

Ministère des Enseignements  
Secondaire Supérieur et de la  
Recherche Scientifique

**Université de Bamako**



République du Mali

**Un Peuple – Un But – Une Foi**

*Faculté de Médecine de Pharmacie et d'OdontoStomatologie*

Année universitaire 2007-2008

N° .....

## *Thèse*

**EVALUATION DE L'OBSERVANCE AUX TRAITEMENTS  
ANTI-RETROVIRAUX CHEZ LA FEMME ENCEINTE A  
L'UNITE DE SOINS, D'ACCOMPAGNEMENT ET DE  
CONSEILS DU CENTRE DE SANTE DE REFERENCE DE LA  
COMMUNE V (USAC CV) BAMAKO**

Présentée et soutenue publiquement le 07/05/ 2008  
devant la Faculté de Médecine de Pharmacie et  
d'Odonto-stomatologie

*Par : Fatoumatou Oumarou GARBA*

Pour obtenir le grade de Docteur en Pharmacie  
(Diplôme d'Etat)

### *Jury*

**Président : Pr. Mamadou TRAORE**

**Membre : Dr. Dramane KONE**

**Co directeur : Dr. Fodié DIALLO**

**Directeur de thèse: Pr. Elimane MARIKO**

## **Abréviations**

3TC : lamivudine

ARV : antirétroviraux

ARN : Acide Ribo-Nucleique

ADN : Acide Désoxyribo- Nucleique

ABC : Abacavir

ARCAD : Association de Recherche de Communication et d'Accompagnement à Domicile de personne vivant avec le VIH/SIDA.

AZT : zidovudine

BKO : Bamako

CESAC : Centre d'Ecoute de Soins, d'Animation et de Conseils.

Cp : comprimé

°C : degré celsius

CSRef-CV : Centre de Santé de Référence de la Commune Cinq

CD4 : Cellule de Différenciation 4

CVA : Charge Virale à l'Accouchement

CV : Charge Virale.

Cell : Cellule

ddI : Didanosine

ddc : didéoxycytidine

D4T : Stavudine

EDS : Enquête Demographique de Santé

EFV : Efavirenz

GP : Glycoprotéine

IMAARV : Initiative Malienne d'Accès aux Antirétroviraux

INTI : Inhibiteur Nucléosidique de la Transcriptase Inverse

INNTI : Inhibiteur Non Nucléosidique de la Transcriptase Inverse

IP : Inhibiteur de la protéase

IgG : Immunoglobuline Gama

IDV/r : Indinavir/ritonavir

J : Jour

Kg : Kilogramme

Lpv/r : Lopinavir/ritonavir

mm<sup>3</sup> : millimètre cube

mg : milligramme

µl : microlitre

ml : millilitre

m<sup>2</sup> : mètre carré

M0 : Mois zéro

NFV : Nelfinavir

NVP : Névirapine

ONU : Organisation des Nations Unies

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PTME : Prévention de la Transmission Mère Enfant

SIDA : Syndrome Immunodéficience Acquise

SQV : Saquinavir

TME : Transmission Mère Enfant

TDF: Ténofovir

USA: United States of America

USAC : Unité de Soins d'Accompagnement et de Conseils

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

% : Pourcentage

> : Supérieur

< : Inférieur

≥ : Supérieur ou égal

## **Sommaire**

<b>Introduction</b>	<b>5</b>
<b>I. Objectifs</b>	<b>7</b>
<b>II. Généralités</b>	<b>8</b>
A. Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH)	8
B. LES ANTIRETROVIRAUX (ARV)	20
C. Les traitements par les ARV	37
D. Observance au traitement	43
<b>III. Méthodologie</b>	<b>45</b>
<b>IV. Résultats</b>	<b>49</b>
<b>V. Commentaires et discussions</b>	<b>61</b>
<b>VI. Conclusion et Recommandations</b>	<b>65</b>
<b>VII. Références</b>	<b>66</b>
<b>VIII. Annexes</b>	<b>70</b>

## **Introduction**

Découvert en 1981 aux Etats-Unis, l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine est aujourd'hui un problème mondial de santé publique et ses conséquences socio-économiques sont de plus en plus préoccupantes [1].

Le syndrome de l'immunodéficience acquise (SIDA) est une maladie infectieuse d'origine virale causée par le virus de l'immunodéficience humaine. [25] Cette maladie se transmet par trois modes qui sont la voie sexuelle, la voie sanguine et la voie de la mère à enfant. [2]

Selon l'ONU/SIDA/OMS, on dénombre en 2007 dans le monde 33.2 millions de séropositifs, dont 30.8 million d'adultes, 2.5 millions d'enfants de moins de 15 ans. Parmi les adultes, y a 15.4 millions de femmes. [4]

Au Mali selon EDSM-IV, le taux de séoprévalence VIH1 chez les femmes âgées de 15-49 ans est de 1,4%. Il est supérieur au taux obtenu chez les hommes âgés de 15-49 ans, estimés à 0,9% pour le VIH1 [5].

Les résultats de la surveillance sentinelle de 2007 ont montré une prévalence de 2.8% chez la femmes enceinte sur l'ensemble des 19 sites sentinelles [6].

La Zidovudine premier ARV à avoir été mis sur le marché est une molécule connue depuis 1964 (étudiée pour ses propriétés anticancéreuses), son activité anti- rétroviral fut démontrée en 1975(sur le virus de Freind) [7].

L'espoir est né pour les patients VIH /SIDA avec la découverte en 1996 de nouvelles molécules et classe d'ARV permettant de réaliser des bi et trithérapie. Ces associations de molécules d'ARV en effet ont permis une diminution significative de la charge virale et une restauration immunitaire. [8]

En 2002 l'UNICEF a initié avec la Direction Régionale de la Santé de Bamako, le programme PTME avec la monothérapie à la Névirapine. Un premier passage à l'échelle du programme a été le changement du protocole de la monothérapie à la bithérapie (Névirapine et AZT) en juillet 2005.

En 2007 il était prévu que tous les sites PTME fassent la trithérapie [9].

Dans les pays où les femmes infectées par le VIH reçoivent un traitement associant trois ARV et n'allaitent pas leur enfant, le taux de TME a été réduit à environ à 2%. [23].

Malgré tous ces efforts, la réussite du traitement ARV, dépend de l'observance qui se définit comme le respect de la prescription médicale par le malade ou encore par l'adhésion de celui-ci à un schéma thérapeutique [16].

Au centre de santé de référence de la commune V, grâce à l'ouverture de l'USAC la prise en charge des PVVIH est devenue une réalité dans ce centre depuis la date de mise en place le 25 juillet 2006. Aujourd'hui cette unité reçoit les femmes enceintes VIH+.

Cette unité applique la trithérapie pour la PTME.

Actuellement dans cette unité aucune évaluation de l'observance n'a été réalisée chez les femmes enceintes VIH+ sous traitement ARV, c'est pourquoi nous nous proposons de faire cette étude.

## **I. Objectifs :**

### **1. Objectif général :**

Evaluer l'observance aux traitements ARV chez la femme enceinte séropositive au VIH.

### **2. Objectifs spécifiques :**

- Identifier les molécules ARV prescrites
- Déterminer la nature et la fréquence des effets secondaires liés aux ARV
- Apprécier l'observance aux traitements par les femmes enceintes
- Déterminer les Facteurs influençant l'observance au traitement et les molécules couramment associées

## **II. GENERALITES**

### **A. Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH)**

#### **1. Définition du VIH:**

C'est le virus de l'immunodéficience humaine qui anéantit le système de défense de l'organisme. Il existe deux sortes de VIH :

VIH1 qui est le plus répandu dans le monde et le VIH2 qui est moins facilement transmissible et moins pathogène que le premier. [6]

#### **2. Historique : [11]**

Cela fait plusieurs décennies aujourd'hui que le virus du SIDA existe dans le monde. Les premiers sérums VIH positif reconnus ont été découverts à posteriori aux Etats- Unis en 1977.

C'est en 1983 que BARRE SINOUSI et al de l'équipe du professeur MONTAGNIER isolent le premier virus responsable du SIDA, le VIH-1.

L'identification du VIH type 1 a été faite en 1983 et deux ans plus tard une technique de mise en évidence des anticorps pour le diagnostic est mise au point.

Le type 2 du VIH a été isolé en 1986 au Cameroun.

En 1993 la classification de la CDC est adoptée.

En 1995 c'est l'introduction des bithérapies anti rétrovirales et la possibilité de mesurer la charge virale.

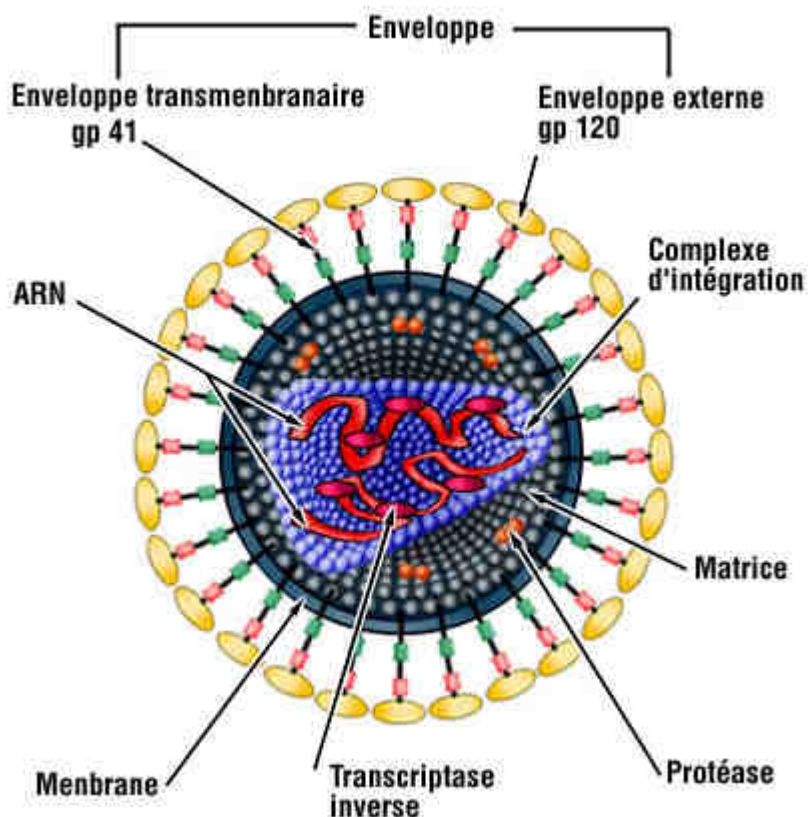
Depuis 1996 c'est la trithérapie antiretroviral qui est utilisée et reconnue comme le traitement idéal.

#### **3. Caractéristiques :**

##### **3.1. Structure du VIH :**

Observées en microscopie électronique, les particules virales ont un diamètre de 100 nanomètres environ, avec une enveloppe portant en surface des bourgeons. La partie centrale (ou core) du virus est petite et contient un nucléoside excentré.[12]





**Figure 1: Structure simplifiée du VIH. [13]**

**Enveloppe :** L'enveloppe est composée de deux parties : l'enveloppe externe (gp 120) et l'enveloppe transmembranaire (gp 41). Ces deux composés sont des glycoprotéines qui jouent un rôle majeur dans la pénétration du virus dans une cellule (Cf cycle du VIH).

**Matrice :** C'est ce qui tapisse l'intérieur de la particule virale.

**Membrane :** La membrane est d'origine cellulaire, elle est acquise par le virus lors de sa sortie d'une cellule. (Exocytose).

**Complexe d'intégration (capside virale) :** Le complexe d'intégration qui est en fait la capsid virale est la partie qui englobe et protège le matériel génétique du virus. C'est cette partie qui entre dans une cellule lors de son infection.

ARN : Le VIH comporte dans sa capsidie deux brins d'ARN. Ce sont ces deux ARN qui portent les informations génétiques du virus (informations nécessaires à sa reproduction).

Transcriptase inverse : La transcriptase inverse est une enzyme qui permet au virus de fabriquer à partir de son ARN un équivalent sous forme d'ADN. Cet ADN va ensuite s'intégrer à l'ADN de la cellule dans son noyau. Cette enzyme est très importante, elle est d'ailleurs l'une des cibles privilégiées du traitement anti-VIH. Elle est inhibée par des substances telles que les analogues nucléosidiques (AZT, 3TC, ...) et les non nucléosidiques (Efavirenz, Névirapine).

Protéase : La protéase est elle aussi une enzyme très importante puisqu'elle permet la maturation des virus produits par la cellule infectée. Sans protéase les virus produits ne sont pas viables et ne peuvent donc pas infecter une autre cellule. Les anti protéases inhibent cette enzyme et sont donc également appelées des inhibiteurs de protéase. [13]

### **3. 2. Organisation génétique**

Le génome viral est une molécule d'ARN d'environ 9.200 nucléotides ; il est constitué des gènes gag (group antigen), pol. (Polymérase) et env. (enveloppe) qui codent des protéines structurales du virus.

- Le gag contient l'information pour les protéines de capsidie (p40, p25 et p18).
- Le gène Pol. Code les protéines de réplication (polymérase ou transcriptase inverse p68, endonucléase p34 et protéase p10).
- Le gène env. code les protéines d'enveloppes qui seront glycolysées : la glycoprotéine gp120 est externe, c'est elle qui reconnaît la molécule CD4

à la surface des lymphocytes TCD4+ ; la glycoprotéine gp41 est transmembranaire, elle va permettre l'encrage du virus à la cellule hôte.

Elles sont toutes les deux formées à partir du même précurseur (gp160). [12 ; 21]

### **3. 3. Stabilité physico chimique**

Le VIH meurt quelques minutes seulement en dehors du sang de l'organisme. Il est tué par la chaleur (55°C) en 30 minutes, l'alcool éthylique à 70 °C en 20 minutes, l'eau de javel à 1/10 en 10 minutes, le chlorure benzalkonique, le glutaraldéhyde à 0,10% en 10 minutes. [12]

### **4. Physiopathologie**

L'atteinte d'un globule blanc particulier, le lymphocyte TCD4 constitue un événement important dans l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). [22]

L'infection du lymphocyte TCD4+, véritable pilier du système immunitaire, est au centre de la physiopathologie de la maladie et sa numération dans le sang périphérique est à la base de la prise en charge des individus infectés.

L'infection par le VIH sur le plan physiopathologique est expliquée par une coïncidence : la molécule CD4 est un récepteur spécifique pour le VIH et c'est cette dernière que le VIH vise particulièrement dans son offensive.

Et c'est grâce à l'interaction entre la molécule CD4 du lymphocyte et la protéine gp120 de l'enveloppe du VIH, que le virus s'ancre sur la surface cellulaire et infecte ensuite le lymphocyte.

Et la numération des lymphocytes TCD4+ circulants est un élément majeur de la connaissance de l'état immunitaire d'un infecté par le VIH. [12]

### **4.1. Cycle de réplication du VIH :**

Les principales étapes du cycle réplcatif du VIH sont communes à tous les rétrovirus. Leur connaissance est essentielle à la compréhension de la physiopathologie de l'infection VIH, et surtout, chacune de ces étapes constitue une cible potentielle pour une thérapeutique anti-rétrovirale. [14]

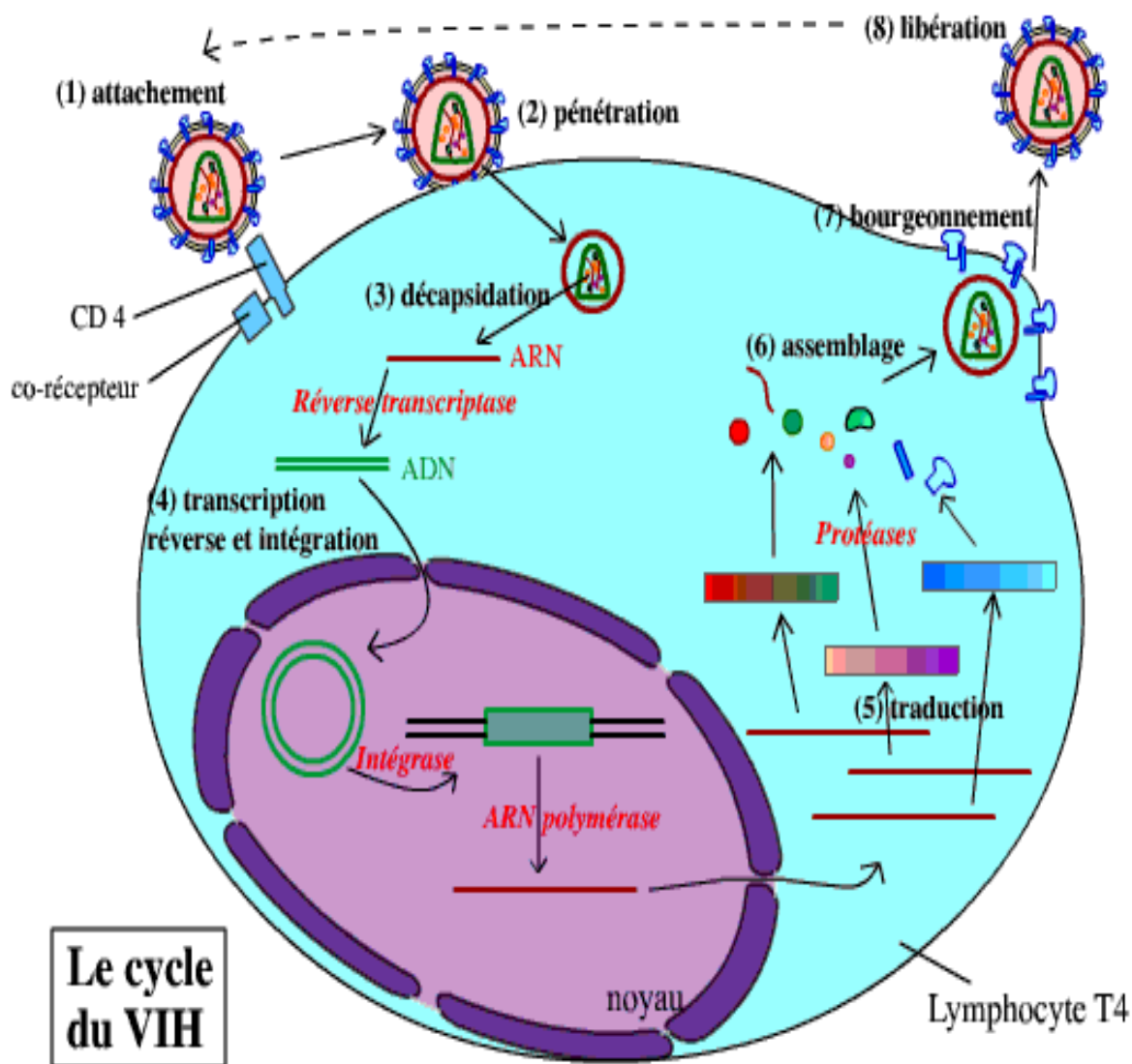


Figure 2 : Cycle de réplication du VIH. [15]

<b>Légende</b>	
<p><b>(1) Attachement</b></p> <p>Le virus se fixe sur le lymphocyte T4, par reconnaissance entre la protéine virale gp120 et la protéine CD4 du lymphocyte (ainsi qu'un co-récepteur).</p>	<p><b>(5) Traduction</b></p> <p>Après avoir été transcrits par l'ARN polymérase de la cellule, les ARN messagers viraux sont traduits en trois précurseurs protéiques. Ces précurseurs sont clivés par des protéases, pour donner les différentes protéines du virus.</p>
<p><b>(2) Pénétration</b></p> <p>Les deux membranes (du virus et du lymphocyte) fusionnent, ce qui permet la pénétration de la nucléocapside (les deux capsides + le matériel génétique, etc.) du virus dans le cytoplasme.</p>	<p><b>(6) Assemblage</b></p> <p>Les protéines virales et l'ARN viral (transcrit par ailleurs) sont associées pour reformer des virus (sans la membrane). Les protéines virales membranaires sont intégrées à la membrane du lymphocyte.</p>
<p><b>(3) Décapsidation</b></p> <p>Les deux capsides se dissocient, libérant l'ARN viral dans le cytoplasme.</p>	<p><b>(7) Bourgeoisement</b></p> <p>Le virus bourgeoine, emportant un fragment de la membrane plasmique du lymphocyte (qui contient uniquement les protéines membranaires virales).</p>
<p><b>(4) Reverse transcription et intégration</b></p> <p>Grâce à la reverse transcriptase virale, l'ARN viral est rétro transcrit en ADN double brin. Cet ADN pénètre dans le noyau, où il s'intègre</p>	<p><b>(8) Libération</b></p> <p>Les nouveaux virus sont libérés dans le milieu intérieur. Ils peuvent infecter de nouveaux lymphocytes T4. [15]</p>

au génome du lymphocyte. Il est ensuite transcrit en ARN.	
---	--

#### **4.2. Histoire naturelle**

Le VIH dès sa pénétration dans l'organisme se réplique de façon massive : 1 à 10 milliards des particules virales produites par jours, et détruit une quantité à peu près équivalente de lymphocytes TCD4+.

Quand le VIH envahit le corps humain, il se heurte aux forces considérables déployées par le système immunitaire, en particulier les globules blancs.

Les globules blancs qui forment un réseau de défense sont fabriqués dans la moelle osseuse.

Ils comprennent deux principales sortes de lymphocytes : les lymphocytes T et les lymphocytes B. Il existe également d'autres globules blancs appelés phagocytes.

Les différentes variétés de lymphocytes T occupent chacune une fonction déterminée.

Les lymphocytes T auxiliaires retardent la progression de l'infection et amplifient les réponses cytotoxiques au VIH. Leurs cibles antigéniques principales sont les protéines de capsid p24, p17, et gp120.

Ces lymphocytes T auxiliaires jouent un rôle clé dans la conduite de la guerre contre le VIH. Ils aident à identifier les envahisseurs et émettent des instructions pour la production de cellules qui attaqueront et détruiront l'ennemi.

Dans son offensive, le VIH les vise tout particulièrement en créant de nouveaux virions qui ont une spécificité différente du premier virus pénétré, et lorsque ces lymphocytes produisent des anticorps, ils seront inefficaces contre les virions et

par la suite l'organisme lui préfère se détruire, les cellules infectées contaminent eux même les autres.

Alors les lymphocytes T cytotoxiques auront pour mission de détruire les cellules contaminées. [12]

### **Les voies de transmission et les moyens de prévention**

Depuis le début de cette pandémie, trois principaux modes de transmission ont été observés : la voie sexuelle, la voie sanguine et la transmission verticale.

#### **5.1. La transmission sexuelle :**

La majorité de la transmission par le VIH soit 75 à 85% s'effectue par les rapports sexuels non protégés.

C'est le mode de contamination le plus fréquent en Afrique. Les facteurs augmentant les risques de contamination sexuelle sont les stades de primo-infection et SIDA qui sont les stades où la virémie est élevée.

Autres facteurs de risque existent: un taux de CD4 < 200/mm<sup>3</sup>, une antigénémie p24 positive, charge virale élevée non contrôlée ou multi résistance au anti-rétroviraux.

Le risque est aussi élevé en cas d'infections génitales, de rapports sexuelles pendant les règles, de violences sexuelles. [12]

#### **Prévention de la transmission sexuelle**

Globalement, il existe trois moyens possibles :

- L'abstinence sexuelle totale ;
- L'engagement d'une relation sexuelle avec pénétration après bonne connaissance mutuelle, contrôle de la sérologie VIH négative de deux partenaires avec fidélité réciproque ;
- La relation sexuelle avec pénétration en utilisant les préservatifs.

Ces trois moyens peuvent être présentés au client ou patient vu en Counseling ou au groupe vu en séance de sensibilisation. C'est à chacun de déterminer en toute connaissance de cause et en fonction de ses propres valeurs et capacités, le choix qu'il fera. [2]

## **5.2. La transmission sanguine :**

Elle est observée chez les usagers de drogues par voie intraveineuse, lors de transfusion sanguine, de transfusion d'extrait de sang à risque. Les contaminations professionnelles au cours des piqûres ou de blessures accidentelles avec du matériel contaminé ou projection de sang sur les muqueuses. Le risque est diminué par le dépistage systématique chez les donneurs. [12]

### **La prévention de la transmission par voie sanguine :**

#### **- La prévention de la transmission par la transfusion sanguine**

Une série de mesures ont été prise dans ce sens :

- Aujourd'hui au Mali tout don de sang est testé pour le VIH avant la transfusion. Les sangs séropositifs sont aussitôt détruits.
- Par ailleurs un interrogatoire est mené auprès du donneur à la recherche de conduites passées à risque de contamination VIH pour diminuer le risque de tomber sur un donneur en phase muette de séroconversion VIH. [2]

#### **- La prévention de la transmission par des aiguilles, seringues et instruments souillés :**

Afin d'éliminer ce risque, il faut :

- Ne jamais partager les seringues et aiguilles entre plusieurs personnes successives ;
- Utiliser à chaque fois une seringue et une aiguille jetables neuves ;



- Ne pas accepter un traitement d'acupuncture, un tatouage, des scarifications ou d'autres gestes si les aiguilles ne sont pas stérilisées ;
- Les instruments de toilette tranchants doivent être individuels.

Par ailleurs, il faut également :

- Nettoyer et désinfecter immédiatement toute tache de sang ou de liquide corporel ;
- Nettoyer toute plaie avec de l'eau et du savon durant quelques minutes ;
- Laver le linge souillé de sang à l'eau chaude (70°C) additionnée de détergent. Si on le lave à l'eau froide, il faut utiliser un désinfectant comme l'eau de javel. [2]

### **5.3. La transmission verticale :** (de la mère à l'enfant) .Elle peut se faire :

- In utero dans les semaines précédant l'accouchement dans 1/3 des cas et en intra-partum c'est-à-dire au moment de l'accouchement dans 2/3 des cas.
- La période de l'allaitement représente également un risque d'infection pour l'enfant estimé entre 5-20%.

Le mécanisme de transmission verticale peut se faire de plusieurs manières. Le passage trans-placentaire au cours de la grossesse dont les modalités sont imprécises peut s'effectuer par phagocytose des virions par le syncytiotrophoblaste ou par franchissement par les complexes virus IgG.

Au cours de l'accouchement la transmission par le biais de micro-transfusions materno-fœtales à la faveur de contractions utérines. L'atteinte fœtale peut ainsi se produire à cette période par propagation du virus par voie ascendante au contact direct et s'explique par la présence du VIH dans les sécrétions cervicales et vaginales.

Le risque de contamination par voie ascendante est plus marqué pour une rupture des membranes de plus de 4 heures et ceci est plus important que la rupture est prolongée.

L'atteinte par contact direct lors du passage dans les voies génitales maternelles intervient par la pénétration du virus à travers les muqueuses (digestives ou respiratoires) ou à la faveur de micro lésions cutanées. Ces deux mécanismes sont corroborés par des taux de contamination en cas d'accouchement gémellaire par voie basse plus élevés pour le premier jumeau. La contamination dans la période post-natale par le biais de l'allaitement maternel, est certaine et explique le taux élevé de transmission mère- enfant (TME) et l'ampleur de l'épidémie pédiatrique en Afrique. L'atteinte de l'enfant s'explique par la présence dans le lait maternel de virions à l'état libre ou contenus dans les lymphocytes infectés.

Le taux de contamination est influencé par :

- Les facteurs virologiques : le type de virus est un facteur majeur. En effet la transmission spontanée par le VIH1 est 10 fois plus élevée que celle par le VIH2.
- Des facteurs maternels qui sont :
  - o Le Stade clinique avancé de l'infection,
  - o Le taux de lymphocytes CD4 <200ml,
  - o Une antigénémie P24 positive,
  - o Une charge virale élevée.
- Des facteurs obstétricaux :
  - o Gestes invasifs au cours de la grossesse (cerclage du col, amniocentèse, amnioscopie) ;
  - o La prématurité ;
  - o La rupture prématurée des membranes ;
  - o La chorio amniotite et les infections cervico-vaginales ;

- L'hémorragie.

Le badigeonnage à la chlorexidine du vagin au cours du travail ne semble pas avoir un effet bénéfique sauf en cas de rupture prématurée des membranes.

### **Facteurs influençant la transmission mère enfant**

- Sans traitement, la transmission mère enfant du VIH se produit en majorité tardivement in utero ou à l'accouchement, le taux de TME étant estimé à environ 20% pour VIH1 en l'absence d'allaitement.
- Plusieurs facteurs de risque de TME ont été identifiés :
  - le niveau de l'ARN VIH1 plasmatique maternel : facteur principal, que la mère soit traitée ou non ; mais il n'y a pas de seuil au dessous duquel le risque de transmission deviendrait négligeable ;
  - le déficit immunitaire maternel (nombre de lymphocytes CD4) : meilleur critère prédictif quand le VIH est mal quantifié par périmètre crânien ;
  - facteurs obstétricaux : rupture prolongée de la poche des eaux ; accouchement prématuré et chorio- amniotite ;
  - allaitement : le risque augmente d'au moins 10 à 15% selon l'état immunologiquement maternel et la durée de l'allaitement. [12]

### **La prévention de la transmission de la mère infectée à son fœtus/nouveau-né :**

Toute femme qui croît avoir pu être infectée par le VIH/SIDA devra consulter un médecin avant de concevoir un enfant ou aussitôt que possible si la grossesse est déjà amorcée. Le conseiller devra informer la femme des risques encourus en cas de séropositivité, de la transmission du VIH à son enfant et sur les conséquences de cette contamination.

En ce qui concerne l'allaitement au sein, des risques et avantages sont pris cas par cas. [2 ; 23]

## **B. LES ANTIRETROVIRAUX (ARV)**

### **1. Définition [12]**

Les antirétroviraux constituent un ensemble de médicaments anti infectieux actifs sur les virus du syndrome de l'immunodéficience acquise (VIH1 et VIH2).

Il s'agit de médicament essentiellement virustatique parmi lesquels nous avons :

- les inhibiteurs de la transcriptase inverse : INTI : Inhibiteurs Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse et INNTI : Inhibiteurs Non Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse.
- les inhibiteurs de la protéase virale (IP)
- les anti-fusions

L'objectif du traitement est d'obtenir durablement et le plus rapidement possible une charge virale plasmatique indétectable, et par là même diminuer la mortalité et la morbidité liées au VIH

L'objectif est également de prévenir, voire de restaurer le déficit immunitaire, de limiter la toxicité du traitement et l'impact sur la qualité de vie et enfin de prévenir les phénomènes de résistance.

La fréquence des effets indésirables et l'évaluation de l'efficacité clinico-immunovirologique justifient un suivi clinique et biologique régulier.

A titre préventif l'utilisation des antirétroviraux est recommandée dans certaines situations : professionnel de santé exposé par coupure, piqûre ou projection, situation à risque de transmission sanguine ou sexuelle, nouveau-né de mère contaminée pour réduire le risque de transmission. [17]

## **2. Historique [12 ; 17]**

La Zidovudine premier ARV à avoir été mis sur le marché, est une molécule connue depuis 1964 (étudiée pour ses propriétés anticancéreuses). Son activité antiretrovirale (sur le virus du freind) fut démontrée en 1975 ;

Son activité contre le VIH a été démontrée au national cancer institutes (USA) puis son développement clinique subventionné conduit dans un temps record à une autorisation de mise sur le marché en 1987.

Molécule simple, dérivée de la thymidine, extraite de la laitance de hareng, la zidovudine a bénéficié rapidement de mode de production moins coûteux, à partir de D - xylose.

En 1987, la 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...)

## **3. Classification des ARV**

### **3. 1. Les inhibiteurs de la transcriptase inverse.**

#### **3.1.1. Les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse :**

Les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) ont constitué la première classe d' antirétroviraux mise sur le marché.

##### **3.1.1.1. Mécanisme d'action**

Les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse exercent une compétition avec les nucléosides naturels sur la transcriptase inverse et bloquent

l'élongation de l'ADN viral (terminaison de chaîne). Ils sont actifs sur le VIH1 et sur le VIH 2.

Les inhibiteurs nucléosidiques ont en commun de devoir être triphosphorylés en position 5' par des enzymes cellulaires actives. La connaissance de ces étapes de phosphorylation revêt une importance clinique. [17]

Les différentes molécules [18]

- la Zidovudine
- la Didanosine
- la Lamivudine
- la Stavudine
- l'Abacavir (zidovudine 300mg + lamivudine 150mg) en une molécule fixe.
- le Ténofovir
- le Trizivir ( zidovudine 300mg + lamivudine 150mg + abacavir 300mg) en une molécule fixe.
- la Zalcitabine

### **3.1.1.2. Structures chimiques**

**Voir annexes**

### **3.1.1.3. Monographie**

#### **a. Zidovudine : AZT**

#### **Présentation :**

- Comprimé à 300 mg.
- Solution buvable dosée 50 mg/5 ml ou 10mg/ml
- Gélule : 100mg, 250mg
- Flacon pour perfusion à 10 mg /ml ; 200mg/20ml [17]

#### **Posologie :**

Administration sans contraintes alimentaires.

Adulte et adolescent : 250 à 300mg 2 fois par jour

Enfants : 120 à 160 mg/m<sup>2</sup> x 3/j [19 ; 17]

### **Activité pharmacocinétique :**

L'AZT est rapidement résorbée par le tube digestif, le pic de concentration plasmatique étant atteint en 30 à 90 minutes.

La demi-vie plasmatique est de 1 heure ; et celle intracellulaire est de 3 heures environ.

La biodisponibilité per os est de 65 % et la liaison aux protéines plasmatiques est de 35%.

Après l'administration intraveineuse, 25% de la dose est excrétée inchangée dans l'urine et 60% sous forme de dérivé glycuconjugué qui est le métabolite plasmatique et urinaire principal. Une insuffisance hépatocellulaire nécessite un ajustement de posologie.

L'insuffisance rénale ne modifie pas le métabolisme de l'AZT, mais entraîne une accumulation de son dérivé glycuconjugué [17]

### **Effets secondaires :**

- Anémie, neutropénie, leucopénie
- Myalgies ; céphalées ; nausées.
- Acidose lactique, avec hépatomégalie, stéanose.
- Cytopathie mitochondriale chez le nouveau né dont la mère a reçu l'association AZT+3TC.
- Cardiomyopathie. [19]

### **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 dapsonne, la flucytosine.

Le probénécide peut accroître les concentrations de zidovudine en réduisant son excrétion rénale [18]

### **b. Didanosine : ddI**

C'est un didéoxynucléoside synthétisé en 1964. Son pouvoir antiretroviral est démontré en 1983, en inhibant l'effet cytopathogène du virus. [17]

#### **Présentation :**

Comprimé 25mg, 50 mg, 100mg, 150mg, 200mg.

Gélule gastroresistante 250 mg, 400mg [19 ; 17]

#### **Posologie:**

Administration à jeun 1 heure avant ou 2 heures après un repas. Pour l'adulte, en 2 prises /jour (à environ 12 heures d'intervalle) ou en une prise par jour suivant le poids corporel et la clairance de la créatinine :

#### **Adultes et adolescents :**

>60 kg : 400mg x 1/ jour

<60 kg : 250mg x 1/ jour

Enfants :

240 mg/m<sup>2</sup> x 1/j [19 ; 17]

#### **Activité pharmacocinétique :**

Après une diffusion passive dans le cytoplasme, la ddI subit une série de phosphorylations et de désaminations la transformant en didéoxy-ATP, qui est la forme active.

La biodisponibilité de la forme orale est d'environ 40%.



Le catabolisme est hépatique à 40%. La demi-vie plasmatique est d'environ 1 heure 50 minutes, mais celle intracellulaire est comprise entre 12 heures et 24 heures. [17]

### **Effets secondaires :**

Diarrhées, pancréatites, neutropénie périphérique, altération de la fonction hépatique, hyperuricémie asymptomatique, acidose lactique avec hépatomégalie, stéatose.[19]

### **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.[18]

### **c. Lamivudine : 3TC**

#### **Présentation :**

- Comprimé à 150 mg.
- Comprimé dosé à 300mg.
- Solution buvable 10mg/ml, flacon de 240ml [17].

#### **Posologie**

Adulte et adolescent: 150 mg 2 fois /jour ou 300 mg /jour en une prise unique.

Enfant de 3 à 12 mois : 4 mg / kg (jusqu'à 150mg x2), 2 fois par jour.

Attention : le jour du passage de 2 prises / j (150 mg x 2) à une prise/j (300mg), si le moment choisi de la prise unique est le soir il faudra prendre 150 mg le matin et 300 mg le soir (puis 300 mg chaque soir les jours suivants). [19 ; 17]

### **Propriétés pharmacocinétiques**

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

Elle est peu influencée par les prises alimentaires.

Son élimination se fait sous forme inchangée par voie rénale.

Sa demi-vie intercellulaire est de 12 heures.[18]

### **Effets secondaires**

Généralement bien tolérée.

Acidose lactique, avec hépatomégalie, sténose.

Réactivation d'une hépatite B chronique à l'arrêt de la lamivudine – éviter les interruptions, si interruption : surveillance régulière.

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

Cas de pancréatite [19 ; 17].

### **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 triméthoprim, un constituant de cotrimoxazole, provoque une augmentation de 40% des doses thérapeutiques de la lamivudine.[18]

### **d. Stavudine : D4T**

#### **Présentation**

Gélule à 15mg, 20mg, 30mg et 40mg

Poudre pour solution buvable à 1 mg /ml ,200 ml [17].

#### **Posologie**

Une prise toute les 12 heures sans contraintes alimentaires

### **Adulte et adolescents :**

>60kg : 40mgx2/j

<60kg : 30mg x 2/.

Adapter la posologie selon la clairance de la créatinine chez l'insuffisant rénale.

### **Enfants :**

1mg/kgx2/j (<30kg).[19 ; 17]

### **Pharmacocinétique :**

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

La D4T est éliminée à 40% sous forme inchangée dans les urines. [18]

### **Effets secondaires :**

Neutropénies, élévation anormale des transaminases. [16]

### **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 entraîne une majoration des effets secondaires.[18]

### **e. Abacavir : ABC**

#### **Présentation**

Formes galéniques : capsule à 300mg, solution buvable à 20 mg /ml.[17]

### **Posologie :**

Adulte : 600mg /j, soit un 1 cp à 300 mg matin et soir.

Adolescent de plus de 12 ans : 16mg / kg /j en 2 prises.[19]

### **Effets secondaires :**

Réactions allergiques associant non systématiquement, éruption cutanée (70%) +fièvre (80%) +vomissement + diarrhées (50%) + malaises (40%), arthralgies myalgies, manifestations respiratoires (dyspnée, toux). L'association éruption cutanée + fièvre est fréquente (97%).

Troubles digestifs [19 ; 17].

### **Pharmacocinétique**

L'absorption est de 83%.La demi-vie intracellulaire est de 21 heures.

L'élimination est urinaire à 83% [19].

### **f. Inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse.**

#### **Ténofovir : TDF**

Inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse, nucléotidique car il subi une double phosphorylation avant d'être actif sur le virus tandisque les autres inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse subissent une tri phosphorylation [18].

#### **Présentation**

Comprimés à 300mg [17]

**Posologie :** 300mg à prendre au milieu des repas [17].

#### **Propriétés pharmacocinétiques**

La biodisponibilité orale est d'environ 25% à jeun. La demi-vie intracellulaire est de 40 à 50 heures, autorisant une seule prise par jour. Il est éliminé sous forme inchangée (70-80%) par le rein [19].

#### **Effets secondaires :**

Bien toléré, rarement une augmentation des enzymes du foie et possible leucopenie. [19]

### **Interaction médicamenteuse**

Interaction avec risque de diminution d'activité avec l'Atazanavir et la Lamivudine. [19]

### **Combinaisons fixes dans la classe des INTI :**

#### **g. Zidovudine 300 mg / Lamivudine 150mg : AZT / 3TC**

##### **Présentation :**

Comprimé pelliculé à : 300mg de Zidovudine + 150mg de Lamivudine [19].

##### **Posologie (adulte) :**

Un comprimé deux fois par jour au cours ou en dehors des repas [19].

##### **Pharmacocinétique :**

Les caractéristiques pharmacocinétiques sont celles de l'AZT et de la 3TC [19]

### **Effets secondaires**

Les effets secondaires sont ceux de l'AZT et de la 3TC [19]

### **Interactions médicamenteuses**

Les interactions médicamenteuses sont celles de l'AZT et de la 3TC [19]

#### **e. Zidovudine + Lamivudine + Abacavir**

##### **Présentation :**

Comprimé pelliculé à : 300 mg de zidovudine + 150mg de lamivudine + 300mg d' abacavir.

##### **Posologie :**

Un comprimé deux fois par jour au cours ou en dehors des repas.

##### **Pharmacocinétique :**

Les caractéristiques pharmacocinétiques sont celles de l'AZT de la 3TC et ABC [19]

### **Effets secondaires**

Les effets secondaires sont ceux de l'AZT de la 3TC et ABC [19]

### **Interactions médicamenteuses**

Les interactions médicamenteuses sont celles de l'AZT de la 3TC et ABC [19]

## **3.1.2. Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse INNTI**

### **3.1.2.1 Mécanisme d'action [17]**

Ils agissent sur le site allostérique de la transcriptase inverse ; ils modifient la configuration du site actif et le rendent inapte à remplir sa fonction de polymérase, ce qui arrête la formation de l'ADN pro viral.

Contrairement aux INTI, ils ne subissent pas la tri-phosphorylation. Ils sont directement actifs au site d'action.

Ces molécules sont actives uniquement sur la transcriptase inverse du VIH1.

### **Les différentes molécules**

- Efavirenz
- Névirapine
- Delavirdine (n'est plus utilisée à cause de ses effets secondaires).

### **3.1.2.2. Structures chimiques**

Voir annexes

### **3.1.2.3. Monographie**

#### **a. Efavirenz : EFV**

#### **Présentation :**

Gélules à 50mg ; 100mg et 200mg

Comprimé enrobé à 600 mg [17]

#### **Posologie :**

Chez l'adulte 600mg en une prise au coucher. [17]

Chez l'enfant de :

13 – 15 kg, 200 mg / j

15 – 20 kg, 250 mg / j

20 – 25 kg, 300 mg / j

25 – 32.5 kg, 350 mg / j

32.5 – 40 kg, 400 mg / j

> 40 kg, 400 mg / j [8].

### **Pharmacocinétique**

L' éfavirenz 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. [18]

### **Effets secondaires**

Eruption cutanée (15/20%) bénigne à modérée cédant généralement avec la poursuite du traitement syndrome de Stevens Johnson possible (0,14%).

Troubles neurologiques : vertiges, insomnie, trouble de l'attention, somnolence, troubles de la concentration.

Troubles psychologiques assez fréquents : modification des rêves, épisodes psychotiques, dépression aiguë, idées suicidaires (rare).

Troubles digestifs : nausée, diarrhée, douleur abdominale

Troubles biologiques : augmentation du cholestérol, des triglycérides et des transaminases chez les patients ayant des antécédents d'hépatite C ou B.[19 ; 17]

## **Interactions médicamenteuses**

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

La Rifampicine, inducteur du CYP 3 A, fait baisser de 26% l'aire sous la courbe de l'Efavirenz : c'est pourquoi il faut augmenter la dose à 800mg au lieu de 600mg. [18]

### **b. Névirapine : NVP**

#### **Présentation :**

Comprimé à 200mg

Solution buvable 10mg/ml. [17]

#### **Posologie :**

1 comprimé à 200mg /j pendant 14 jours (phase initiale) puis 400 mg /j soit, 1 comprimé à 200mg matin et soir, prises espacées de 12 heures [17]

#### **Pharmacocinétique :**

La Névirapine a une bonne pénétration dans le système nerveux.

L'absorption digestive est bonne (80%). [18]

La demi-vie plasmatique est de 25-30 heures.

L'élimination est à 80% urinaire, 10% fécale [19].

#### **Effets secondaires :**

Éruptions cutanées de types rash.

Troubles digestifs : nausées ; vomissements ; diarrhées ; douleurs abdominales.

Troubles généraux : fièvre, céphalée et somnolence.

Troubles biologiques : anomalies des paramètres fonctionnels hépatiques, dans les 6 premiers mois. [17]

#### **Interactions médicamenteuses :**



La névirapine a un effet inducteur sur la CYP3A d'où une diminution de l'efficacité des molécules métabolisées par cette voie. la concentration plasmatique de la Névirapine est diminuée par l'administration de Rifampicine, de Rifabutine, leur utilisation concomitante n'est pas recommandée. [18]

### **3.2. Les inhibiteurs de la protéase : IP**

#### **Les différentes molécules. [18]**

- Indinavir
- Nelfinavir
- Ritonavir
- Saquinavir
- Amprénavir
- Lopinavir
- Atazanavir
- Association lopinavir+ ritonavir
- Fosamprenavir

#### **3.2.1. Mécanisme d'action**

Les IP sont le produit d'une modélisation rationnelle fondée sur la connaissance de la structure tridimensionnelle de la protéase du VIH et de ses sites de clivage. Contrairement aux INTI, ils ne subissent pas l'auto-

à tri phosphorylation. Ils sont directement actifs au site d'action.

Il s'agit de molécules peptidomimétiques se fixant au site de liaison du substrat à l'enzyme, ce qui empêche le clivage des précurseurs protéiques p55-Gag et P160-Gag- Pol ; il en résulte la libération des particules virales défectueuses et non infectieuses. [17]

#### **3.2.2. Structures chimiques**

## **Voir annexes**

### **3.2.3. Monographie**

#### **a. Indinavir : IDV :**

##### **Présentation :**

Gélules à 200mg, 400 mg [17]

##### **Posologie :**

2 gélules à 400mg 3 fois/j chez l'adulte. [17]

##### **Effets secondaires :**

- Lithiase urinaire
- Insuffisance rénale
- Sécheresse et réactions cutanées
- Altération du goût, troubles digestifs
- Hématomes chez les hémophiles
- Intolérance au glucose, diabète, lipodystrophie
- Elévation des triglycérides, cholestérol, bilirubine [19].

##### **Interactions médicamenteuses :**

Les principales interactions qui limitent l'emploi en clinique de l'indinavir concernent les substrats du CYP3A4 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 car diminue la concentration de l'indinavir. [18]

##### **Propriétés pharmacocinétiques :**

L'indinavir est approximativement lié à 60% aux protéines.

La demi- vie d'élimination est autour de 1 heure et elle n'est pas dose dépendante avec une dose de 400mg, la dose d'indinavir éliminée dans les urines est de 11% et l'excrétion urinaire totale comprenant la molécule et ses métabolites avoisine les 20% et rend compte de la toxicité rénale du produit et du risque non négligeable de lithiase rénale. [8]

## **b. Ritonavir : RTV**

### **Présentation :**

Capsules molles à 100mg, solution buvable à 80 mg /ml. [17]

### **Posologie :**

- 6 gélules à 100 mg 2 fois /j. [17]

**Effets secondaires :** troubles digestives, élévation de la glycémie. [17]

### **Interactions médicamenteuses**

La rifampicine et la rifabutine diminuent les concentrations plasmatiques de ritonavir [8].

### **Propriétés pharmacocinétiques**

Le ritonavir est lié aux protéines plasmatiques pour 98-99% et sa demi- vie plasmatique est évaluée entre 3 et 5 heures. [8]

## **c. Nelfinavir : NFV**

### **Présentation :**

Comprimé à 250 mg [17]

### **Posologie :**

- chez l'adulte de poids  $>$  ou  $=$  60kg la posologie est de 750mg x 3 j
- chez l'enfant de 2 à 13 ans 25-30 mg / kg x 3 / j
- chez l'enfant de plus de 13 ans, 750 mg x 3 / j [8].

### **Propriétés pharmacocinétiques :**

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. [18]

### **Effets secondaires :**

Troubles digestifs, élévation de la glycémie. [19]

### **Interactions médicamenteuses :**

La Rifamicine 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. [18]

### **Associations de molécules :**

#### **d. Lopinavir/Ritonavir :**

##### **Présentation :**

Capsules moles contenant 133.3 mg de LPV + 33.3 mg de RTV, peuvent être conservées six semaines à une température ambiante inférieure à 25 °C.

La solution buvable contenant 42 % d'alcool + 80 mg / ml de LPV +20 mg / ml de RTV [19].

**Posologie :** 3 capsules (ou 5ml de solution buvable) x 2 j au cours d'un repas (Donc 1 heure après ou 2 heures avant la didanosine sous toutes ses formes).

En association à la névirapine ou à l'efavirenz, passer à 4 capsules x 2 / j de LPV/RTV et doser le lopinavir.

##### **Propriétés pharmacocinétiques :**

Les caractéristiques pharmacocinétiques sont celles de LPV et de RTV [18]

##### **Effets secondaires :**

Diarrhées, vomissements, douleurs abdominales, éruption cutanée, prurit, asthénie, céphalées, somnolences, hypercholestérolémies, hypertriglicéridimies avec de pancréatite, glycémie [19].

##### **Interactions médicamenteuses :**

Les interactions médicamenteuses sont celles du LPV et du RTV [18].

### **3.3. Inhibiteur de la fusion**

#### **L'Enfuvirtide :**

### **Mécanisme d'action :**

Il bloque une nouvelle étape du cycle viral en empêchant la pénétration du virus dans la cellule [19].

### **Présentation :**

Poudre pour injection : Flacon à reconstituer avec de l'eau, permettant d'obtenir 90 mg/ml.

- avant reconstitution pas de précaution spéciale
- après reconstitution à conserver entre + 2°C et + 8 °C (au réfrigérateur) et à utiliser dans les 24 heures [19].

### **Posologie (adulte) :**

Par voie sous cutanée : 90mg (1ml) deux fois par jour, dans la partie haute du bras, la face antérieure de la cuisse ou de l'abdomen. [19]

### **Propriétés pharmacocinétiques :**

La biodisponibilité est de 70-100%.

La liaison aux protéines plasmatiques est de 97-99%.

La liaison aux cellules circulantes est de 49-82 % [19].

### **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. [18].

### **Interactions médicamenteuses :**

Aucune interaction avec risque de baisse d'activité n'a été décrite [19].

## **C. Les traitements par les ARV**

### **1- Objectifs :**

Les objectifs du traitement anti rétroviral sont :

- Au plan clinique : prolongation et meilleure qualité de la vie.

- Au plan virologique : réduction de la charge virale au stade de l'indéfectabilité aussi longtemps que possible.
- Au plan immunologique : reconstitution tant qualitative que quantitative du système immunitaire.
- Au plan thérapeutique : atteinte virologique avec peu d'effets secondaires corollaire d'une meilleure adhérence au traitement.
- Au plan épidémiologique : réduire la transmission du VIH ; prévenir la transmission mère enfant du VIH ; assurer un soutien psychologique. [11]

## **2. Intérêt :**

L'intérêt du traitement antirétroviral est de rendre la charge virale indétectable et au mieux de restaurer l'immunité, permettant d'augmenter la durée et d'améliorer la qualité de vie des patients. [10]

## **3. Protocoles thérapeutiques antirétroviraux chez l'adulte et l'adolescent :**

### **Indications du traitement [10] :**

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

### **Si la numération des lymphocytes CD4 est disponible :**

- Stade IV OMS, quelque soit le taux de lymphocytes CD4
- Stade III OMS avec un taux de lymphocytes CD4 < 350/mm<sup>3</sup>
- Stade II OMS ou stade I avec un taux de lymphocytes CD4 sanguins < 200/mm<sup>3</sup>

Pour les patients asymptomatiques ou peu symptomatiques ayant un taux de lymphocytes CD4 entre 200 et 350/mm<sup>3</sup>, 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/mm<sup>3</sup>, le traitement n'est pas recommandé et l'on surveillera les lymphocytes CD4 tous les 6 mois.

### **Si la numération des lymphocytes CD4 n'est pas disponible :**

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

- Stade IV et III de l'OMS quelque soit le taux des lymphocytes totaux
- Stade II OMS avec un taux de lymphocytes < 1200/mm<sup>3</sup>

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

## **4. Schémas thérapeutiques [10] :**

### **Schéma de première ligne pour le VIH1 :**

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 suivants 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.

## Schéma de deuxième 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.

## Protocole :

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

Abacavir (ABC) + Didanosine (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) + Tenofovir (TDF) +Indinavir/ritonavir (IDV /r)
- Abacavir (ABC) + Tenofovir (TDF) + Lopinavir/Ritonavir (Lpv/r)

L'association DDI + Ténofovir(TDF) 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 (ABC) + Didanosine (DDI) ou Tenofovir (TDF)  
+Lopinavir/Ritonavir(Lpv/r)

## 5. Prophylaxie anti rétrovirale de la transmission du VIH de la mère à l'enfant :

### 5.1. Objectif :

La prophylaxie médicamenteuse a pour objectif de diminuer le risque de transmission du VIH de la mère infectée à son enfant pendant la grossesse, l'accouchement et en post partum.



Elle doit s'intégrer dans un programme global proposant :

- la prévention primaire de l'infection à VIH chez toutes les femmes ;
- la prise en charge médicale et psychosociale des mères infectées et de leurs enfants. [10]

## **5.2. Protocoles chez la mère :**

La conduite à tenir devra tenir compte de plusieurs facteurs :

- L'état clinique et immunologique de la mère
- Le moment auquel elle se présente à la structure de santé par rapport à la date prévue pour l'accouchement
- Les capacités de la structure en matière de traitement Antirétroviral (accréditation, accessibilité de la structure de référence). [10]

### **5.2.1. Femme ayant débuté sa grossesse sous traitement ARV :**

Si le traitement anti rétroviral est efficace (critère clinique, immunologique et si possible virologique) et bien toléré, il sera poursuivi. Dans le cas où le traitement antiretroviral comprend de l'efavirenz (tératogène) et si la grossesse est dépistée précocement durant le premier trimestre, cette molécule sera remplacée par la névirapine ou un inhibiteur de la protéase. [10]

### **5.2.2. Femme débutant sa grossesse en l'absence de traitement ARV :**

- Si l'évolution de l'infection à VIH chez la mère nécessite la mise en place d'un traitement antiretroviral pour elle-même (stade III ou IV de l'OMS,  $CD4 < 350/mm^3$ ), la prise en charge sera celle du traitement de l'adulte ou de l'adolescent. Ce traitement sera débuté rapidement, avec une surveillance particulière de la grossesse.
- Si la femme est asymptomatique (stade I) ou peu symptomatique (stade II), avec des  $CD4 > 350/mm^3$ , on proposera au mieux une trithérapie à visée prophylactique qui sera débutée au début du troisième trimestre de

grossesse, donnée pendant l'accouchement et poursuivie jusqu'à la fin de l'allaitement si allaitement maternel exclusif.

Dans le cas où la trithérapie n'est pas réalisable (structure non accréditée pour la prise en charge antiretrovirale, centre de traitement ARV éloigné, femme n'acceptant pas la référence), on proposera le protocole suivant :

- **AZT** en commençant au mieux **dès la 28<sup>ème</sup> semaine** de la grossesse ou à défaut dès que la femme se présente

**ET**

- **AZT pendant l'accouchement** (dose de charge 300 mg puis 300 mg toutes les 3 heures jusqu'à clampage du cordon) associée à la **Névirapine** à dose unique en début de travail

**ET**

- **AZT+3TC pendant 7 jours après l'accouchement**, si disponible pour minimiser les risques de résistance à la névirapine.

### **5.2.3. Femme enceinte non suivie et non traitée et dont le diagnostic de l'infection a été retardé :**

Deux situations :

- Après le 8<sup>ème</sup> mois et le début de travail, on proposera une trithérapie ou bithérapie prophylactique selon les modalités ci-dessus.
- Si la femme se présente très tardivement (début de travail), on proposera :
  - o **AZT 300mg** : dose de charge 300mg puis 300mg toutes les 3 heures jusqu'au clampage du cordon) associée à 1 comprimé de 200mg de **Névirapine** en début de travail }

**OU**

- o **AZT+3TC pendant le travail et poursuivi pendant 7 jours** après l'accouchement + 1 comprimé de **NVP**.

### **5.2.4. Cas particulier du VIH2 :**

La transmission du VIH2 de la mère à l'enfant est rare et la névirapine n'est pas efficace contre le VIH2. On pourra proposer les options suivantes selon les circonstances :

- **Trithérapie** avec inhibition de protéase chez la femme qui présente une indication de traitement pour elle-même

**OU**

- **Monothérapie par AZT débutée dès la 28<sup>ème</sup> semaine** chez la femme qui n'a pas d'indication de traitement antirétroviral et qui se présente suffisamment tôt

## **D. Observance au traitement**

### **1. Définition :**

L'observance thérapeutique désigne les capacités d'une personne à prendre un traitement selon une prescription donnée.

L'observance est un processus dynamique, variable au cours du temps, pour lequel on ne dispose pas de marqueurs prédictifs ni d'instrument de mesure certain et qui nécessite donc une réévaluation et la possibilité d'un soutien tout au long du traitement. [17]

### **2. Les facteurs :**

- **Les facteurs associés à une mauvaise observance**

Il existe plusieurs facteurs associés à une mauvaise observance :

- o Effets indésirables des médicaments ;
- o Toxicités ;
- o L'oubli ;
- o Manque d'information sur les conduites à tenir en cas de vomissements par exemple ;
- o Manque de couverture sociale ;
- o Relation avec son médecin et les soignants ;

- Absence d'une prise en charge psychosociale ;
- Absence d'une dimension socio- éducative ;
- Toute forme de discrimination, de jugement et de marginalisation vis-à-vis des personnes concernées ;
- Le non respect de choix et de la dignité de la personne ;
- Entourage non compréhensif.

Prendre un traitement c'est toute une histoire qui se déroule dans le temps, il faut savoir gérer les différentes situations que les patients peuvent rencontrer durant leur vie quotidienne. [17]

### **3. Les mesures :**

Il n'existe pas d'instrument de mesure universelle de l'observance.

Plusieurs méthodes ont été décrites dans la littérature médicale avec leurs avantages et leurs inconvénients :

#### **❖ Méthode dites subjectives :**

- Evaluation par le prescripteur : rarement utilisée dans les études, cette méthode est peu fiable car dépendante des représentations des médecins et de leur relation avec leur patient.
- Auto questionnaires (évaluation par le patient) : il s'agit de la méthode la plus simple, et la plus utilisée dans le champ de la recherche. Elle se fonde sur la déclaration du malade.

#### **❖ Méthodes objectives :**

- Compte des comprimés
- Piluliers électroniques

#### **❖ Marqueurs biologiques. [14]**

### **III. METHODOLOGIE**

#### **1. Ville d'étude : [20]**

Bamako capitale de la république du Mali avec une population de trois millions d'habitants en [2007](#), Elle s'étend d'ouest en est sur 22 km et du nord au sud sur 12 km, pour une superficie de 267 km<sup>2</sup>. Comporte six communes, trois Hôpitaux nationaux, un centre d'odontostomatologie et plusieurs établissements spécialisés dans la recherche en santé.

Chaque commune est dotée d'un centre de santé de référence correspondant au 2<sup>ème</sup> niveau de la pyramide sanitaire au Mali.

Notre étude a été réalisée dans le centre de la commune V à l' USAC.

#### **2. Lieu de l'étude :**

L'étude s'est déroulée dans le centre de santé de référence de la commune V au sein de l'USAC

#### **Présentation du centre de santé de référence de la commune V**

##### **2.1. Situation géographique :**

Le centre de santé de référence de la commune V a été créé en 1993. Il est situé sur la rive droite du fleuve Niger. Elle est limitée au Nord-ouest par le fleuve à l'est par la commune VI et au sud-ouest par le quartier Kalanban-Koro (cercle de Kati). La commune V couvre une superficie de 41 km<sup>2</sup> pour 252797 habitants. L'infrastructure de cette commune comporte en plus du centre de santé de référence neufs centres de santé communautaires (CSCOM) opérationnels.

##### **2.2. Organisation du centre :**

Actuellement le CSREF-CV compte plusieurs Unités à savoir :

- Unité gynéco obstétrique
- Unité bloc opératoire
- Unité médecine interne
- Unité dentisterie

- Unité ophtalmologie
- Unité dermatologie
- Unité imagerie
- Unité pédiatrie
- Unité maternité
- Unité suites de couche
- Unité PEV
- Unité néonatalogie
- Unité PF
- Unité recherche et formation
- Unité laboratoire d'analyse
- Unité soins et injections
- Unité de soins d'accompagnement et de conseils : USAC
- La morgue
- L'administration
- Et de l' USAC

USAC : unité de soins d'accompagnement et de conseils pour les personnes vivant avec le VIH a été inaugurée le 25 juillet 2006.

Cette unité est le fruit d'un partenariat entre ARCAD/SIDA et la direction régionale de la santé de Bamako grâce a un appui financé du fond mondial.

Cette unité est animée par un personnel constitué de :

- un médecin qui est le coordinateur,
- un pharmacien,
- deux infirmiers,
- une secrétaire
- un technicien de surface
- Un chauffeur

L'USAC CV est constituée de deux salles de consultation, d'un secrétariat, d'une salle prélèvement, d'une salle de conseil et d'une pharmacie. Il existe deux hangars un qui abrite les groupes de parole et l'activité culinaire ; et l'autre qui fait office de salle d'attente.

C'est dans cette unité que notre étude a été réalisée.

### **3. Type et durée de l'étude :**

C'est une étude prospective longitudinale qui s'est déroulée du 02 Mai au 31 Octobre 2007 soit une durée de six mois.

### **4. Critères d'inclusion :**

- Toute patiente enceinte VIH+ sous traitement ARV suivi à l' USAC CV pendant la période de notre étude.

### **5. Critères de non inclusion :**

- Toute patiente enceinte VIH+ sans traitement ARV suivi à l'USAC CV.

### **6. Déroulement de l'étude :**

La grande partie de nos femmes vient de la maternité où elles étaient en CPN. Après un Counseling la sage femme leur propose le test du VIH, les femmes séropositives sont donc référées chez nous à l'USAC. Après un test de confirmation, on fait les analyses pour voir si elle a besoin de traitement ou non. Si c'est le cas après un club d'éducation thérapeutique on la met sous traitement. Après prescription les femmes étaient reçues dans le bureau du pharmacien pour la dispensation.

Pour les nouveaux cas après une brève entrevue avec la patiente à propos de la maladie, le pharmacien dispensateur informait sur la façon correcte d'administrer les médicaments prescrits et ces effets indésirables possibles pouvant survenir surtout au premier mois du traitement.

Les médicaments étaient délivrés à la patiente tout en l'informant de son prochain rendez-vous.

Toutes ces activités étaient faites dans un cadre de confidentialité.

Nous avons utilisé les paramètres pour évaluer l'observance de nos patientes c'est : le respect des heures de prise, le respect de la posologie, le respect des rendez vous et le comptage des comprimés.

### **7. Collecte des données :**

Alors qu'il n'existe pas de méthode de référence pour une évaluation quantitative de l'observance, le choix en Afrique est relativement limité, en raison du plateau technique disponible (les dosages plasmatiques d'ARV ou l'usage des piluliers électroniques ne sont pas envisageables localement).

Notre collecte de données sur l'observance s'est basée principalement sur les informations recueillies dans la salle de dispensation.

Nous avons conduit des entretiens individuels lors de la délivrance des médicaments, sur la base d'un questionnaire, il y a également le décompte des comprimés restants et la vérification des dates de rendez-vous en présence du patient. Une exploitation rationnelle a été faite à partir des dossiers des patientes, du logiciel de suivi et des différents supports de gestion utilisés.

### **8. Traitement des données :**

Les données ont été saisies et analysées sur le logiciel Epi info version 6.04dfr.

Le document de thèse a été saisi sur le logiciel world.



#### IV. RESULTATS

Durant la période de mai à octobre 2007, l'USAC a suivi 419 patients sous traitement ARV dont 89 femmes enceintes séropositives, soit 21.24 %, constituant notre population d'étude. Nous avons obtenu les résultats suivants :

**Tableau I :** Répartition des patientes selon l'âge.

Age	Effectif	Pourcentage
15 - 24	36	40.44%
25 - 34	40	44.94%
34 -36	13	14.60%
<b>Total</b>	<b>89</b>	<b>100%</b>

Les patientes de la tranche d'âge 25-34 ans étaient les plus nombreuses soit 44.94% de l'échantillon.

Les âges extrêmes étaient 15 ans et 36 ans, l'âge médian était 25ans.

**Tableau II :** Répartition des patientes selon l'activité menée

Activité Menée	Effectif	Pourcentage
Ménagère	54	60.67%
Commerçante	17	19.10%
Fonctionnaire	8	8.98%
Etudiante	5	5.61%
Autres	5	5.61%
<b>Total</b>	<b>89</b>	<b>100%</b>

Les ménagères étaient les plus représentées soit 60.67%.

**Autres :** coiffeuse (3), Teinturière (1), Aide ménagère (1)

**Tableau III : Répartition des patientes selon la situation matrimoniale**

<b>Situation matrimoniale</b>	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage</b>
Mariée	72	80.89%
Divorcée	6	6.74%
Célibataire	5	5.61%
Veuve	6	6.74%
<b>Total</b>	<b>89</b>	<b>100.0%</b>

Il ressort de ce tableau que la majorité de nos patientes étaient mariée soit 80.89%.

**Tableau IV : Répartition des patientes selon le niveau d'instruction**

<b>Niveau d'instruction</b>	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage</b>
Niveau primaire	28	31.46%
Niveau secondaire	19	21.34%
Niveau supérieur	3	3.37%
Non scolarisée	30	33.70%
Medersa	9	10.11%
<b>Total</b>	<b>89</b>	<b>100.0%</b>

Les patientes ayant un niveau supérieur été les moins représentées avec 3.37% contre 33.70% pour les non scolarisées.

**Tableau V : Répartition des patientes selon la résidence**

<b>Résidence</b>	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage</b>
Commune III	5	5.61%
Commune IV	2	2.24%
Commune V	41	46.06%
Commune VI	41	46.06%
<b>Total</b>	<b>89</b>	<b>100.0%</b>

Les patientes de la communes V et VI étaient les plus représentées soit respectivement 46.06% et 46.06%

**Tableau VI : Répartition des patientes sur la connaissance du Sida au moment de leur dépistage**

<b>Connaissance du sida</b>	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage</b>
Nombre de patientes connaissant le sida	74	83.14%
Nombre de patientes ne connaissant pas le sida	15	16.85%
<b>Total</b>	<b>89</b>	<b>100.0%</b>

Il ressort de ce tableau que la majorité de nos patientes, avaient une connaissance sur le SIDA soit 83.14%

**Tableau VII:** Répartition des patientes selon le lieu de dépistage

Lieu de dépistage	Effectif	Pourcentage
Maternité CV	72	80.89%
Usac CV	13	14.60%
CESAC BKO	3	3.37%
CSRef CVI	1	1.12%
<b>Total</b>	<b>89</b>	<b>100.0%</b>

Sur l'ensemble de nos patientes 85 ont fait leur dépistage au niveau du CSRef CV soit 95.49%.

**Tableau VIII:** Répartition des patientes selon le partage de la confidentialité avec leur famille.

Information d'autres personnes Pourcentage	Effectif	
Nombre de patiente ayant informé D'autres personnes	60	67.41%
Nombre de patiente n'ayant pas informé D'autres personnes	29	32.58%
<b>Total</b>	<b>89</b>	<b>100.0%</b>

Les patientes qui ont informé d'autres personnes de leurs statut représentaient 67.41% de l'échantillon.

**Tableau IX:** Répartition des patientes ayant partagé leur statut selon l'information du partenaire sexuel.

<b>Information du partenaire</b>	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage</b>
Nombre de patiente ayant informé Leur partenaire	19	31.66%
Nombre de patiente n'ayant pas informé Leur partenaire	41	68.33%
<b>Total</b>	<b>60</b>	<b>100.0%</b>

Les patientes qui ont informées leurs partenaires sexuel de leurs statut représentaient 31.66%.

**Tableau X:** Répartition des patientes selon le début du traitement

<b>Début du traitement</b>	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage</b>
Avant la grossesse	13	14.60%
Au 1 <sup>er</sup> trimestre	19	21.34%
Au 2eme trimestre	38	42.69%
Au 3eme trimestre	19	21.34%
<b>Total</b>	<b>89</b>	<b>100.0%</b>

Les patientes qui avaient commencé le traitement au deuxième trimestre étaient les plus représentées soit 42.69%.

**Tableau XI:** Répartition des patientes selon le type du traitement.

<b>Type du traitement</b>	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage</b>
ARV pour elle-même	46	51.68%
ARV Préventif	43	48.31%
<b>Total</b>	<b>89</b>	<b>100%</b>

Le traitement ARV à but préventif de la transmission mère enfant était de 48.31%.

**Tableau XII:** Répartition des patientes selon le respect des rendez-vous

Respect des rendez-vous	Effectif	Pourcentage
Rendez-vous respecté	81	91.01%
Rendez-vous non respecté	8	8.98%
<b>Total</b>	<b>89</b>	<b>100.0%</b>

Les patientes qui respectaient les rendez-vous étaient majoritaires soit 91.01%

**Tableau XIII:** Répartition des patientes selon le respect de la posologie sur les 30 derniers jours

Respect de la posologie	Effectif	Pourcentage
Nombre de patiente ayant Respecté la posologie	68	76.40 %
Nombre de patiente n'ayant pas Respecté la posologie	21	23.59 %
<b>Total</b>	<b>89</b>	<b>100.0%</b>

La posologie étaient respectaient par 76.40% de nos patientes sur les 30 derniers jours.

**Tableau XIV:** Répartition des patientes n'ayant pas respecté leur posologie les 30 derniers jours en fonction des motifs évoqués.

Motifs évoqués	Effectif	Pourcentage
Oubli	16	76.19 %
Voyage	2	9.52 %
Maladie	3	14.28 %
<b>Total</b>	<b>21</b>	<b>100 %</b>

Parmi les motifs évoqués par les patientes n'ayant pas respecté leur posologie les 30 derniers jours l'oubli était le plus fréquent avec 76.19%

**Tableau XV** : Répartition des patientes selon le respect des heures de prise sur les 30 derniers jours

<b>Respect des heures de prise</b>	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage</b>
Nombre de patiente respectant Les heures de prise	66	74.15%
Nombre de patiente ne respectant Pas les heures de prise	23	25.84%
<b>Total</b>	<b>89</b>	<b>100.0%</b>

Il ressort de ce tableau que 74.15% de nos patientes respectaient les heures de prise donc étaient observantes.

**Tableau XVI** : Répartition des patientes inobservantes selon le motif évoqué

<b>Motifs évoqués</b>	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage</b>
Oubli	18	78.26%
Voyage	2	8.69%
Maladie	3	13.04%
Total	23	100.0%

L'oubli était le motif d'inobservance le plus fréquent soit 78.26% des femmes inobservantes.

**Tableau XVII** : Répartition des patientes selon les combinaisons thérapeutiques prescrites.

<b>Combinaisons thérapeutiques</b>	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage</b>
3TC/D4T/NVP	63	70.78%
3TC/AZT+IDV/R	7	7.86%
3TC/AZT+NVP	5	5.61%
3TC+D4T+IDV/R	14	15.73%
<b>Total</b>	<b>89</b>	<b>100.0%</b>

Les patientes traitées par la combinaison 3TC/D4T/NVP étaient les plus nombreuses soit 70.78% de l'échantillon.

**Tableau XVIII** : Répartition des patientes selon les effets secondaires manifestés au cours du traitement

Effets secondaires manifestés	Effectif	Pourcentage
Nombre de patientes ayant manifestées des effets secondaires	11	12.35%
Nombre de patientes n'ayant pas manifestées des effets secondaires	78	87.64%
<b>Total</b>	<b>89</b>	<b>100%</b>

Les effets secondaires ont été observés chez 12.35% des patientes.

**Tableau XIX** : Répartition des patientes selon les types d'effets secondaires

Types d'effets secondaires	Effectif	Pourcentage
Ballonnement	1	9.09%
Urticaires	4	36.36%
Prurit	2	18.18%
Vertiges	1	9.09%
Vomissements	3	27.27%
<b>Total</b>	<b>11</b>	<b>100%</b>

Les urticaires étaient les plus fréquents avec 36.36% suivi des vomissements soit 27.27%.

**Tableau XX** : Répartition des patientes selon les schémas en cause d'effets secondaires.

Schémas en cause	Effectif	Pourcentage
3TC/D4T/NVP	9	81.81%
3TC+D4T+IDV/R	1	9.09%
3TC/AZT+IDV/R	1	9.09%
<b>Total</b>	<b>11</b>	<b>100%</b>



Le schéma 3TC/D4T/NVP a été le plus représenté avec 81.81%.

**Tableau XXI :** Répartition des patientes selon la nature du soutien familial.

<b>Nature du soutien familial</b>	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage</b>
Financier	6	6.74%
Psychologique	34	38.20%
Sans Soutien	49	55.05%
<b>Total</b>	<b>89</b>	<b>100.0%</b>

Il ressort de ce tableau que la majorité de nos patientes était sans soutien soit 55.05% et 38.20% avaient un soutien psychosocial.

**Tableau XXII :** Répartition des patientes selon la voie d'accouchement

<b>Voie d'accouchement</b>	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage</b>
Basse	43	93.47%
Césarienne	3	6.52%
<b>Total</b>	<b>46*</b>	<b>100.0%</b>

\* 46 c'est le nombre de femme ayant accouché au moment de la rédaction

Les patientes ayant accouché par la voie basse étaient les plus représentées 93.47% de l'échantillon

**Tableau XXIII :** Répartition des patientes selon le CD4 à M0

<b>CD4MO</b>	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage</b>
< 350	46	51.67 %
≥ 350	43	48.31%
<b>Total</b>	<b>89</b>	<b>100.0%</b>

Les patientes qui avaient commencé le traitement avec un taux de CD4 < 350 cell/µl étaient majoritaires soit 51.67%.

**Tableau XXIV:** Répartition des patientes ayant leur bilan à M0 et à l'accouchement selon le taux de CD4

<b>CD4</b>	<b>début traitement</b>	<b>Pourcentage</b>	<b>à l'accouchement</b>	
<b>Pourcentage</b>				
<350	14	60.86 %	4	17.39%
≥ 350	9	39.13 %	19	82.60%
<b>Total</b>	<b>23*</b>	<b>100%</b>	<b>23</b>	<b>100.0%</b>

\* Au total 23 patientes sur 46 ont eu un dosage des CD4 à l'inclusion et à l'accouchement

On remarque qu'une grande partie de nos patientes a eu une augmentation du taux de CD4 à l'accouchement soit 82.60%.

**Tableau XXV :** Répartition des patientes ayant leur bilan à M0 selon la CV

<b>CV à M0</b>	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage</b>
<100000	9	42.85%
≥ 100000	12	57.14%
<b>Total</b>	<b>21*</b>	<b>100.0%</b>

\* Au total 21 patientes sur 46 ont eu une CV à l'inclusion

Il ressort de ce tableau que 57.14% des patientes avaient une CV ≥ 100000 UI à M0.

**Tableau XXVI :** Répartition des patientes ayant leur bilan à l'accouchement selon la CV

<b>CVA</b>	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage</b>
<25 UI	15	71.42%
≥ 25UI	6	28.57%
<b>Total</b>	<b>21</b>	<b>100.0%</b>

Ce tableau montre que 71.42% des patientes avaient une CV indétectable à l'accouchement.

**Tableau XXVII :** Répartition des patientes selon le niveau d'instruction en fonction du respect des rendez vous

Niveau d'instruction	Présence au rendez-vous		
	Oui	Non	Total
Primaire	27	1	28
Secondaire	19	0	19
Supérieur	2	1	3
Non scolarisé	27	3	30
Médersa	6	3	9
<b>Total</b>	<b>81</b>	<b>8</b>	<b>89</b>

Les patientes du niveau secondaire étaient plus présentes au rendez-vous

**Tableau XXVIII:** Niveau d'instruction par rapport aux heures de prise

Niveau d'instruction	Respect des heures de prise		
	Oui	Non	Total
Primaire	23	5	28
Secondaire	19	0	19
Supérieur	2	1	3
Non scolarisé	19	11	30
Médersa	3	6	9
<b>Total</b>	<b>66</b>	<b>23</b>	<b>89</b>

Les patientes qui ont un niveau secondaire d'instruction respectaient les heures de prise.

**Tableau XXIX :** Répartition des patientes selon l'âge en fonction du respect de l'heure de prise des ARV.

Age	Respect des heures de prise		
	Oui	Non	Total
15-24	26	10	36
25-34	30	10	40
>34	10	3	13
<b>Total</b>	<b>66</b>	<b>23</b>	<b>89</b>

Le non respect des heures de prise était fréquent dans la tranche d'âge de 15-24ans

## V. Commentaires et Discussions

La force de l'étude était d'aider les femmes enceintes séropositives mise sous traitement ARV, d'assurer une bonne observance, d'identifier les motifs d'inoobservance à fin d'apporter des solutions pour permettre une diminution du risque de transmission du VIH de la mère à l'enfant.

### 1. Données socio – épidémiologiques

#### 1.1. Age

La tranche d'âge la plus représentée était celle de 25 - 34 ans, avec 44.94%, les ages extrêmes étaient 15 et 36 ans, l'âge médian était 25 ans. Ce résultat est proche de celui de **Haidara** [3] qui avait trouvé une classe d'âge de (29 - 39 ans), et de **Bagayoko** [11] qui avait trouvé une tranche d'âge de (20 - 35 ans).

#### 1.2. Situation matrimoniale

Les femmes mariées étaient plus représentées avec 80.89% ce résultat est supérieur à ceux de **Diamouténe** avec 62.0% [17], et de **Bagayoko** [11] avec 79.9%.

Notre résultat pourrait s'expliquer d'une part par le fait que notre échantillon était constitué uniquement de femmes enceintes et d'autre part dans la société malienne généralement, les femmes procréent le plus souvent dans un foyer.

#### 1. 3. Activité menée

Dans notre étude, on a noté une prédominance des ménagères (60.67%), ce résultat est supérieur a celui de **Boite** [24] qui avait trouvé 52.44% de ménagère. Ceci s'explique par le fait que la grande majorité des femmes dans notre pays sont des ménagères.

#### 1.4. Niveau d'instruction

Les non scolarisés représentaient (33.70%) de l'effectif, ce résultat est supérieur à celui de **Haidara** [3] avec 29.6%. Les patientes de niveau supérieur semblent

moins touchées avec (3.37%). Certainement du à leur niveau d'information sur la maladie.

## 2. Schémas thérapeutiques

L'association fixe lamivudine/ stavudine /névirapine était la plus prescrite chez nos patientes soit 70.78% suivi du 3TC+D4T+IDV/R soit 15.73%.

Notre étude a montré une généralisation de la trithérapie chez les femmes enceintes VIH+ soit 100%, ce résultat est légèrement supérieur à celui de **Traoré** [25] soit 93.75% chez les femmes enceintes VIH+ aussi.

Dans notre étude le schéma 2INTI+ 1INNTI a été la plus représentée soit 76.39% ce résultat est proche de celui trouvé par **Diamouténe** [17] soit 84.6%.

Cela est du au fait que ce schéma constitue la première ligne thérapeutique au Mali.

## 3. Les effets secondaires

Au cours de notre étude 12.35% de nos patientes avaient manifesté des effets secondaires. Les urticaires étaient les plus fréquentes avec 36.36%, suivi de vomissement avec 27.27% et de prurit 18.18%.

## 4. Observance au traitement

Nos patientes dans la majorité des cas avaient commencé le traitement au deuxième trimestre de la grossesse soit 42.69%.

Les patientes qui avaient un traitement ARV pour elle même étaient 51.68% contre 48.31% de traitement préventif.

Les rendez-vous étaient respectés dans 91.01% par nos patientes.

La posologie était respectée dans 76.40% par nos patientes.

Nos patientes observantes représentaient 74.15% notre résultat est légèrement inférieur à celui de **Traoré** [25] soit 87.5% d'observance.

Les motifs d'inobservances les plus fréquents étaient l'oubli soit 78.26% des cas, suivis des maladies soit 13.04%.

## **5. Evolution de la charge virale et du CD4.**

Au cours de notre étude 23 patientes avaient le taux de CD4 à M0 et à l'accouchement, parmi lesquelles 9 patientes avaient le  $CD4 \geq 350$  à M0 et 19 ont eu le  $CD4 \geq 350$  à l'accouchement.

On avait la CV de 21 patientes à M0 et à l'accouchement parmi lesquelles 12 patientes avaient la  $CV \geq 100000$  à M0, on a trouvé 15 patientes qui avaient une CV indétectable c'est à dire  $< 25$  UI.

## **6. Facteurs influençant l'observance au traitement**

### **6. 1. Les facteurs favorisant une bonne observance**

Pour une meilleur prise en charge le soutien des patientes par la famille et le moyen financier compte beaucoup, 67.41% de nos patientes avaient informé d'autres personnes de leur statut, parmi lesquels 31.66% avaient informé leurs partenaires, 38.20% de nos patientes avaient un soutien psychosocial et 6.74% un soutien financier. La présence au rendez-vous était de 91.01%.

La bonne observance est aussi due aux schémas simplifiés par les formes associées, la plupart de nos patientes étaient sous 3TC/D4T/NVP combinaison fixe donc n'avaient que deux prises par jour.

### **6. 2. Les facteurs liés à une mauvaise observance**

La plupart de nos patientes qui ne respectaient pas la posologie, les heures de prise étaient du à l'oubli au voyage et la maladie.

## **7. Voie d'accouchement**

La voie d'accouchement la plus fréquente a été la voie basse avec 93.47%, ce résultat est légèrement supérieur à celui de **Bagayoko** [11] avec 83,9%.

Notre étude qui a porté sur la femme enceinte VIH+ nous a donné beaucoup de résultats satisfaisants : le taux de CD4 a beaucoup augmenté chez un bon nombre de patientes, la CV était indétectable chez 15 patientes sur 21, et l'observance était de 74.15%.

Nos résultats sont très encourageants compte tenu du temps court de la grossesse.



## **VI. Conclusion et Recommandations**

Notre étude prospective à porté sur 89 femmes enceintes séropositives au VIH de mai a octobre 2007. Ce qui donne un taux de 21.24 % de femmes enceintes VIH + sous traitement sur un total de 419 patients suivi dans l'USAC pendant cette période.

Cette étude nous a permis de constater que : la tranche d'âge la plus représentée était de 25 – 34 ans soit 44.94% ; les patientes qui avaient fait le dépistage à la maternité commune V représentaient 80.89% ; celles qui étaient sous traitement pour elles même représentaient 51.68% ; elles respectaient les rendez-vous à 91.01% ; et les posologies à 76.40%. Nous avons également eu 19 patientes sur 23 qui avaient un taux de CD4  $\geq$  350 à l'accouchement, et 15 patientes sur 21 qui avaient une CV indétectable à l'accouchement.

Ainsi le taux d'observance était de 74.15%.

Ceci nous amène à formuler les recommandations suivantes :

### **1. Aux acteurs hospitaliers**

- Renforcer la mise en place au sein du service hospitalier des programmes spécifiques d'écoute et d'aide aux patients.
- Mettre des dispositifs d'alerte de l'inobservance au traitement
- Renforcer la communication et la collaboration des acteurs impliqués dans la prise en charge au niveau du CSRéf.

### **2. Aux autorités de tutelle :**

- Encourager la formation des médecins, des pharmaciens et de tout autre acteur impliqué dans la prise en charge des PVVIH/SIDA.
- Mettre en place les moyens permettant le suivi correct : CV, CD4, bilan biologique.
- Continuer avec la décentralisation de la prise en charge des PVVIH /SIDA pour une couverture nationale efficiente.

## **VII. Références**

### **1. Coulibaly S.**

Evaluation d'un test de dépistage rapide VIH /VHB/VHC combiné et d'un test VIH unique rapide (mirawell).

Thèse pharm. n° 06-p-26 Bamako 2006.

### **2. Traoré D.**

Accident d'exposition au sang cas VIH/SIDA chez le personnel socio- sanitaire de la commune V.

Thèse Med. Bamako 2005.

### **3. Haidara R.**

Evaluation de l'observance aux traitements ARV dans le service des maladies infectieuses à l'hôpital national du point G à propos de 270 cas.

Thèse Med. n° 06-M-297, Bamako 2006.

**4. ONUSIDA /OMS:** report on the HIV /AIDS epidemic. December 2007.

### **5. Cellule du comité sectoriel de lutte contre le SIDA du Mali**

Enquête démographique de santé Mali (EDSM IV 2006)

### **6. Rapport de la surveillance sentinelle du VIH et de la syphilis chez les femmes enceintes.**

4<sup>ème</sup> édition mars – juin 2007

USAID/Mali

### **7. Alzouma Abdou S.**

Etude comparative des politiques de gestion des ARV dans 5 pays de l'Afrique occidentale (Burkina fasso, cote d'ivoire, Mali, Niger, Sénégal)

Thèse pharm.n° 02-p-52, Bamako 2002.

## **8. Nana Zeinabou H.**

Suivi à court terme des patients sous traitement ARV : 6 mois

Thèse pharm.n° 03-p-44 Bamako 2003.

## **9. Direction nationale de la santé du Mali**

Rapport d'activité 2007 de la PTME et de la prise en charge pédiatrique du VIH au Mali.

Janvier 2008.

## **10. Cellule du comité sectoriel de lutte contre le SIDA du Mali**

Politique et protocoles de prise en charge antiretrovirale du VIH/SIDA Mali janvier 2006.

## **11. Bagayoko A.**

Prise en charge des femmes enceintes infectées par le VIH dans le service de gynécologie obstétrique de l'hôpital Gabriel Touré à propos de 72 cas.

Thèse Med. N°04-M-60 Bamako 2004.

## **12. Bathily M. D.**

Etude sero-épidémiologique de l'infection par le virus de

L'immunodéficience humaine chez les adolescents de bamako.

Thèse pharm. n° 04-p-52 Bamako 2004.

## **13. Institut National de Recherche Pédagogique**

Immunologie –sida

Mise à jour 14/ 02 / 2006

## **14. P-M. Girard, Ch. Katlama G. Pialoux.**

VIH édition 2004 Doin.

**15. Ecole Normale Supérieur de Lyon**

**46, allée d'Italie 69007Lyon France**

Page A. Gay V. Gouet P.

Le cycle de réplication du VIH.

**16. Formulaire thérapeutique national.**

Réf : arrêté CNME06-0730/MS-SG du 13 avril 2006.

**17. Diamouténe A.**

Evaluation de l'observance du traitement ARV au centre hospitalier universitaire du point G.

Thèse pharm. n°06-p-47, Bamako 2006

**18. Dogoni O.**

Les changements thérapeutiques pour les patients suivis sous antirétroviraux (ARV) au CESAC de bamako.

Thèse pharm. Bamako 2008

**19. Jean-Michel D, Anne-Marie T, Pierre Marie G.**

Infection VIH /Mémento thérapeutique 2005 Doin.

**20. Konaté S.**

Bamako, enracinée dans l'histoire ouverte au monde,

L'essor 1er décembre 2005

**21. infection par le VIH et SIDA** prévention - enjeux sociaux – connaissances médicales – traitement – vie quotidienne – pratiques professionnelles

Edition 1999.

## **22. Sida un glossaire.**

Mise à jour novembre 2001 (Act Up- Paris)

## **23. Prévention de la transmission du VIH de mère à l'enfant (PTME) au Mali.**

Manuel du participant octobre 2007 page 18 ; 86.

## **24. Boite R.**

Problématique de l'utilisation des services de prévention de la TME du VIH /SIDA dans le service de gynécologie obstétrique du CSRef CV du district de bamako.

Thèse Med n° 06 M 330 Bamako 2006

## **25. Traoré H.**

Cinétique des anticorps anti- VIH chez les enfants nés de mère séropositives à l'hôpital Gabriel Touré de Bamako

Thèse Med n° 06 M 208 Bamako 2006.

### Fiche d'enquête

N° Dossier .....

N° Fiche .....

Age : / / 1 : 15-24 ans 2 : 25-34 ans 3 : plus de 35

Profession : / / 1 : ménagère, 2 : commerçant, 3 : fonctionnaire, 4 : cultivateur, 5 : étudiant  
6 : retraité, / / 7 : informel à préciser

Situation matrimoniale: / / 1 : marié, 2 : divorcé, 3 : célibataire, 4 : veuve,

Niveau d'instruction : / / 1 : niveau primaire, 2 : secondaire, 3 : supérieur, 4 : analphabète,  
5 : medersa,

Commune: / / 1 : C I, 2 : C II, 3 : C III, 4 : C IV, 5 : C V, 6 : C VI, 7: hors de Bamako

Connaissez-vous le Sida ? / / 1 : oui 2 : non

Avez-vous fait un club d'éducation thérapeutique ? / / 1 : oui 2 : non

Connaissez-vous le CD4 ? / / 1 : oui 2 : non

Connaissez-vous la charge virale ? / / 1 : oui 2 : non

Depuis quand êtes vous au courant de votre séropositivité ? / / 1 : deux semaines,  
2 : un mois à six mois, 3 : six mois à un an, 4 : plus d'un an

Où avez-vous fait le dépistage ? / / 1 : à la maternité 2 : à l' USAC 3 : au CESAC  
4 : autre à préciser / /

Avez-vous informé d'autres personnes du statut ? / / 1 : oui 2 : non

/ / : Parents, / / : partenaire, / / : ami, / / : autres à préciser

Vous venez toujours aux rendez –vous ? / / 1 : oui 2 : non

Etes vous bien accueilli ? / / 1 : oui 2 : non

Etes vous servi à temps ? / / 1 : oui 2 : non

Etes vous satisfait des explications fournies par le médecin, le pharmacien, et le  
Psychologue ? / / 1 : oui 2 : non

Depuis quand êtes- vous sous traitement ARV ? / / 1 : avant la grossesse 2 : au 1er  
trimestre 3 : au 2eme trimestre 4 : au 3eme trimestre 5 : après l'accouchement

Quels sont les ARV prescrits ? / /

1-3TC/D4T/NVP

2-3TC/AZT+IDV/R

3-3TC/AZT+NVP

4-3TC+D4T+IDV/R

Connaissez vous votre traitement ? / / 1 : oui 2 : non

Respectez vous les heures de prise ? / / 1 : oui 2 : non pourquoi

/ / Oubli, / / voyage, / / maladie, / / autre à préciser,

Respectez vous la posologie ? / / 1 : oui 2 : non pourquoi

/ / Oubli, / / voyage, / / maladie, / / autre à préciser,

Avez-vous constaté d'effet secondaire au cours du traitement ? / /

1 : oui 2 : non

Si oui quels sont ces effets secondaires ?

.....

Avez-vous des difficultés de prendre le traitement ? / / 1 : oui 2 : non

/ / : Oubli, / / : voyage, / / : rupture stock, / / : autres à préciser

Connaissez-vous l'avantage de la thérapie ? / / 1 : oui 2 : non

Connaissez-vous l'inconvénient de la mauvaise prise de la thérapie: / /

1 : oui 2 : non

Avez-vous le soutien de la famille ? / /

/ 1 / : Financier, / 2 / : psychosociale, / 3 / : sans soutien,

Avez-vous un soutien élevé de l'entourage ? / /

/ 1 / : Financier, / 2 / : psychosociale, / 3 / : sans soutien,

Etes vous aidés par une association ? / /

/ 1 / : Financier, / 2 / : psychosociale, / 3 / : sans soutien,

Mode de l'accouchement / / 1 : voie basse 2 : césarienne

Etat de santé de l'enfant / / 1 : bonne santé 2 : malade 3 : mort né 4 : décès

Traitement que la mère a reçu à l'accouchement / /

Traitement que l'enfant a reçu à la naissance / /

Type d'alimentation de l'enfant / / 1 : artificielle 2 : lait maternel 3 : mixte

Suivi de l'enfant par un pédiatre / / 1 : oui 2 : non

Résultats des examens de la mère.

CD4 à Mo..... CD4 à l'accouchement.....

1-< 200

2-200-350

3->350

CV à Mo.....

1- <100000 cell/ $\mu$ l

2- 100000-900000 cell/ $\mu$ l

3- >900000 cell/ $\mu$ l

**CV à l'accouchement.....**

1- <25 UI/ml

2- 25-1000 UI/ml

3- >1000 UI/ml



## **Fiche signalétique**

**Nom :** Oumarou GARBA

**Prénom :** Fatoumatou

**Titre de la thèse :** Evaluation de l'observance au traitement antirétroviraux chez la femme enceinte à l'unité de soins d'accompagnement et de conseils du centre de santé de référence de la commune V (USAC CV). 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.

### **Résumé :**

Notre étude avait comme objectif d'évaluer l'observance au traitement ARV chez la femme enceinte à l'USAC de la commune V.

Il s'agit d'une étude descriptive portant sur 89 patientes enceintes.

La tranche age la plus représentée était celle de 25-34 ans avec 44.94%, les ages extrêmes étaient 15et 34 ans.

Nos patientes observantes représentaient 74.15 %, les motifs d'inobservances les plus fréquentes étaient l'oubli soit 78.26% des cas.

L'association lamivudine/stavudine/nevirapine était la plus prescrite chez nos patientes soit 70.78%.

Les schémas 2 INTI +1INNTI a été la plus représentée soit 76.39%.

Les effets secondaires les plus représentés étaient les urticaires.

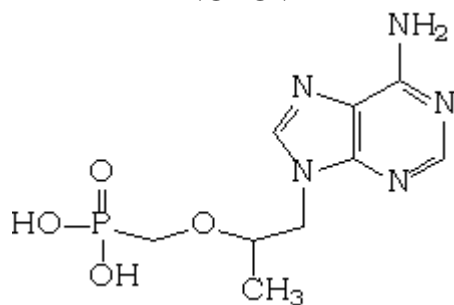
**Mots clés :** Antirétroviraux ; observance, traitement, VIH.

**Contact :** [thalesberthé@yahoo.fr](mailto:thalesberthé@yahoo.fr).

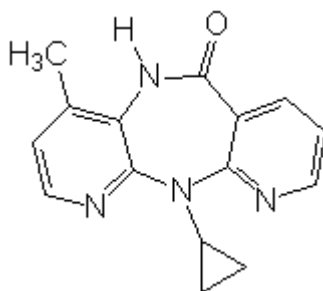
TEL : 6055482.

## STRUCTURES DES ARV

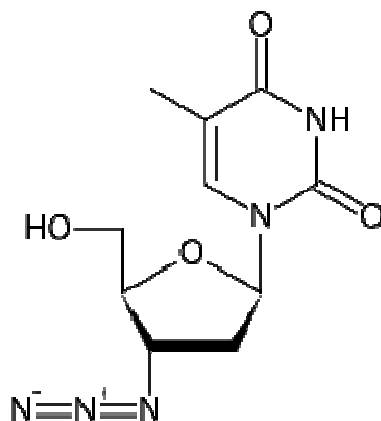
### TENOFOVIR



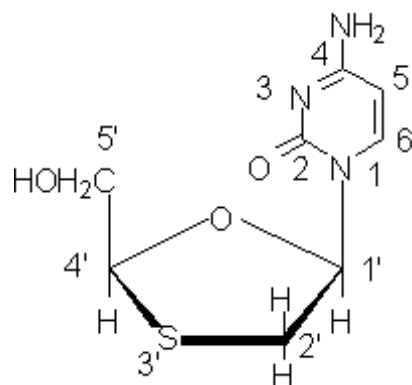
### NEVIRAPINE



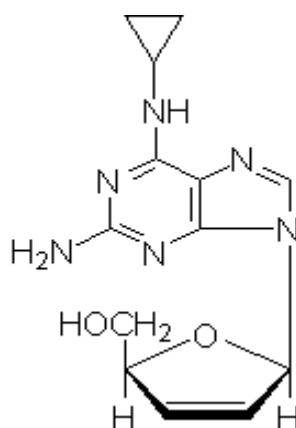
### ZIDOVUDINE



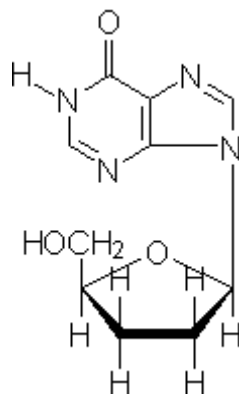
### LAMIVUDINE



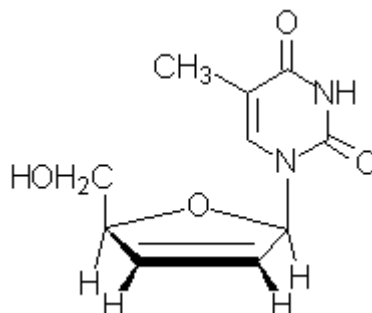
### ABACAVIR



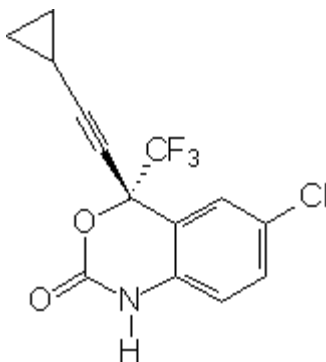
### DIDANOSINE



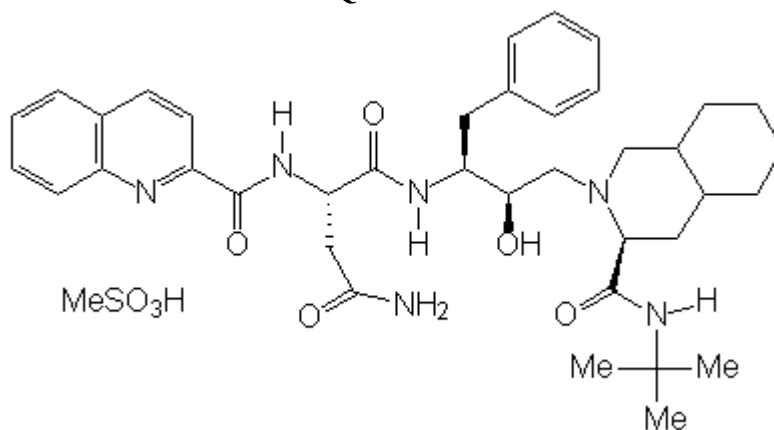
### STAVUDINE



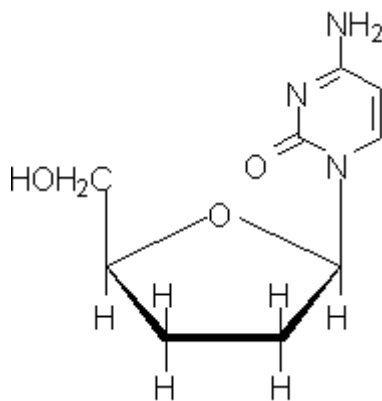
### EFFAVIRENZ



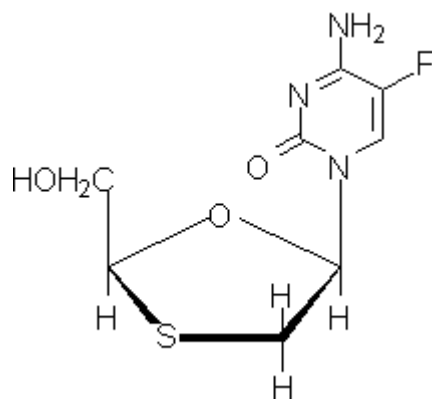
### SAQUINAVIR



### ZALCITABINE



### EMTRICITABINE



## **Serment de Galien**

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

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

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

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

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

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

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

Je le jure.