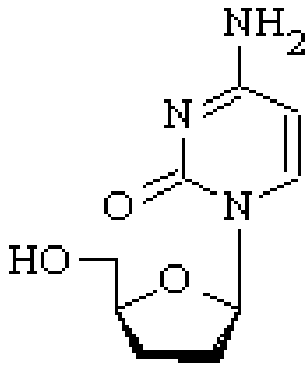
Arrêt définitif si réaction allergique ou si une telle réaction ne peut être éliminée et retour de tout le produit restant.

Si réintroduction : en consultation hospitalière.

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

Insuffisance hépatique sévère [17].

Zalcitabine



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

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

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

3.1.2 - Inhibiteur nucléotidique de la RT

Ténofovir

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

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

INDICATION :

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

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

Posologie (adulte) : Lors d'un repas, selon la clairance de la créatinine :
≥ 50 ml /min => 1 cp x 1 fois/24h
30-49 ml/min => 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) [17].

3.1.3- Associations fixes

DCI : ZIDOVUDINE 300 mg+ LAMIVUDINE 150 mg

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

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

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

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

TRIZIVIR®

Molécule(s)

Abacavir
Lamivudine

	Zidovudine
<u>Classe thérapeutique</u>	Association d'antiviraux de la famille des inhibiteurs de la reverse transcriptase
<u>Laboratoire(s)</u>	<u>GSK - GlaxoSmithKline</u>
<u>Indications</u>	TRIZIVIR est utilisé pour traiter les personnes atteintes de SIDA (Syndrome d'Immuno-Déficienc e Acquis e).
<u>Informations pratiques</u>	TRIZIVIR est délivré seulement sur ordonnance. TRIZIVIR doit être prescrit initialement à l'hôpital chaque année. Il peut ensuite être renouvelé par n'importe quel médecin. TRIZIVIR se présente sous forme de comprimés.
<u>Mode d'action</u>	L'abacavir, la lamivudine et la zidovudine (principes actifs de TRIZIVIR) sont des analogues nucléosidiques, inhibiteurs de la transcriptase inverse et puissants inhibiteurs sélectifs de la multiplication des virus VIH-1 et VIH-2.
<u>Effets secondaires</u>	TRIZIVIR peut entraîner des maux de tête, des troubles digestifs, des douleurs musculaires, une fatigue, de la fièvre, une insomnie, une anxiété, une dépression. Signalez toute anomalie à votre médecin.
<u>Contre-indications/ Précautions d'emploi</u>	TRIZIVIR est contre-indiqué en cas d'allergie à l'un de ses constituants. TRIZIVIR ne doit pas être donné en cas d'insuffisance hépatique ou rénale sévère. Il est également contre-indiqué en cas de troubles hématologiques sévères. Les sujets âgés ne doivent prendre TRIZIVIR que sous contrôle médical. L'usage de TRIZIVIR n'est pas recommandé en cas de grossesse ou d'allaitement. TRIZIVIR doit être prescrit par des médecins expérimentés dans la prise en charge du VIH. ou sanguine du virus, et les précautions usuelles doivent être prises (utilisation de L'utilisation prolongée de TRIZIVIR doit être suivie par des examens médicaux et biologiques très réguliers. TRIZIVIR n'est pas indiqué chez le sujet de moins de 18 ans.

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

Interactions médicamenteuses

On retrouve donc des interactions pour TRIZIVIR, avec le triméthoprim, la zalcitabine, la ribavirine et la stavudine, la méthadone, la phénytoïne, l'aspirine, la codéine, la morphine, l'indométacine, le kétoprofène, le naproxène, l'oxazépam, le lorazépam, la cimétidine, le clofibrate, la dapsone et l'isoprinosine.

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

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

Les INNTI (ou NNRTI pour non 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.

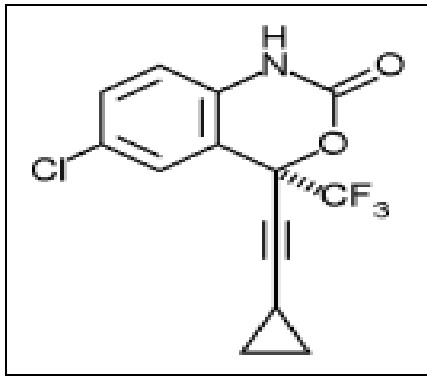
Ce sont des inhibiteurs puissants et très sélectifs de VIH-1, inactifs sur le VIH-2. Ces produits peuvent présenter une activité anti-rétrovirale importante mais ils se caractérisent tous par l'émergence rapide de résistance en situation d'échec virologique [13].

➤ Les différentes molécules

- Efavirenz
- Névirapine
- Delavirdine

Les deux premières sont utilisées au Mali.

EFAVIRENZ



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

Classe: inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse.

Présentation :

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

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

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

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

Précaution d'emploi :

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

Pharmacocinétique :

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

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

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

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

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

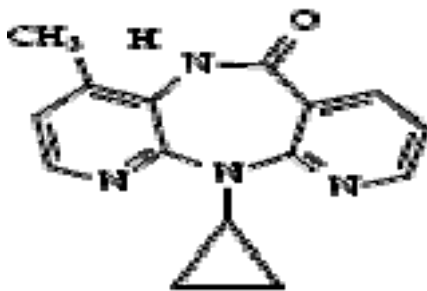
Interactions médicamenteuses

L'Éfavirenz 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'Éfavirenz. La Rifampicine, inducteur du CYP3A, fait baisser de 26 % l'aire sous la courbe de l'Éfavirenz : 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'Éfavirenz, étant un substrat et un inducteur du CYP 3 A4, il doit être pris avec prudence avec les médicaments ayant aussi l'un de ces deux effets.
- Grossesse[17].

NEVIRAPINE



Névirapine

DCI : Névirapine Viramune® (Boehringer-Ingelheim)

Classe : Inhibiteur non nucléosidique de RT.

Présentation :

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

Indication : associée à au moins deux autres ARV :

- déficit immunitaire évolutif ou avancé chez l'adulte infecté par le VIH1.

-l'expérience acquise concerne majoritairement des associations avec des analogues nucléosidiques.

Posologie (adulte) :

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

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

Pharmacocinétique : la Névirapine a une bonne pénétration dans le système nerveux.

L'absorption digestive est bonne (80%)

Principaux effets Indésirables :

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

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

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

Contre indication : hypersensibilité connue au produit[17].

3-3. INHIBITEURS DE LA PROTEASE

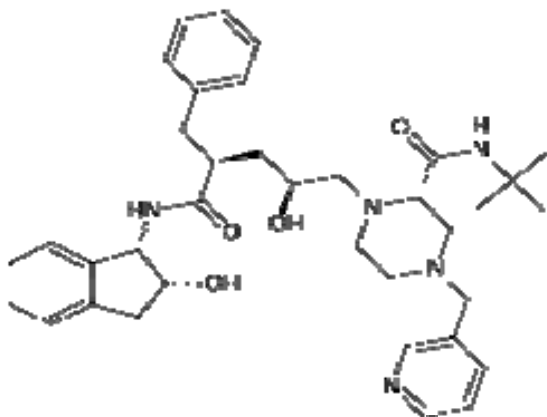
Les inhibiteurs de la protéase (IP ou PI pour protéase inhibitor) bloquent la phase tardive de la maturation virale. La protéase du VIH clive les polypeptides précurseurs, produits des gènes *gag* et *pol* codant pour les protéines de structure et les enzymes du virion. Les virions produits sous IP sont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

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

➤ **Les différentes molécules**

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

INDINAVIR



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

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

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

Posologie :

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

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

Et doser la concentration plasmatique résiduelle d'Indinavir.

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

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

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.

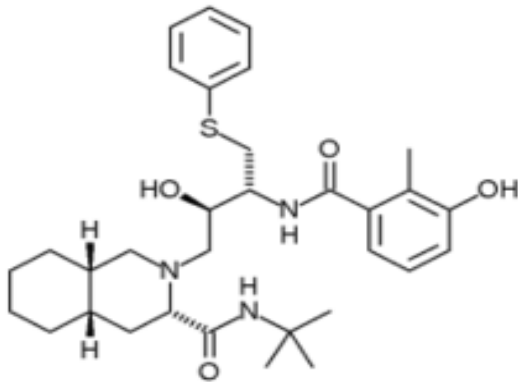
Interactions médicamenteuses : les principales interactions médicamenteuses qui limitent l'emploi en clinique de l'Indinavir concernent les substrats du CYP3 A4 dont l'Alprazolam le Cisapride, les inhibiteurs calciques, l'Astémizole, le Triazolam, le Midazolam, la Terféndine.

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

Contre-indications :

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

Nelfinavir



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

Classe : inhibiteur de la protéase du VIH1.

Présentation : comprimés à 250 mg en boîte de 270.
Poudre pour suspension buvable à 50 mg /g,
flacon/144 g accompagnée de deux cuillères mesures
en plastique de 1g (blanche) et 5g (bleue).

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

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

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

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

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

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

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

Le Nelfinavir utilise aussi la voie métabolique des cytochromes P450

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

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

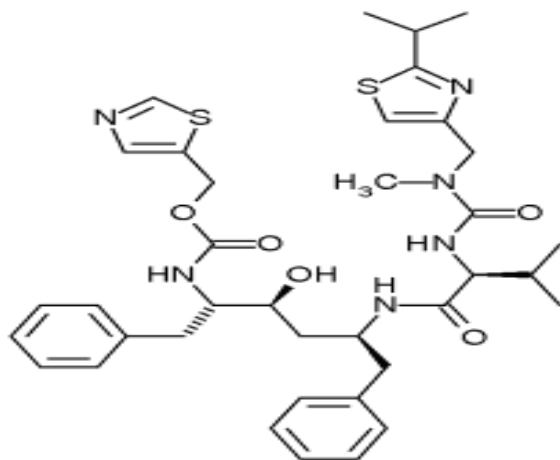
Interactions médicamenteuses : la Rifampicine et d'autres indicateurs enzymatiques (Névirapine, Phénobarbital, Phénytoïne, Carbamazépine) peuvent réduire fortement les concentrations plasmatiques de Nelfinavir.

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 [17].

RITONAVIR



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

Classe : Inhibiteur de la protéase virale : IP

Présentation : capsule molle à 100 mg (AMM 1999)

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

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

Posologie :

1) En association avec d'autres IP :

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

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

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

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

J1: 300mg x 2 /j;

J2 et J3: 400 mg x 2 /j;

J4: 500mg x 2/j;

J5 et suivants : 600mg x 2 /j.

Effets 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.) [17].

Lopinavir/Ritonavir

Nom commercial : KALETRA®(Abbott).

Classe : inhibiteur de protéase du VIH(lopinavir) potentialisé par un inhibiteur de cytochrome P450 à faible dose.

Présentation : capsules moles contenant 133,3mgLPV+33,3mgRTV ,peuvent être conservées six semaines à une temperature ambiante inferieure à 25°C.
La solution buvable contenant 42% d'alcool+80mg/mlLPV+20mg/mlTRV

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

Posologie : 3 capsules (ou 5ml de solution buvable) x2/jour au cours d'un repas (donc 1h après ou 2h avant la didanosine sous toutes ses formes).
En association à la névirapine ou à l'efavirenz, passer à 4 capsules x2/jour de Kaletra® et doser le lopinavir.

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

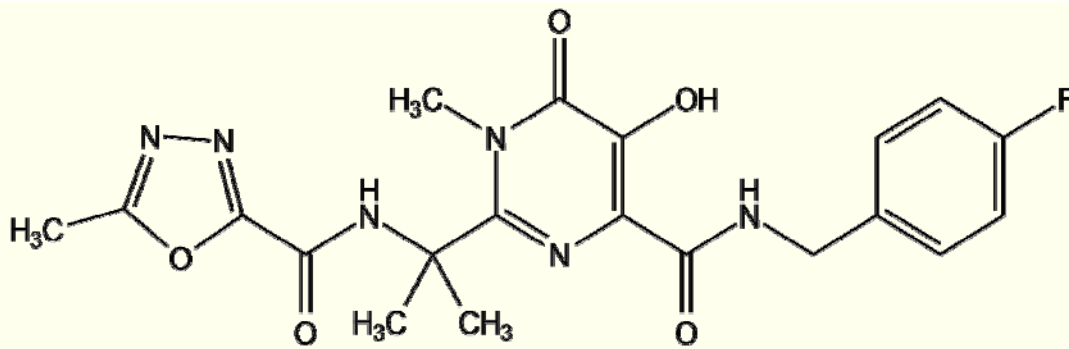
Pharmacocinétique : Les caractéristiques pharmacocinétiques sont celles de LPV et de RTV.

Contre-indications : hypersensibilité
Insuffisance hépatique sévère
Association à certains médicaments, inducteurs ou substrats du cytochrome P3A4.
Grossesse sauf nécessité.

EFFETS INDESIRABLES: diarrhées, vomissements, douleurs abdominales, éruption cutanée, prurit, asthenie, cephalées, somnolences, hypercholesterolemies, hypertriglyceridemies avec risque de pancreatite,elevation de ASAT ALAT,glycemie [18].

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

Raltegravir



Le Raltegravir l'Isentress©,

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

Posologie :

Pilules d'Isentress

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

Un essai de phase I a démontré que des doses de 50, 100, 200, 400 ou 800 mg donnaient *a priori* le même résultat en terme de réduction de [charge virale](#).

Effets secondaires : les [effets secondaires](#) semblent inexistant, ou du moins comparables à ceux rencontrés lors de l'administration d'un [placebo](#) : nausées, vertiges, diarrhées.

Sur ce dernier point, il convient toutefois d'appliquer le principe de précaution, le raltegravir étant l'une des deux seules molécules agissant sur l'[intégrase](#) du virus disponibles à l'heure actuelle; on ne connaît pas de possibles effets secondaires à long terme. De plus, il faut souligner que les [inhibiteurs d'intégrase](#) agissent directement sur l'[ADN proviral](#), et donc à proximité de l'ADN des cellules concernées, ce qui pourrait représenter un danger dont on ne sait encore rien [17].

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

Enfuvirtide

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

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

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

Présentation : poudre pour solution injectable (voie sous cutanée) ;
Flacon à reconstituer avec de l'eau, permettant d'obtenir 90mg/ml ;
Avant reconstitution : pas de précaution spéciale ;
après reconstitution : à conserver entre +2°C et +8°C (au réfrigérateur) et à utiliser dans les 24h.

Indication : Echec à un traitement comprenant au moins un médicament de chacune des classes suivantes : IP ; INRTI ; INNRTI,
Ou intolérance à ces traitements,
à utiliser en association à d'autres ARV(en tenant compte de l'histoire thérapeutique et des mutations de résistance).

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

Métabolisme : peptide synthétique de 36 acides aminés nécessitant une administration parentérale.Biodisponibilité 70 à 100%. En deux prises par jour sous-cutanée, se produit une accumulation d'environ 30%.Pas d'interaction avec le cytochrome P450.Liaison aux protéines plasmatiques (albumine et alpha1glucoprotéine acide) : 97 à 99 %, non modifiée par saquinavir, nelfinavir, efavirenz, nevirapine.Liaison à des cellules circulantes : 49 à 90%.

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

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

C- Traitement anti-rétroviral

1-Protocoles :

1.1-Prise en charge thérapeutique du VIH :

a-Principes du traitement antirétroviral :

-Objectif :

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

-Principes :

- C'est un traitement à vie, qui nécessite une excellente observance de la part des patients et un suivi intensif de la part des personnels soignants
- Le traitement antirétroviral est une trithérapie associant généralement deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) à un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) ou un inhibiteur de protéase (IP).
- Les combinaisons thérapeutiques fixes doivent être privilégiées pour favoriser l'observance et diminuer le coût de la prise en charge pour le pays.
- Les molécules utilisées doivent figurer sur la liste des médicaments essentiels du Mali et seront nécessairement pré qualifiées par l'OMS.

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

Indications du traitement

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

Si la numération des lymphocytes CD4 est disponible

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

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

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

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

Si la numération des lymphocytes CD4 n'est pas disponible

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

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">▪ stade IV et III de l'OMS quelque soit le taux des lymphocytes totaux▪ stade II OMS avec un taux de lymphocytes < 1200/mm³ |
|--|

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

c. Associations recommandées [4]

Bien que l'objectif essentiel 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.

d-Schémas thérapeutiques

Schémas de première ligne pour le VIH 1

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

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

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

Les régimes alternatifs suivant sont possibles

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

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

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

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

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.

1.2-Cas particuliers

a- Traitement antituberculeux et antirétroviraux

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

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

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

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

- taux de CD4 < 200/mm³ : débiter le traitement anti- tuberculeux ; dès que ce traitement est bien toléré (au bout de 10 à 15 jours), commencer les ARV
- taux de CD4 compris entre 200 et 350/mm³ : terminer la phase intensive du traitement antituberculeux avant de débiter le traitement par les ARV,
- taux de CD4 > 350/mm³ : traiter la tuberculose ; commencer les ARV à la fin du traitement antituberculeux.

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

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

b- Prise en charge des patients infectés par le VIH 2 ou co-infection VIH 1 - VIH2 (ou patients infectés par le VIH1 du groupe O)

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

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

Le traitement de première ligne préférentiel est le suivant:

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

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

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

c- Cas des patients non naïfs

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

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

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

1.3-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[20].

2. 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.

3- Résistance du VIH aux antirétroviraux :

. Historique

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4- Modification de la thérapeutique antirétrovirale

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

Intolérance au traitement

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

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

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

Il faut distinguer :

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

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

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

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 [24].

Définition de l'échec thérapeutique

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

Echec clinique

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

Chez les patients sévèrement immunodéprimés, l'apparition de nouveaux signes au cours des 3 premiers mois de traitement ARV ne signifie pas obligatoirement un échec thérapeutique. Il peut en effet s'agir d'un syndrome de restauration immunitaire, qui doit être traité pour lui-même sans modification des ARV. La décision de changer de traitement devra donc également tenir compte de l'évolution immunologique (CD4) et, si possible virologique (CV).

Echec immunologique

- Absence d'ascension des CD4 malgré un traitement ARV efficace depuis plus de 6 mois.
- Retour du nombre de CD4 au niveau ou sous le niveau pré thérapeutique, en l'absence de la survenue d'une infection concomitante pouvant expliquer cette baisse
- Baisse de plus de 50% du nombre de CD4 par rapport au pic atteint sous traitement en l'absence de survenue d'une infection concomitante pouvant expliquer cette baisse.

Remarque : Si le patient est asymptomatique et que l'échec n'est évoqué que sur des critères immunologiques, une confirmation par un deuxième dosage des CD4 est recommandée.[20].

Echec virologique

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

En pratique l'échec virologique peut être classé en :

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

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

METHODOLOGIE

IV-METHODOLOGIE:

1-TYPE ET DUREE D'ETUDE :

Il s'agit d'une étude rétrospective allant du 01 Janvier 2005 au 31 Décembre 2006.

2-LIEU D'ETUDE :

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

3-SITUATION GEOGRAPHIQUE du CESAC

Le Centre d'Ecoute de Soins et d'Animation pour le Conseil des personnes vivant avec le VIH/SIDA (CESAC) est situé au centre commercial de BAMAKO dans les locaux alloués par le Ministère de la Santé vers la rue **Luis ARCHINARD** contigu au

centre d'accueil et d'orientation des enfants (CAOE), entre le Ministère de l'Administration Territoriale et des collectivités locales et la gare ferroviaire.

IL comprend:

- un secrétariat ;
- un bureau du coordinateur ;
- quatre bureaux de consultation ;
- une salle d'attente ;
- deux salles de Pharmacie ;
- un bureau de conseil dépistage ;
- une salle de saisie et de club d'observance ;
- un bureau des archivages ;
- une infirmerie (hôpital du jour) ;
- un bloc laboratoire ;
- un bureau de service social ;
- un magasin ;
- deux toilettes.

4-ECHANTILLONNAGE :

2251 personnes ont initié le traitement ARV au cours de notre étude. Sur ces patients, 193 personnes ont changé de schéma thérapeutique. Notre étude concerne ainsi ces 193 patients.

4-1-CRITERES D'INCLUSIONS :

Tout patient chez qui le traitement antirétroviral (ARV) a été initié au CESAC de Bamako entre 01janvier 2005 et 31decembre 2006 ayant fait au moins un changement de traitement ARV.

4-2 CRITERES DE NON INCLUSION :

-Tout patient n'ayant pas initié son traitement ARV au CESAC de BAMAKO du 01janvier 2005 au 31decembre 2006.

-Tout patient transféré ou perdu de vue.

- Enfants de moins de 18ans.

5-COLLECTE DES DONNEES :

Les données ont été recueillies dans le fichier DISPENSATION sur l'ordinateur de la pharmacie et dans les dossiers de suivi des patients reportés sur les fiches d'enquête individuelles.

6-SAISIE ET ANALYSE DES DONNEES :

La saisie et l'analyse des données ont été faites sur le logiciel EPI-INFO version 6, Excel puis traitées sur le logiciel Microsoft Word 2007.

7-ASPECTS ETHIQUES :

La confidentialité était de rigueur. Les résultats obtenus ont été communiqués aux autorités du CESAC de Bamako.

RESULTATS

V-RESULTATS

TABLEAU1 :
Répartition des patients selon l'âge

AGE	EFFECTIF	POURCENTAGE
0-25	18	9,33
26-45	151	78,24
> 46	24	12,43
Total	193	100

La tranche d'âge 26-45 ans a été la plus représentée avec un taux de 78,24%

Répartition des patients selon l'age

■ 0-25 ■ 26-45 ■ sup46

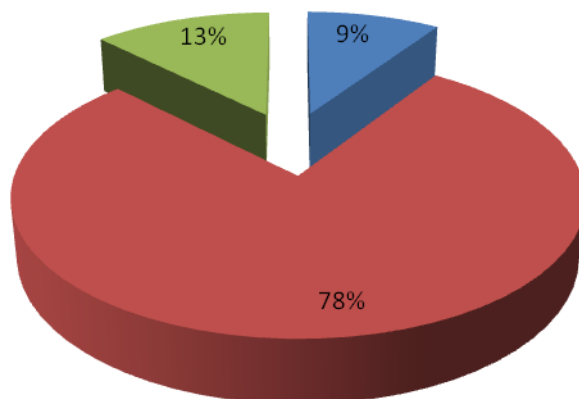


TABLEAU 2 : répartition des patients selon le sexe

SEXE	EFFECTIF	FREQUENCE
MASCULIN	61	31,6%
FEMININ	132	68,4%
TOTAL	193	100%

Les femmes étaient majoritairement représentées avec 68,4%.

Répartition des patients par sexe

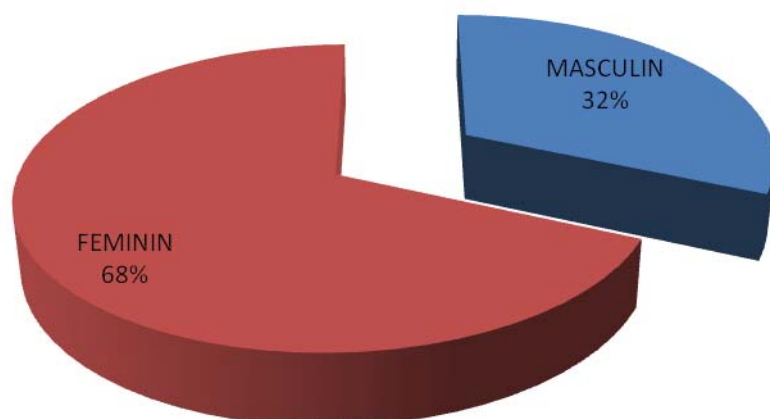


TABLEAU 3 : répartition des patients en fonction du déficit immunitaire à l'inclusion

TAUX DE CD4	EFFECTIF	FREQUENCE
0-100	60	31%
101-250	78	40%
251-350	39	20%
>350	16	9%

Total 193 100%

40% de nos patients avaient un taux de CD4 compris entre 101-250.

Répartition des patients en fonction du statut immunologique à L'inclusion

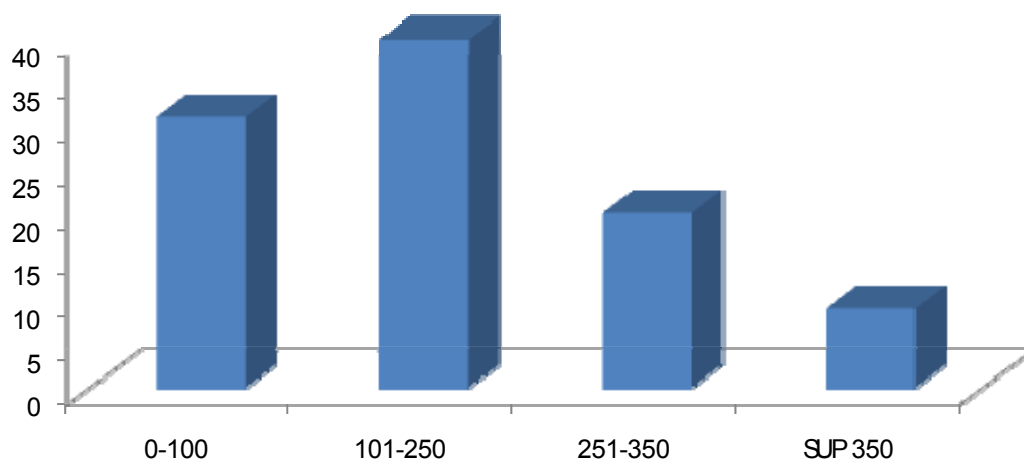


TABLEAU 4: répartition des patients selon le type de VIH

TYPE VIH	EFFECTIF	FREQUENCE
VIH1	178	92,2%
VIH2	12	6,2%
VIH 1+2	3	1,6%
Total	193	100%

La majorité de nos patients font une infection à VIH1.

Répartition des patients en fonction du type de VIH

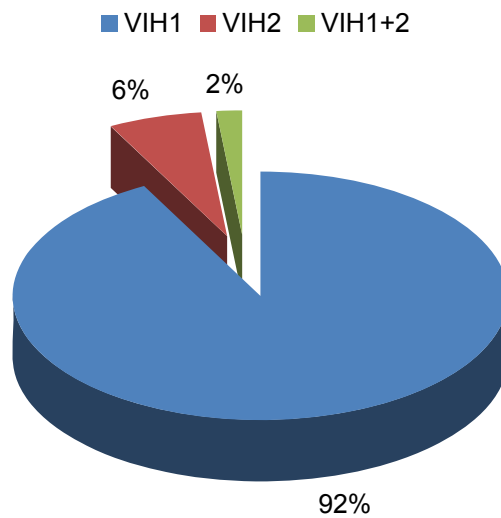


TABLEAU 5 : répartition des patients selon le poids

POIDS(Kg)	EFFECTIF	FREQUENCE
0-45	40	20,8%
46-60	89	67,2%
>60	63	32,8%
Total	193	100%

67,2% de nos patients avaient un poids compris entre 46-60Kg.

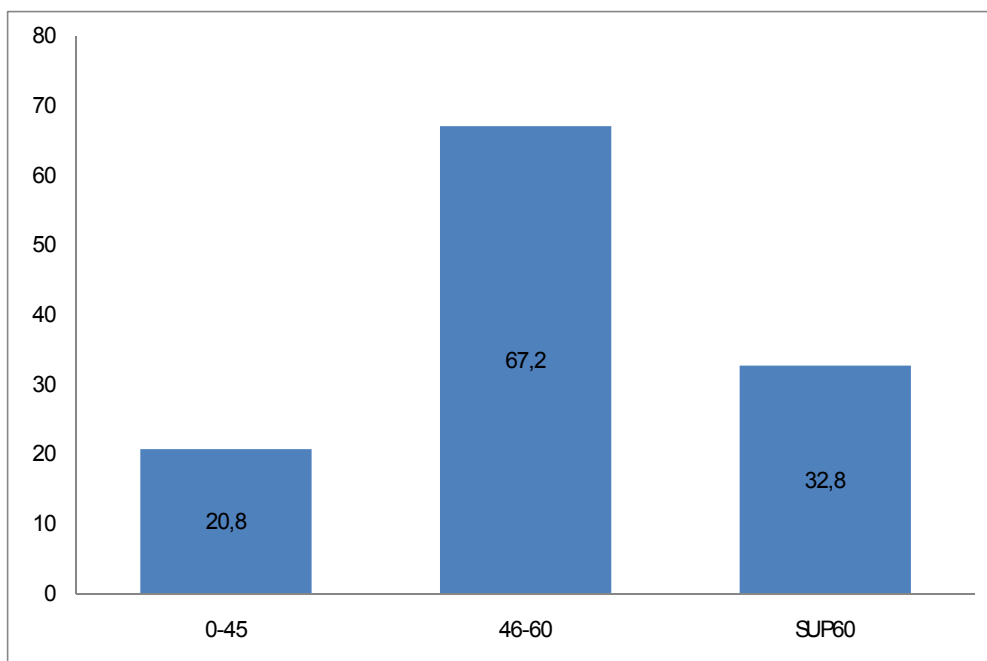


TABLEAU 6 : répartition des patients en fonction du schéma thérapeutique à l'inclusion.

SCHEMA THERAPEUTIQUE	EFFECTIF	FREQUENCE
2INRT+1INNRT	175	90,7%
2INRT+1IP	17	8,8%
3INRT	1	0,5%
Total	193	100%

Le schéma de première ligne 2INRT+1INNRT était le plus prescrit chez 90,7% de nos patients.

Répartition des patients en fonction du schéma thérapeutique à l'inclusion graphique

■ 2INRT+1INNRT ■ 2INTR+1IP ■ 3INRT

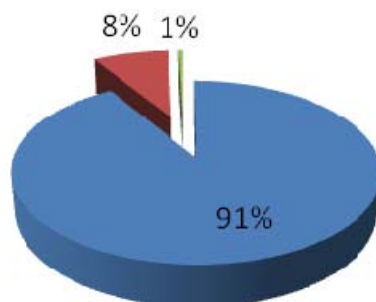


TABLEAU 7 : répartition des patients selon la combinaison de molécule utilisée à l'inclusion

SCHEMA	EFFECTIF	FREQUENCE
3TC+D4T+EFV	14	7,3%
3TC+D4T+IDV	8	4,1%
3TC+D4T+IDV/R	1	0,5%
3TC+D4T+NVP	139	72%
CBV+ABC	1	0,5%
CBV+EFV	9	4,7%
CBV+IDV	4	2,1%
CBV+IDV/R	4	2,1%
CBV+NVP	13	6,7%
Total	193	100%

72% de nos patients étaient sur la combinaison de molécules 3TC+D4T+NVP.

Répartition des patients en fonction de la combinaison de molécules utilisées.

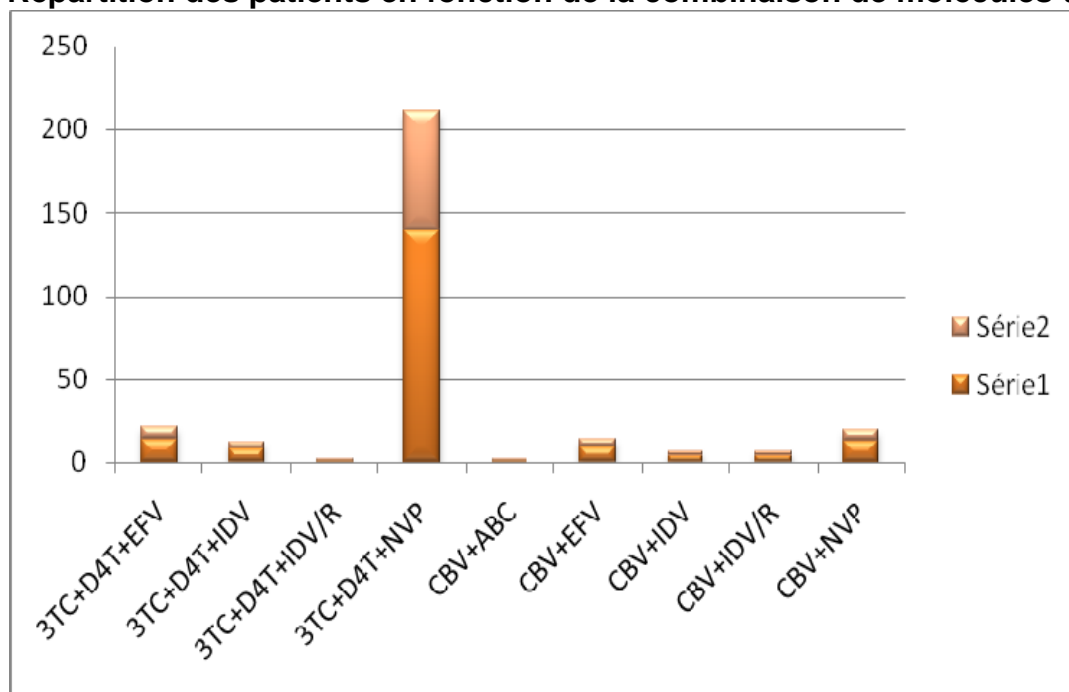


TABLEAU 8 : répartition des patients en fonction du nombre de changement de traitement.

NOMBRE DE CHANGEMENT	EFFECTIF	FREQUENCE
1	166	86%
2	22	11,4%
3	4	2,1
4	1	0,5%
Total	193	100

86% de nos patients avaient fait un changement de traitement et 0,5% avaient fait quatre changements.

Répartition des patients en fonction du nombre de changement de traitement.

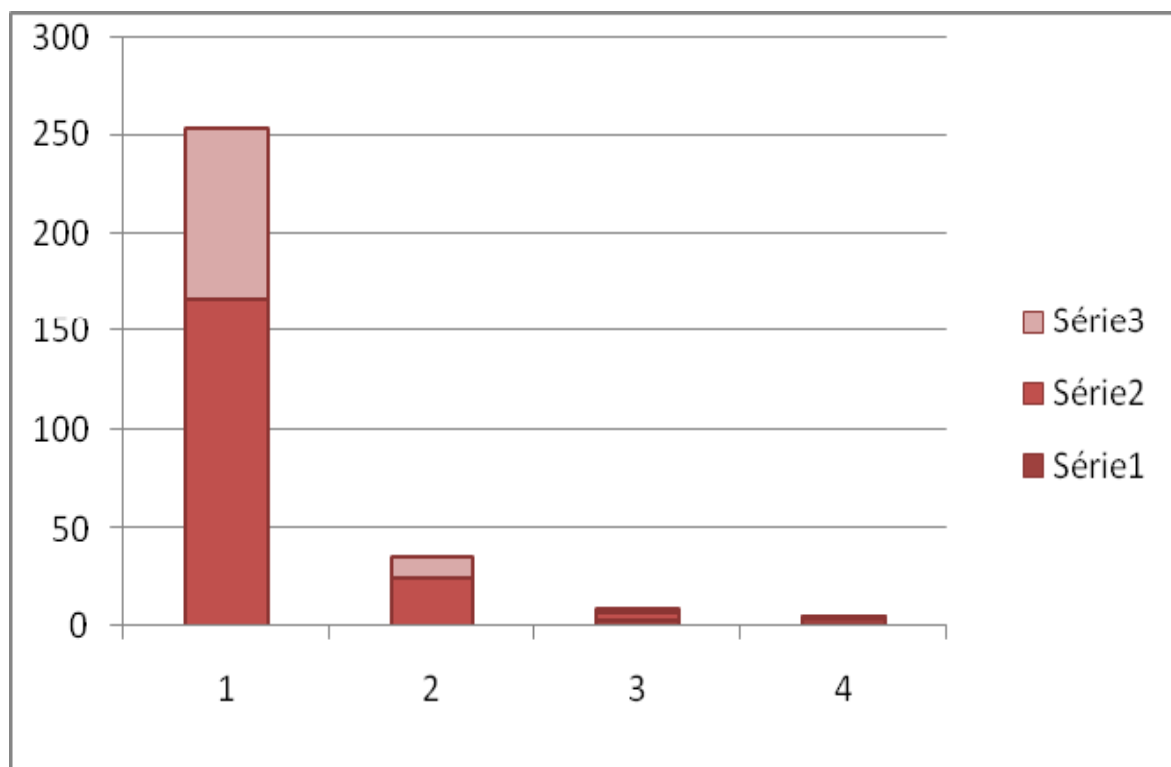


TABLEAU 9 : répartition des patients selon la période de suivi avant changement

MOIS	EFFECTIF	FREQUENCE
< 1	42	21,7%
1 - 3	106	54,9%
4 - 6	27	14%
≥ 7	18	9,4%
Total	193	100%

La majorité de nos patients avaient fait un changement de traitement entre 1 – 3 mois.

Répartition des patients en fonction de la période de suivi avant changement

■ <1 mois ■ 1-3mois ■ 4-6mois ■ ≥ 7mois

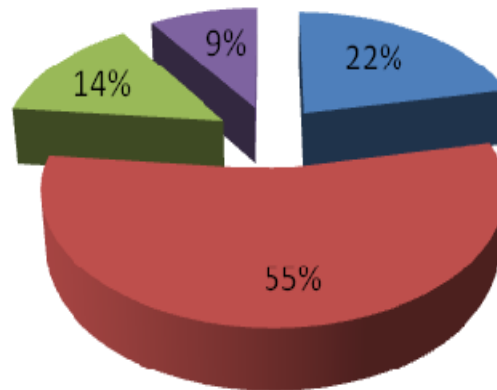


TABLEAU 10 : répartition des patients selon le nombre de molécule changée

NOMBRE MOLECULE CHANGEE	EFFECTIF	FREQUENCE
1	165	85,5%
2	21	10,9%
3	7	3,6%
Total	193	100%

85,5% des patients ont changé seulement une molécule.

Répartition des patients en fonction du nombre de molécule changée

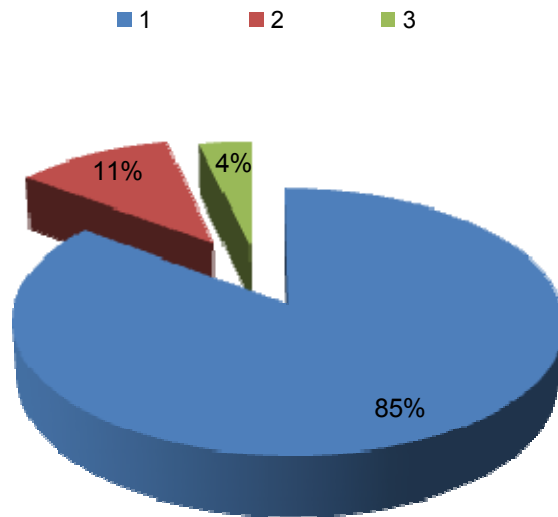


TABLEAU 11 : répartition des patients selon le motif de changement

MOTIF DE CHANGEMENT	EFFECTIF	FREQUENCE
ANEMIE	21	10,9%
ARRET volontaire de traitement	3	1,6%
Intolérance à EFV	4	2,1%
ERREUR PRESCRIPTION	10	5,2%
GARDENAL	2	1%
GROSSESSE	3	1,6%

Intolérance à IDV	9	4,7%
LIPOATROPHIE	1	0,5%
NEUROPATHIE	32	16,6%
Intolérance à NVP	79	40,9%
RESISTANCE	3	1,6%
TUBERCULOSE	26	13,5%
TOTAL	193	100%

40,9% de nos patients ont fait une intolérance à la NVP.

Répartition des patients en fonction du motif de changement

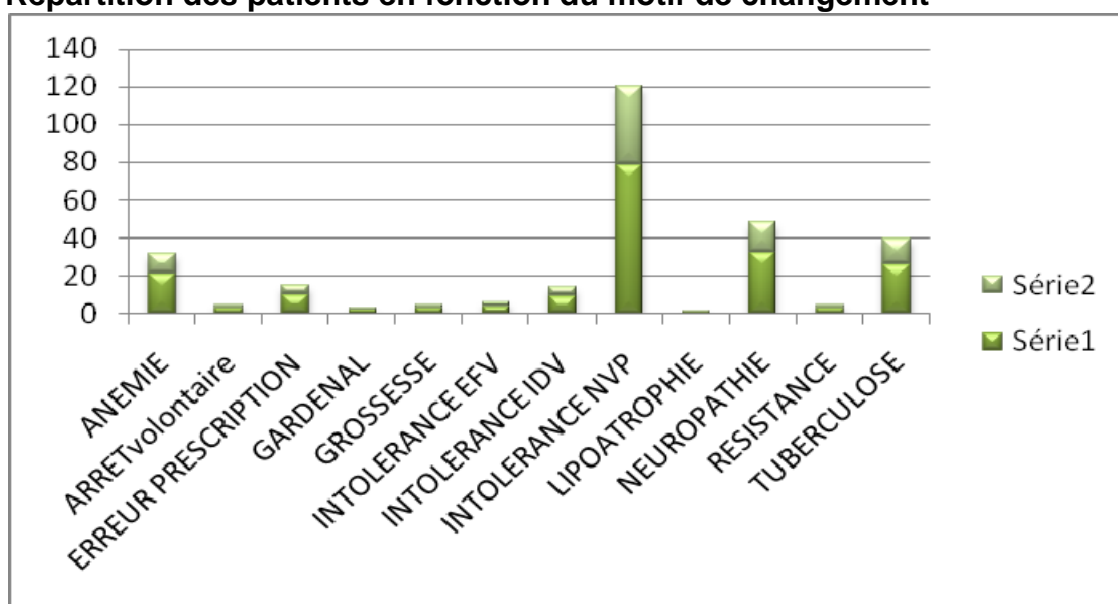


TABLEAU12 Répartition des patients en fonction de la molécule la plus changée.

MOLECULE CHANGEE	EFFECTIF	FREQUENCE
ABC	1	0,5
AZT	22	9,6
3TC	9	3,9
D4T	54	23,6
NVP	118	51,5
EFV	12	5,2

DDI	1	0,5
IDV	12	5,2
Total	229	100%

La NEVIRAPINE a été la molécule la plus changée chez 51,5% de nos patients

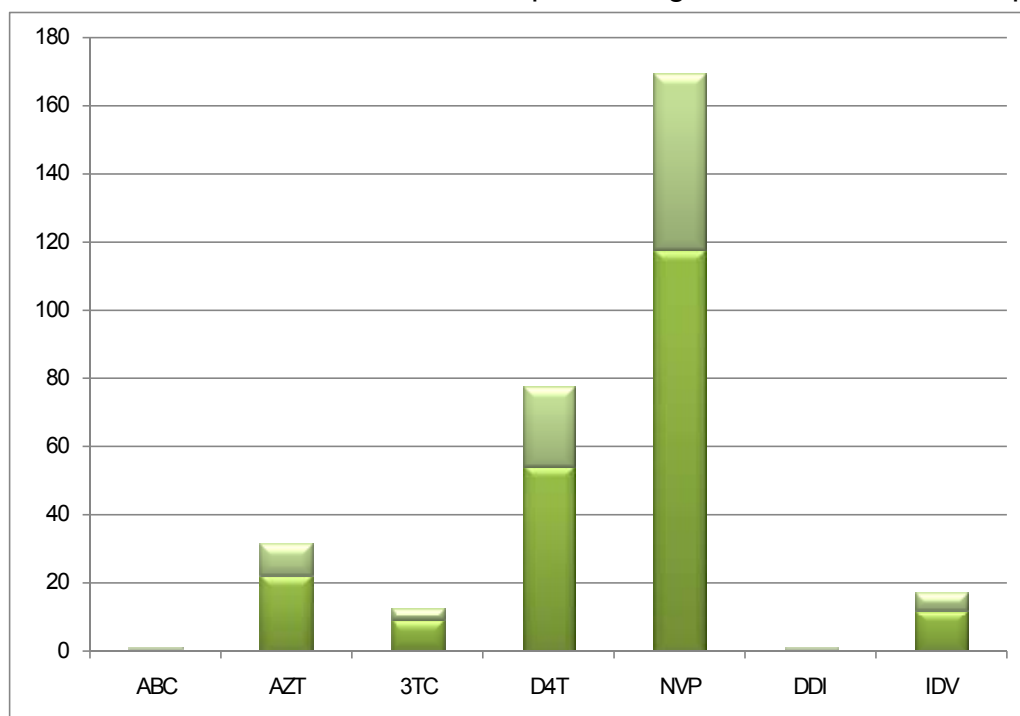


TABLEAU 13 : Répartition des patients en fonction du schéma thérapeutique après changement

SCHEMA THERAPEUTIQUE	EFFECTIF	FREQUENCE
2INRT+1INNRT	145	75,1%
2INRT+1IP	46	23,8%
3INRT	2	1,1%
Total	193	100%

Le schéma le plus utilisé était 2INRT+1INNRT chez 145 patients (75,5%)

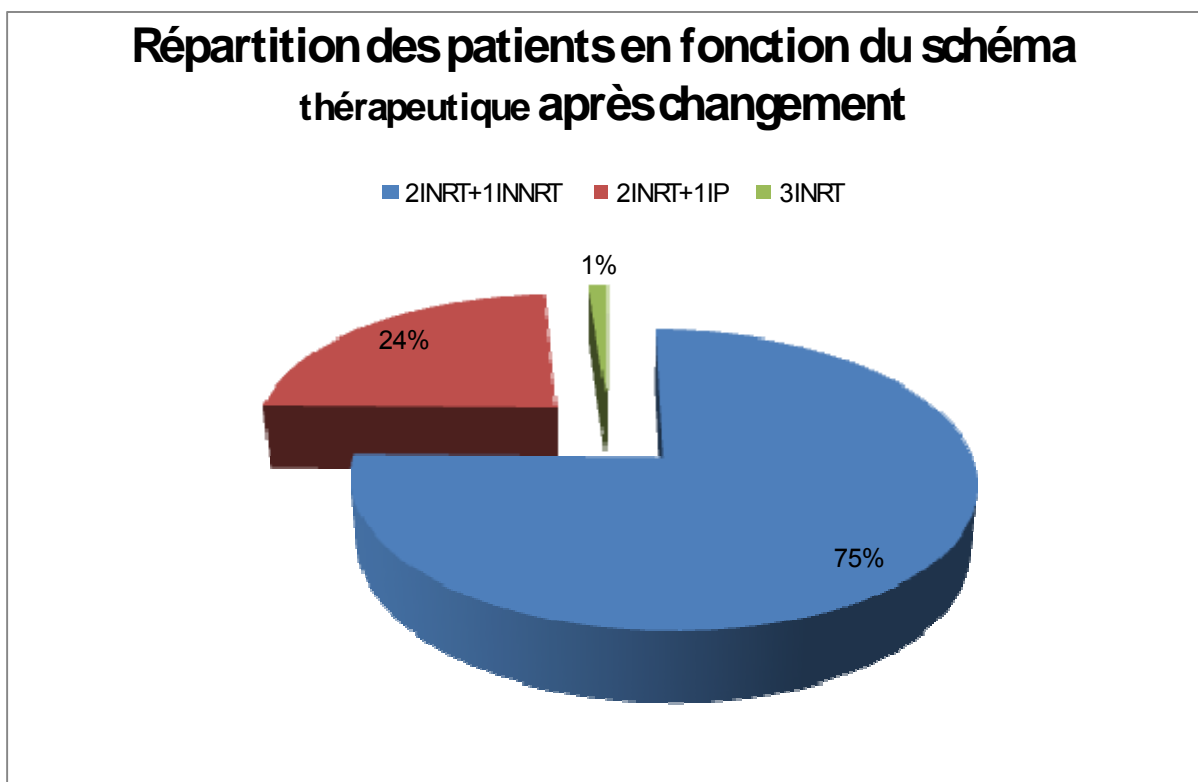


TABLEAU 14 : répartition des patients selon schéma après changement.

SCHEMA APRES CHANGEMENT	EFFECTIF	FREQUENCE
3TC+AZT+ABC	1	0,5%
3TC+D4T+ABC	1	0,5%
3TC+D4T+EFV	71	36,8%
3TC+D4T+IDV	18	9,3%
3TC+D4T+IDV/R	13	6,7%
3TC+D4T+NVP	23	11,9%
3TC+DDI+LPV/R	1	0,5%
CBV+EFV	24	12,4%

CBV+IDV	5	2,6%
CBV+NVP	27	14%
DDI+ABC+IDV	5	2,6%
DDI+ABC+IDV/R	2	1%
DDI+AZT+IDV	1	0,5%
DDI+AZT+IDV/R	1	0,5%
TOTAL	193	100%

Après changement 36,8% de nos patients étaient sur 3TC+D4T+EFV.

TABLEAU15 : Répartition des patients en fonction du sexe et le nombre de changement.

NOMBRE DE CHANGEMENT	SEXE		TOTAL
	Masculin	féminin	
1	49	117	166
2	12	15	27
Total	61	132	193

117 patients de sexe féminin ont fait un changement de traitement contre 49 patients de sexe masculin.

COMMENTAIRES ET DISCUSSION

VI-COMMENTAIRES ET DISCUSSION :

Au cours de cette étude nous avons défini le changement thérapeutique comme étant la substitution d'une ou plusieurs molécules d'un schéma thérapeutique. Cette définition a été la même que celle utilisée par Zhou J et al[32] lors d'une étude effectuée en Asie

Aussi cette définition est la même que celle utilisée par Kiguba et al[38] en Uganda.

Dans notre étude 8,6% des 2251 patients inclus entre 2005 et 2006 ont fait un changement thérapeutique. L'étude de Park montra que sur 398 patients inclus entre 1999 et 2005, 21% ont fait un changement thérapeutique.

La fréquence du changement dans notre étude était plus basse que celle observée dans l'étude de Gratacos L et al réalisée en Espagne[38].

La moyenne d'âge de ces patients chez lesquels un changement thérapeutique a été effectué était de 36,4 soit une médiane de 35 ans. Ce résultat est comparable à celui de Zhou J [32] avec une moyenne d'âge de 33,5 ans

La tranche d'âge 26-45 ans était la plus représentée avec un taux de 78,24%. Ce résultat est supérieur à celui de l'étude de MR COULIBALY [25] qui a obtenu 64,9%.

Le sexe ratio était environ deux femmes pour un homme.

Les femmes étaient majoritairement représentées avec 68,4%. Cela s'explique par une importante fréquentation des services sanitaires par les femmes. Ce résultat est superposable à celui du rapport 2006 du CESAC avec 68,5% mais supérieur à celui de Line Arnould [27]. Selon cette étude 62% des patients sous ARV étaient des femmes.

Dans notre étude nous n'avons pas trouvé de lien entre le nombre de changement thérapeutique et le sexe, de même entre le délai avant le premier changement et le sexe ($p=0,7$, $\chi^2=1,39$). Cependant une étude réalisée en Italie par [d'Arminio Monforte A](#) [35] a montré un lien entre le sexe et le changement thérapeutique

Les patients infectés par le VIH1 prédominaient avec 92,2%. Ce taux est comparable à celui de MALI MEDICAL 2007 [31] qui a obtenu 94,59%.

Les patients de type VIH2 représentaient 6,2%. Comparativement aux résultats de L'ESSENTIEL DE L'INFORMATION SCIENTIFIQUE ET MEDICAL [29] à ATLANTA, 3% des patients étaient de type VIH2, 67,5% étaient de type VIH1. Cela s'explique par la répartition géographique des types de VIH. Le VIH2 est principalement rencontré En AFRIQUE SUBSAHARIENNE tandis que le VIH1 est répandu à travers le monde.

La médiane du taux de CD4 à l'inclusion était de 173,5 et une moyenne de 185,5. Ce taux est similaire à celui de Zhou et al [32] qui ont montré un taux moyen de CD4 à 185. 40% de nos patients avaient un taux de CD4 compris entre 101-250 cellules par mm^3 à l'inclusion, résultat comparable à celui du RESEAU D'INFORMATION FRANCOPHONE SUR LE SIDA [29] dont la moyenne des CD4 avant le début du traitement est de $108,23 \pm 83/\text{mm}^3$.

Le schéma de première ligne 2INRT+1INNRT était le plus prescrit chez 90,7% de nos patients. Résultat comparable au rapport 2006 du CESAC 84%. Cependant THIAM P a obtenu 64,7% [4] et 62,7% fut le résultat trouvé par MALI MEDICAL 2007 [31] dans une étude réalisée au CHU Gabriel/Touré.

La combinaison de molécule la plus utilisée était 3TC+D4T+NVP schéma rencontré chez 72% de nos patients. Ce résultat est inférieur à celui de S. COULIBALY 84,2% [25] et le Protocole national de la prise en charge antirétrovirale des patients au Mali 80%.

Le plus grand nombre de nos patients ont subi une période de suivi comprise entre 1 à 3 mois avec 54,9% avant le premier le changement.

86% sur les 193 de nos patients ont fait un changement de traitement, 11,4% des patients ont fait deux changements de schéma, 2,1%, trois changements et 0,5%

quatre changements de schéma thérapeutique. Cependant les résultats obtenus par l'étude de THIAM P [4] ont montré une fréquence de changement de 94,2%.

Sur les 193 patients enquêtés, 117 femmes ont fait un changement contre 49 hommes, et 15 femmes ont fait plus de deux changements contre 12 hommes.

85,5% des sujets ont fait un seul changement de molécule et la NEVIRAPINE présente chez 48,7% des sujets a été la molécule la plus changée. Les motifs de changement thérapeutiques étaient divers. 76,6% des changements étaient dû aux effets secondaires des ARV.

Les changements de traitement suites, aux échecs cliniques, immunologiques et virologiques représentaient 1,6% dans notre étude. Ce taux est plus bas que celui observé par Arribas Lopez Jr [36] en Espagne sur plus de 400 patients.

L'intolérance à la NVP fut rencontrée chez 86,5% de nos patients. Ce résultat est similaire à l'étude rapportée par N.DIAKHATE et AL [30] 80,8%.

Mais nos résultats diffèrent de ceux de Park et alls[34]. En effet selon Park et alls la majorité des changements étaient dus aux effets secondaires des ARV notamment aux troubles gastro-intestinaux (49%). Selon cette étude le changement était lié à l'évolution clinique des patients suivis. Cependant O'Brien ME et alls ont trouvé que seuls 24% des changements étaient dus aux effets secondaires sur 345 patients ayant initié le traitement en New Orleans aux USA.

L'anémie représentait 16,06% des changements thérapeutiques dans notre étude. Ce taux est différent de celui de Kumarasamy N [37] en Inde sur 23% des 288 qui ont fait un changement thérapeutique.

Le régime thérapeutique contenant l'efavirenz représentait 49,2% soit 95 patients. 3TC+D4T+EFV fut la combinaison de molécule la plus utilisée après changement. 14% de nos patients étaient sur la combinaison de molécules CBV+NVP et 12,4% des patients étaient sur la combinaison de molécules CBV+EFV.

Le schéma 2INRT+1IP représentait 23,8% après changement contre 8,8% avant le premier changement.

Le schéma de deuxième ligne DDI+ABC+IDV ou LPV/R avec 4,1% était le plus utilisé après les changements dus aux échecs cliniques, immunologiques et virologiques. Ce schéma est le même que celui du protocole national de prise en charge antirétrovirale au Mali.

CONCLUSION
ET

RECOMMANDATIONS

VII - CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS :

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

Sur les 193 patients que nous avons enquêtés 78,24% avaient une tranche d'âge comprise entre 26-45 ans. Les femmes sont les plus exposées avec 68,4%. Le respect des schémas thérapeutiques du protocole national étaient de rigueur et 3TC+D4T+NVP fut la combinaison de molécule la plus prescrite 72,8% sur 92,2% de patients VIH1.

Les changements étaient principalement dû à l'intolérance des ARV 76,6%. Les changements de traitement suites aux échecs cliniques, immunologiques et virologiques ne représentaient que 1,6% des changements dans notre étude.

La NVP avait le plus grand nombre d'effet secondaire 86,5%.

En cas d'intolérance à la NVP, EFV était la molécule la plus indiquée pour la substitution. C'est ainsi que la combinaison de molécules 3TC+D4T+EFV fut la plus utilisée après changement.

RECOMMANDATIONS :

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

AUX MEDECINS PRESCRIPTEURS :

- Renforcer l'information et la sensibilisation des patients,
- Approfondir le remplissage des dossiers de suivi des patients traités,
- Prescrire les schémas thérapeutiques conformes aux recommandations du protocole national,
- d'être particulièrement attentif aux symptômes des patients sous traitement ARV car ces symptômes doivent faire l'objet d'une prise en charge adaptée, cela pourrait diminuer la fréquence des changements,
- établir une relation de confiance avec le patient pour lui permettre d'aborder sans tabous les éventuelles difficultés liées à la prise des antirétroviraux.

AUX PHARMACIENS :

- gestion correcte des stocks et des commandes pour parer aux ruptures de stock chez le seul fournisseur (pharmacie populaire du MALI),
- suivi de l'observance thérapeutique,
- renforcement de la cohésion avec les prescripteurs afin d'assurer une prise en charge de meilleur qualité.

AUX AUTORITES :

- éviter les ruptures de stock a la PPM,
- former des médecins prescripteurs et pharmaciens dispensateurs dans le domaine de la prise en charge des personnes vivant avec le VIH/SIDA,
- décentraliser la dispensation des ARV.
- former des diététiciens pour la prise en charge nutritionnelle des personnes vivant avec le VIH/SIDA.

-renforcer l'allaitement artificiel des enfants infectés par le VIH/SIDA sur toute l'étendue du territoire national.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

VIII-REFERANCES BIBLIOGRAPHIQUES

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

2- Le sauvageon : L'épidémie de sida [article71](#)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

16-TRAORE A: CONNAISSANCES, ATTITUDES ET PRATIQUES COMPORTEMENTALES DES JEUNES DE MOINS DE VINGT ANS FACE AUX IST/SIDA. Thèse pharmacie Bamako 2006.

17- MEMENTO THERAPEUTIQUE 2005:Infection VIH

Jean –MICHEL DARIOSEQ

Anne-Marie taburet

Pierre-Marie Girard

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

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

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

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

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

23-REMEDI : Octobre 2001,25.

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

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

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

27- Line Arnould : FEMMES SANTE

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

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

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

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

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

[Zhou J](#), [Paton NI](#), [Ditangco R](#), [Chen YM](#), [Kamarulzaman A](#), [Kumarasamy N](#), [Lee CK](#), [Li PC](#), [Merati TP](#), [Phanuphak P](#), [Pujari S](#), [Vibhagool A](#), [Zhang F](#), [Chuah J](#), [Frost KR](#), [Cooper DA](#), [Law MG](#).

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

33-J Acquir Immune Defic Syndr. 2007 Jun 1; 45(2):218-23 Discontinuation and modification of highly active antiretroviral therapy in HIV-infected Ugandans: prevalence and associated factors

[Kiguba R](#), [Byakika-Tusiime J](#), [Karamagi C](#), [Ssali F](#), [Mugenyi P](#), [Katabira E](#).

Makerere University Medical School, Kampala, Uganda. rkiguba@med.mak.ac.ug

34-Early Modification of Initial HAART Regimen Associated with Poor Clinical Outcome in HIV Patients.

[Park WB](#), [Choe PG](#), [Kim SH](#), [Jo JH](#), [Bang JH](#), [Kim HB](#), [Kim NJ](#), [Oh MD](#), [Choe KW](#).

Department of International Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Republic of Korea.

35- Relative hazard (RH) = 0.51; 95% CI, 0.32-0.80 for men versus women) [AIDS](#). 2000 Mar 31; 14(5):499-507

Insights into the reasons for discontinuation of the first highly active antiretroviral therapy (HAART) regimen in a cohort of antiretroviral naïve patients. I.CO.N.A. Study Group. Italian Cohort of Antiretroviral-Naïve Patients.

[d'Arminio Monforte A](#), [Lepri AC](#), [Rezza G](#), [Pezzotti P](#), [Antinori A](#), [Phillips AN](#), [Angarano G](#), [Colangeli V](#), [De Luca A](#), [Ippolito G](#), [Caggese L](#), [Soscia F](#), [Filice G](#), [Gritti F](#), [Narciso P](#), [Tirelli U](#), [Moroni M](#).

36-[Med Clin \(Barc\)](#). 2002 Nov 30; 119(19):721-4

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

[Arribas López JR](#), [Sanz Baena S](#), [Hernández Albuja S](#), [Lorenzo Hernández A](#), [Montes Ramírez ML](#), [Palacios Muñoz R](#), [Márquez Solero M](#), [Santos González J](#), [Ocampo Hermida A](#), [Miralles Alvarez C](#), [López Aldeguer J](#), [Salavert Lletí M](#), [Tordera Higón P](#), [Santamaría Jáuregui JM](#), [Teira Cobo RM](#), [Moreno Guillén S](#), [Moreno Zamora A](#), [Gatell Artigas JM](#), [Mallotas Masferrer J](#), [Callau Cabrera P](#), [González de Suso MT](#), [Costa Cerdá A](#), [Cepeda González C](#), [Pulido Ortega F](#), [Condes Moreno E](#), [Barros Aguado C](#), [del Llano Señarís J](#), [Coduras A](#), [Olivia J](#), [Burgos Ramírez A](#), [González-Lahoz J](#), [Díaz B](#); [Grupo de Estudio VIHVir+](#). Hospital la Paz. Madrid. España.

37-[J Acquir Immune Defic Syndr](#). 2006 Jan 1; 41(1):53-8

Reasons for modification of generic highly active antiretroviral therapeutic regimens among patients in southern India.

[Kumarasamy N](#), [Vallabhaneni S](#), [Cecelia AJ](#), [Yepthomi T](#), [Balakrishnan P](#), [Sagayam S](#), [Flanigan TP](#), [Carpenter CC](#), [Solomon S](#), [Mayer KH](#). YRG Centre for AIDS Research and Education, Chennai, India. kumarasamy@yrgcare.org

38- [Med Clin \(Barc\)](#). 2006 Feb 25; 126(7):241-5

Comment in:

[Med Clin \(Barc\)](#). 2006 Feb 25; 126(7):253-4.

[Med Clin \(Barc\)](#). 2006 Jul 8; 127(6):237; author reply 237.

[Antiretroviral therapy of HIV infection: duration and reasons for changing the first therapeutic regimen in 518 patients]

[Article in Spanish]

[Gratacòs L](#), [Tuset M](#), [Codina C](#), [Miró JM](#), [Mallolas J](#), [Miserachs N](#), [Martín-Conde MT](#), [del Cacho E](#), [Lazzari E](#), [Ribas J](#), [Gatell JM](#).

Servicio de Farmacia, Hospital Clínic, Universidad de Barcelona, Barcelona, Spain. gratacos.santanach@gmail.com

ANNEXES

FICHE D'ENQUETE

Les changements de traitements ARV au CESAC de Bamako

1. Numéro d'identification IMAARV:

2. Numéro d'identification CESAC:

3. Age :

4. Sexe :

masculin féminin

5. Type de VIH :

1= VIH1 2=VIH2 3=VIH1+2

INCLUSION

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

7. Poids : kg

8. Taux de CD4..... /mm³

9. Schéma thérapeutique ARV : /

Lamivudine=**3TC**, stavudine=**D4T**, zidovudine=**AZT**,
Abacavir=**ABC**, tenofovir=**TDF**, combivir=**CBV**
Didanosine=**DDI**

Nevirapine=**NVP**, efavirenz=**EFV**
Indinavir=**IDV**, indinavir/r=**IDV/r** lopinavir/r=**LPV/r**

10. Nombre de changement de traitement ARV :

Changement 1

11. Période de suivi avant changement1.....mois.....jours

12. Motif du changement.....

13. Nombre de molécule changée.....

14. La ou les molécule(s) changée(s).....

15. Schéma thérapeutique après changement

Changement 2

- 16. Période de suivi avant changement2.....mois.....jours
- 17. Motif du changement.....
- 18. Nombre de molécule changée.....
- 19. La ou les molécule(s) changée(s).....
- 20. Schéma thérapeutique après changement

Changement 3



- 21. Période de suivi avant changement3.....mois.....jours
- 22. Motif du changement.....
- 23. Nombre de molécule changée.....
- 24. La ou les molécule(s) changée(s).....
- 25. Schéma thérapeutique après changement

Changement 4

- 26. Période de suivi avant changement4.....mois.....jours
- 27. Motif du changement.....
- 28. Nombre de molécule changée.....
- 29. La ou les molécule(s) changée(s).....
- 30. Schéma thérapeutique après changement

C.I.S.I.H. PITIE SALPETRIERE

Services des MALADIES INFECTIEUSES et TROPICALES (F. BRICAIRE) et de PHARMACIE (A. THUILLIER)

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

FICHE SIGNALITIQUE

Nom : DOGONI

Prénom : OUMAR

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

Ville de soutenance : Bamako

Pays d'origine : Mali

Année Universitaire : 2007-2008

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la FMPOS

Secteurs d'intérêt : la Pharmacie communautaire.

RESUME :

Notre étude avait comme objectif d'évaluer la fréquence des changements thérapeutiques pour les patients suivis sous antirétroviraux au CESAC de Bamako. Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur 193 patients qui ont fait un changement de traitement sur les 2251 patients inclus entre 2005-2006.

La moyenne d'âge était de 36,4 soit une médiane de 35ans. La tranche d'âge 26-45 était la plus représentée avec un taux 78,24%.

Le sexe ratio était environ deux femmes pour un homme.

86% sur les 193 de nos patients ont fait un changement de traitement, 11,4% des patients ont fait deux changements de schéma, 2,1%, trois changements et 0,5% quatre changements de schéma thérapeutique.

3TC+D4T+EFV fut la combinaison de molécule la plus utilisée après changement. 14% de nos patients étaient sur la combinaison de molécules CBV+NVP et 12,4% des patients étaient sur la combinaison de molécule CBV+EFV.

Le schéma 2INRT+1IP représentait 23,8% après changement contre 8,8% avant le premier changement.

Mots clés : antirétroviraux, changement, traitement, VIH.

Contacte : dogoni5@yahoo.fr

TEL : 6159731

CARD-INDEX SIGNALITIQUE

Nom: DOGONI

First name: OUMAR

Titrate thesis: Therapeutic changes for the patients followed under antirétroviraux (ARV) to the Center of Listening of Care of Animation and the Council of the people living with VIH/SIDA (CESAC) of BAMAKO.

Town of defence: Bamako

Country of origin: Mali

Academic year: 2007-2008

discharge Point: Library of the FMPOS

Sectors of interest: Community Pharmacy.

SUMMARY:

Our study had like objective to evaluate the frequency of the therapeutic changes for the patients followed under antirétroviraux with the CESAC of Bamako.

It is about a retrospective study relating to 193 patients who made a change of treatment on the 2251 patients included between 2005-2006. The average age was 36,4 is a median of 35ans.

The age bracket 26-45 was represented the most with a rate 78, 24%.

The sex ratio was approximately two women for a man.

86% on the 193 of our patients made a change of treatment, 11,4% of the patients made two changes of diagrams, 2,1%, three changes and 0,5% four changes of therapeutic diagram.

3TC+D4T+EFV were the combination of molecule the most used after change.

14% of our patients were on the combination of molecule CBV+NVP and 12,4% of the patients were on the combination of molecule CBV+EFV.

The diagram 2INRT+1IP accounted for 23, 8% after change against 8, 8% before the first change.

Key words: antirétroviraux, change, treatment, HIV.

Contact : dogoni5@yahoo.fr

TEL : 6159731