

Ministère l'Enseignement Supérieur
et de la Recherche Scientifique



République du Mali
Un Peuple – Un But – Une Foi

Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie

Année Universitaire 2008/2009

Thèse N°...../2009

TITRE

**SUIVI DE LA PRESCRIPTION DE L'ASSOCIATION
3TC/D4T/NVP CHEZ LES PATIENTS ADULTES
VIVANT AVEC LE VIH A L'HOPITAL DE SIKASSO
ET AU CERKES.**

Présentée et soutenue publiquement le 30 / 06 / 2009
devant la Faculté de Médecine de Pharmacie et
d'Odonto-Stomatologie

PAR Mlle Awa B. TRAORE

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

JURY

Président : Pr. Moussa HARAMA
Membre : Dr. Mala SYLLA
Co-directeur: Dr. Oumar KASSOGUE
Directeur de thèse : Pr. Elimane MARIKO

Je dédie ce travail :

A Dieu

Je rends grâce à Allah, le Tout Puissant, Très Miséricordieux, l'Omnipotent, l'Omniprésent, l'Omniscient qui nous a permis de voir ce jour. Qu'il nous guide sur le droit chemin.

Au Prophète Mohamed (paix et salut sur lui)

A mon père bien aimé : Brahima Traoré

Enseignant de son état, ce travail est le fruit ta rigueur et de ton éducation. Ton encouragement n'a pas fait défaut tout au long de mon parcours. Que Dieu te donne une santé de fer et une longue vie.

A ma tendre et adorable mère : Lala Coulibaly

Femme exemplaire, je n'ai pas de mot pour t'exprimer toute ma satisfaction et mon amour. Ton amour pour tes enfants est si grand qu'il nous aide à surmonter les difficultés. Sensible à nos états d'âme, tu partages nos peines et joies. Tu nous as inculqué les valeurs cardinales qui sont : l'honnêteté, l'amour du prochain, la générosité. Tes bénédictions et conseils m'ont permis d'être là où je suis. Trouvez ici le témoignage de ma profonde reconnaissance. Que Dieu nous prête une longue vie pour que tu puisses jouir du fruit de tes multiples efforts.

A mon frère : Bakary Traoré

Reçois ici ma profonde gratitude. Toute ma reconnaissance pour l'affection, l'amour, et l'aide dont j'ai toujours bénéficié.

A mes sœurs : Assetou Traoré, Mariam Diallo, Afou Traoré ...

Je vous signale qu'une phase se termine, une autre commence. Merci pour votre soutien. Restons unies.

A mes regrettées grand-mères : Assatou Diarra et Fanta Touré

Qu'Allah vous accueille dans son Paradis.

A Ibrahima Coulibaly :

Mes sincères considérations et merci pour ton encouragement et ton empathie.

A mes oncles : Amadou Touré, Cheick Abou Coulibaly, Abou Touré, Moussa Coulibaly :

Ce travail est le vôtre. Recevez ici ma reconnaissance.

A mes tantes : Maïmouna Niaré et Binta Coulibaly

Pour votre marque de sympathie et d'affection. Ce travail est le fruit de vos bénédictions et de votre assistance. Les mots me manquent pour vous exprimer toute ma profonde gratitude.

A tous mes cousins et cousines

A docteur Bema Quattara :

Pour votre disponibilité, votre sens élevé de l'entraide, votre clairvoyance, votre rigueur dans le travail bien fait sont pour moi un repère. Votre encouragement, vos conseils n'ont pas fait défaut.

A toutes les familles : **Traoré, Coulibaly et Touré**

A toute la pharmacie OUA de Sikasso :

Ce travail est le votre.

Mes remerciements :

A tous **l'hôpital de Sikasso** : pour m'avoir accepté.

Au personnel du laboratoire pour la qualité de collaboration et leur sens de l'humanisme.

A docteur Samaké Lassana : Toute ma reconnaissance pour votre disponibilité. Votre rigueur dans le travail bien fait de vous un exemple. Votre collaboration et vos conseils nous ont permis de faire ce travail.

A docteur Kassogué Oumar : qui n'a ménagé aucun effort en dépit de ses multiples occupations pour la réalisation de ce travail. Votre disponibilité, votre dévouement dans le travail bien fait font de vous un exemple à suivre. Nous avons été impressionnés par votre simplicité, et votre potentiel scientifique. Trouvez ici l'expression de mes sincères remerciements.

A docteur Guindo Soumaïla : le blanc des Dogons

Les mots me manquent pour vous exprimer toute ma gratitude. Merci pour la disponibilité dont vous avez fait preuve, vos conseils, votre amour du prochain.

A docteur Koné Dramane :

Pour votre assistance sans faille, vous avez été l'initiateur de ce sujet. J'ai pas de mot pour vous remercier.

A docteur Drissa Goïta : pour ton encouragement, ta simplicité, tes conseils.

A docteur Mamadou B Coulibaly : pour tes conseils lumineux.

A Ousmane Maïga : Je garderai toujours le souvenir de notre complicité durant cette période.

A Souleymane Konaté : Ta solitude m'a beaucoup marquée. Je te souhaite bonne chance pour le reste du parcours.

A tous mes amis(es) particulièrement Atoumata Sylla qui m'a permis de trouver un toit au village.

A tous ceux qui de près ou de loin m'ont aidé à la réalisation de ce travail

Tous mes professeurs du fondamental, du lycée et de la faculté pour la qualité de leur enseignement.

Mes promotionnaires du fondamental, du lycée et de la faculté :

Pour les moments formidables passés avec vous.

A tous les parents, amis(es), cousins(es) et connaissances où qu'ils soient, nous nous garderons d'en faire une liste de peur d'en oublier. Soyez rassurés de mon attention et ma profonde gratitude.

A tous ceux qui œuvrent dans le domaine de la santé.

Mention spéciale aux personnes vivant avec le VIH : Courage, le monde entier se bat pour vous

A notre maître et Président du jury :

Professeur Moussa HARAMA,

- ✓ **Professeur de chimie organique à la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie.**
- ✓ **Responsable des cours et travaux pratiques de chimie analytique qualitative.**

Cher maître ;

Vous nous avez fait un grand honneur en acceptant de présider ce jury malgré vos multiples sollicitations. C'est avec une extrême rigueur que vous avez participé à l'amélioration de la qualité de ce travail qui est aussi le votre. Nous avons été marqués par votre simplicité, votre entière disponibilité, qui fait de vous un maître apprécié de tous. Ami et Grand-père des étudiants, merci pour l'enseignement de qualité que vous nous avez transmis. Nous prions le bon Dieu qu'il vous donne une longue vie et une très bonne santé.

Veillez accepter, cher maître, nos sentiments d'estime, de respect et de reconnaissance.

A notre Maître et juge

Docteur Mala SYLLA

- ✓ **Gynécologue-Obstétricien à l'hôpital de Sikasso**
- ✓ **Chef de service de gynécologie de l'Etablissement public hospitalier de Sikasso**
- ✓ **Point focal de la prise en charge des PVVIH**

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de siéger dans ce jury malgré vos multiples occupations.

Votre simplicité, votre disponibilité, votre rigueur scientifique, votre amour du travail bien fait, font de vous un maître exemplaire.

Trouvez ici cher maître l'expression de notre profonde reconnaissance.

A notre maître et co-directeur de thèse

Docteur Oumar KASSOGUE

- ✓ **Pharmacien chef du laboratoire de Sikasso**
- ✓ **Titulaire du Diplôme Inter-universitaire de prise en charge globale des personnes vivant avec le VIH à Ouagadougou.**
- ✓ **Titulaire du Diplôme universitaire du cours de rétrovirologie biologique de Dakar.**

Cher Maître,

C'est l'occasion opportune de vous remercier pour tous ce que vous avez fait pour nous.

En nous acceptant dans votre service, vous nous avez donné l'occasion de découvrir un maître dévoué pour la formation des étudiants. Votre disponibilité votre modestie, votre simplicité et votre rigueur pour le travail bien fait, font de vous un exemple à suivre.

Permettez-nous, cher maître, de vous exprimer notre profonde gratitude et notre attachement. Ce travail est le vôtre.

A notre Maître et Directeur de thèse:

Professeur Elimane MARIKO

- ✓ **Professeur de pharmacologie à la faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie.**
- ✓ **Chargé de mission au Service de santé des armées du Mali**
- ✓ **Chef de la Cellule sectorielle VIH-SIDA du Ministère de la Défense et des Anciens Combattants**
- ✓ **Colonel de l'armée Malienne**

Cher maître

Ce travail témoigne de la confiance que vous nous avez placés. C'est un très grand honneur pour nous de vous avoir comme directeur de ce travail qui est aussi le votre malgré les lourdes tâches qui vous incombent. Nous sommes profondément marqués par votre personnalité et surtout votre disponibilité constante.

L'occasion nous est enfin donnée de vous témoigner toute notre gratitude pour l'enseignement de qualité que vous nous avez donné.

Trouvez ici, cher maître, l'expression de notre profonde considération.

ABREVIATION

3TC: Lamivudine

ABC: Abacavir,

AMM: Autorisation de Mise sur le Marché,

ADN: Acide désoxy- ribonucléique

ARCAD/SIDA : Association de Recherche de Communication et d'Accompagnement à Domicile de PVVIH

ARN: Acide ribonucléique

ARV: Antirétroviral,

AZT: Zidovudine

CERKES: Centre de Référence Kéné Dougou Solidarité

T CD4: Cluster of Differentiation T4

CYT: Cytochrome

CSCOM: Centre de Santé Communautaire,

CSREF: Centre de Santé de Référence,

D4T: Stavudine

DCI: Dénomination Commune International,

DDI : Didanosine

EDTA: Ethylène Diamine Tétra-Acétique,

EDS : Enquête Démographique et de Santé,

EFV : Efavirenz

EPH: Etablissement Public Hospitalier,

ESTHER : Ensemble pour une Solidarité Thérapeutique Hospitalière en Réseau,

HCNLS : Haut Conseil National de Lutte Contre le Sida

INNTI: Inhibiteur non nucléosidique de la Transcriptase Inverse,

INTI: Inhibiteur nucléosidique de la Transcriptase Inverse,

IP: Inhibiteur de protéase,

IO: Infection Opportuniste,

J : jour,

KG : kilogramme

LCR: Liquide Céphalo-rachidien,

M₀ : Début du traitement,

M₆ : Sixième mois de traitement,

NVP : Nevirapine

PH: potentiel d'hydrogène,

PV/VIH : Personne Vivant avec le Virus de l'Immunodéficience Humaine,

RTV: Ritonavir,

SNC: Système Nerveux Central,

TI : Transcriptase Inverse

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine,

SIDA : Syndrome d'Immunodéficience Acquis

SOMMAIRE

I. INTRODUCTION.....	1
II. OBJECTIFS.....	3
III. GENERALITES.....	4
IV. METHODOLOGIE.....	44
V. RESULTATS.....	54
VI. COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS.....	64
VII. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS.....	68
REFERANCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	70
ANNEXE	

I-INTRODUCTION

Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), rétrovirus infectant l'homme est responsable du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA).

L'infection à VIH est une pandémie. Selon le rapport ONU/SIDA de décembre 2007, le nombre de personnes vivant avec le VIH dans le monde est estimé à 33,2 millions (30,6-36,1).

La région la plus affectée reste l'Afrique sub-saharienne avec 22,5 millions (20.9 - 24.3) soit 63% des cas.

En outre en 2007 1,6 millions du total mondial de 2,1 millions de décès dus au VIH sont survenus en Afrique au sud du Sahara.

Sur 2,5 millions des nouvelles infections 1,7 millions soit 68% se sont produites en Afrique au sud du Sahara [1].

Selon l'Enquête Démographique et de Santé (EDS IV 2006), la prévalence au Mali est de 1,3% dans la population générale, 0,7% dans la région de Sikasso [2].

Les premiers succès thérapeutiques contre l'infection à VIH qui est un problème majeur de santé publique remontent aux années 1985 avec la Zidovudine, puis en 1996, avec les antiprotéases [3].

Le traitement antirétroviral est pour l'heure l'une des ripostes contre l'infection à VIH. Bien qu'il ne permet pas l'éradication du VIH, il transforme l'infection en une maladie chronique et doit être observée à vie.

Depuis l'avènement de la trithérapie, une amélioration significative de la qualité de vie a été constatée chez les personnes vivant avec le VIH [4]

Selon le protocole national de prise en charge du Mali, 80% des patients doivent initier leur traitement sous l'association Stavudine/Lamivudine/Nevirapine (D4T/3TC/NVP) [5].

Par ailleurs, le traitement antirétroviral est complexe avec de nombreuses contraintes liées aux heures de prise, au nombre de prises par jour, et aux effets secondaires entre autres [4].

Le nombre total de personnes vivant avec le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) suivi à l'hôpital et au CERKES en 2007 était de 3780 : 3269 adultes (2040 femmes) et 511 d'enfants de moins de 15 ans à Sikasso.

Le nombre total de personnes sous traitement à base de l'association fixe (D4T+3TC+NVP) en 2007 étaient de 421 **[6]**

Ainsi vu la complexité du traitement, les multiples contraintes et le nombre élevé de malade, il nous a paru nécessaire d'étudier le suivi de la prescription de cette association chez les patients vivant avec le VIH à l'hôpital de Sikasso et au Cerkes.

II-OBJECTIFS

Objectif général :

Etudier la prescription de l'association 3TC/D4T/NVP chez les patients adultes vivant avec le VIH suivi à l'hôpital de Sikasso et au Cerkes de Janvier 2008 à Décembre 2008.

Objectifs spécifiques :

1. Déterminer la fréquence des principaux effets secondaires rencontrés au cours du traitement.
2. Déterminer l'observance au traitement et les motifs d'inobservance.
3. Suivre l'évolution des T CD4 et du poids au cours du traitement.
4. Identifier les changements de traitement et leurs motifs.

III-GENERALITES

1 RAPPELS

1-1. Historique et définition du VIH

Le VIH a été découvert en 1983 à l'institut Pasteur à Paris en France [7].

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 retro transcrire 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** dont la propriété est d'immortaliser leurs cellules cibles, les lymphocytes T.
- Les **lentivirus** dont la propriété est de détruire certains lymphocytes T.
- Les **spasmovirus** sont des virus "non pathogène" ». Ils provoquent des infections inapparentes chez la cellule hôte.

1- 2. Structure du VIH [8]

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 et

la gp41 qui, liée à la première, est responsable de la fusion de l'enveloppe avec la membrane cellulaire.

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

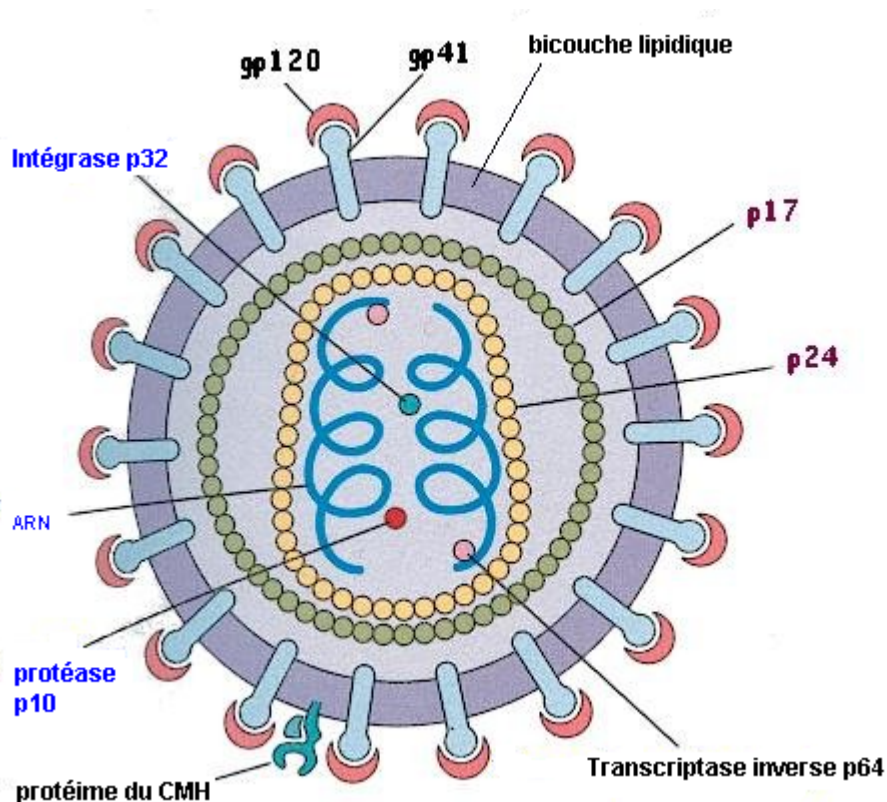


Figure 1 : Schéma organisationnel du VIH [8]

1-3. Organisation génétique

Le génome du VIH est un ARN simple brin de 9200 paires de bases. Les génomes du VIH1 et du VIH2 partagent entre eux globalement 42% d'homologie [9].

Comme tous les rétrovirus, les VIH possèdent trois gènes de structure qui vont coder pour les protéines structurales du virus [10].

Ces trois gènes sont :

- ◆ Le gène *gag* 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*

1-4- Stabilité physico-chimique [11] :

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.

1-5- Physiopathologie de l'infection à VIH :

1-5-1- 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 [12].

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 [12].

1-5-2- Le cycle de multiplication : [13]

La multiplication d'un virus consiste en introduction du génome viral dans une cellule humaine et c'est elle qui va fabriquer les nouveaux virus selon un procédé de biosynthèse que l'on appelle **réplication**. Le cycle de multiplication du VIH comporte 6 étapes essentielles décrites ci-dessous :

1-5-2-1- L'attachement du virus :

La première étape est l'entrée en contact du virus et de la cellule.

Les virus de l'immunodéficience humaine (VIH) infectent principalement les lymphocytes T CD₄ car leur enveloppe peut s'attacher sur la molécule CD4, récepteur spécifique de ces virus. La structure d'attachement du VIH est la glycoprotéine de surface de l'enveloppe, la Gp₁₂₀ (glycoprotéine de 120 000 daltons, 120KDa de poids moléculaire).

1-5-2-2- La pénétration du virus :

Le mécanisme permettant l'entrée du virus à l'intérieur de la cellule, le plus par fusion de l'enveloppe virale et de la membrane cytoplasmique en une membrane unique et la fusion sera suivi de lyse, par formation d'un pore (trou) qui s'élargit et laisse passer la capsidie dans le cytoplasme.

1-5-2-3- La transcription :

Une fois entré dans la cellule, l'Acide Ribonucléique (ARN) viral va être rétro transcrit dans le cytoplasme en Acide Désoxyribonucléique(ADN) par la transcriptase inverse virale(TI).

La transcriptase inverse dégrade l'ARN viral puis copie l'ADN viral monocaténaire en ADN double brin qui passe dans le noyau de la cellule.

1-5-2-4- L'intégration et la traduction :

Grâce à l'intégrase virale, l'ADN chromosomique est clivé et l'ADN viral s'intègre dans cet ADN chromosomique au sein du noyau de la cellule infectée, sous le nom d'ADN pro viral.

Une fois intégrée et s'il y a activation de la cellule, l'ADN pro viral est transcrit en ARN messenger et en ARN génomique par l'appareillage de transcription de la cellule. La traduction d'ARN messenger peu ou pas épissées donne naissance à des poly protéines virales correspondant d' une part aux gènes gag et pol et d'autre part au gène env.

1-5-2-5- Le bourgeonnement :

L'assemblage des protéines virales et 2 molécules d'ARN Viral fait au niveau de la membrane cellulaire. La protéine gag dirige les étapes d'assemblage et permet de concentrer les précurseurs viraux aux sites de bourgeonnement.

Trois régions de Gag identifiées essentiellement à l'assemblage du VIH : la région de fixation à la membrane (M); la région d'interaction (I); la région tardive (L).

Quant à la poly protéine Gag- Pol, c'est au moment du bourgeonnement du virus hors de la cellule qu'elle va être clivée par les protéines virales pour donner les protéines constitutives internes du virus et ses trois (3) enzymes.

1-5-2-6- La maturation et la libération du virus :

Ces nouveaux virus sortent de la cellule par bourgeonnement. C'est lors du bourgeonnement que les virus constituent leur enveloppe qui est une bicouche lipidique ; cette enveloppe provient de la membrane cytoplasmique. Une cellule produit de l'ordre de 100 à 1000 virions qui vont aller infecter d'autres cellules.

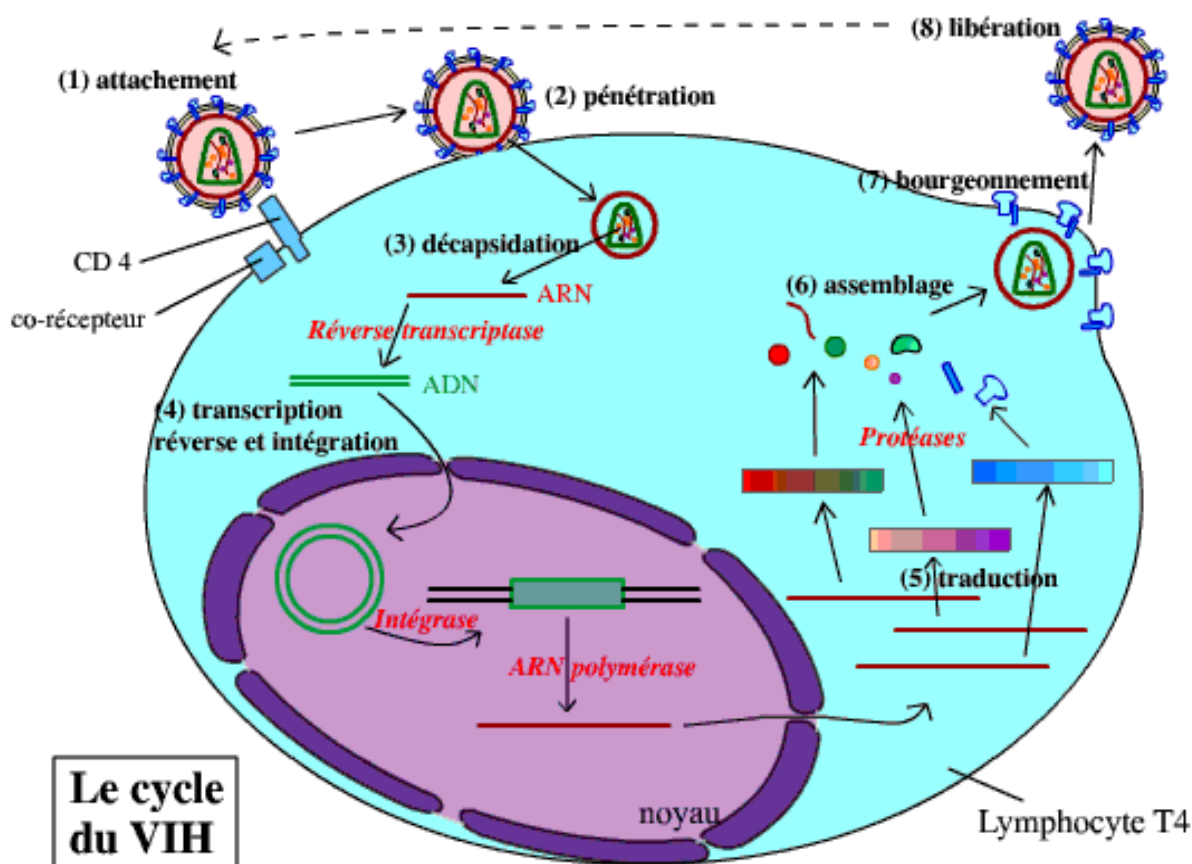


Figure 2 : cycle de réplication [14]

1-6. La transmission du virus

Le VIH est présent dans de nombreux fluides organiques, telles que la salive, les larmes, et les urines, mais c'est à des concentrations insuffisantes donc la transmission est négligeable. Par contre des quantités assez importantes ont été retrouvées dans le sang, le lait maternel, le sperme, ainsi que les liquides précédant l'éjaculation.

Trois modes de contamination sont décrits:

- Les rapports sexuels non protégés, qu'ils soient hétérosexuels ou homosexuels représentent la plus importante des contaminations.
- La transmission sanguine.
- La transmission mère enfant durant la grossesse, pendant l'accouchement, et lors de l'allaitement.

Sans traitement et avec un accouchement naturel, le taux de transmission varie.

C'est durant l'accouchement que les risques d'infections sont élevés.

Le traitement, et la pratique de la césarienne peuvent faire baisser le risque de transmission.

2 - LES ANTIRETROVIRAUX. (ARV)

2-1. Définition des ARV

Les antirétroviraux constituent un groupe de médicaments anti-infectieux antiviraux actifs sur les virus de l'Immunodéficience Acquisée (VIH1 et VIH2). Il s'agit de médicaments essentiellement virostatiques. [15].

2- 2. Historique

La Zidovudine, premier antirétroviral à avoir été mis sur le marché, est connue depuis 1964 (étudiée pour ses propriétés anticancéreuses). Son activité 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 [15].

2-3- CLASSIFICATION DES ANTIRETROVIRAUX [16], [17], [18], [19], [20]

Les antirétroviraux actuellement disponibles sont :

- **Les inhibiteurs de la transcriptase inverse (TI)**
 - ✓ Les analogues nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse
 - ✓ Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse
- **Les inhibiteurs de la protéase**
- **Les inhibiteurs de l'intégrase**
- **Les inhibiteurs de fusion**
- **Les inhibiteurs des corécepteurs**

2 -3-1. Inhibiteurs nucléosidiques de la Transcriptase Inverse

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 clinique de leur développement. Cette toxicité a une expression clinique et biologique au niveau de plusieurs organes, se traduisant par des myopathies, des lipoatrophies, des neuropathies périphériques, des pancréatites, voire des défaillances poly viscérales par acidose lactique, parfois fatales. De rares cas de mitochondriopathies sévères ont été observés chez les enfants exposés aux ARV pendant la grossesse [16].

➤ Les différentes molécules :

- La Zidovudine
- La Didanosine
- La Lamivudine
- La Stavudine
- L'Abacavir
- Le Ténofovir.
- (Zidovudine300mg+Lamivudine 150mg) en une molécule fixe.
- (Zidovudine300mg+lamivudine150mg+abacavir300mg) en une molécule fixe.
- L'entricitabine.

ZIDOVUDINE

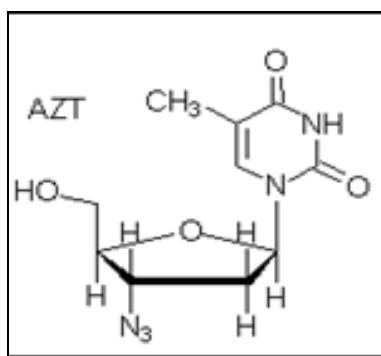


Figure 3 : Zidovudine (AZT)

Classe : Inhibiteur nucléosidique de la reverse transcriptase.

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

Indication : infection par le virus de l'immunodéficience humaine chez l'adulte et l'enfant, en association avec d'autres antirétroviraux.

Posologie recommandée

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

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 3 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 ;

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

DIDANOSINE

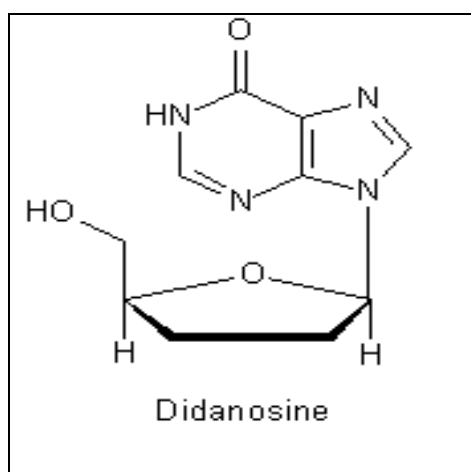


Figure 4 : Didanosine (DDI)

Classe : Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse

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

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 :

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

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

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

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

Principaux effets indésirables :

-Pancréatite (clinique ou seulement biologique).

-Neuropathie périphérique.

-Altération de la fonction hépatique.

-Acidose lactique avec hépatomégalie, stéatose.

-Hyper uricémie asymptomatique.

Précautions d'emploi :

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

Interactions médicamenteuses :

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

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

Contre-indications :

- Hypersensibilité
- Pancréatite

Recommandations

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

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

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

STAVUDINE

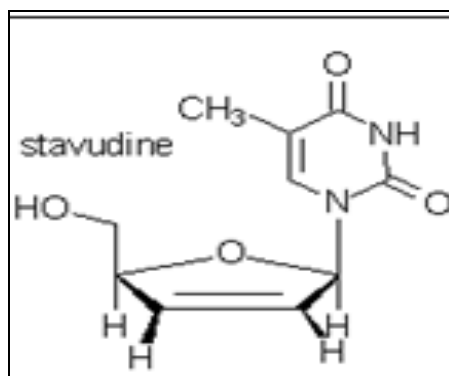


Figure 5 : Stavudine (D4T)

Classe : Inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse.

Formes galéniques : - Gélules à 15, 20, 30.

- 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.

Administration

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

Pharmacocinétique

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

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

Principaux effets indésirables :

Neuropathie périphérique dose dépendante.

Elévation 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.

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.

LAMIVUDINE

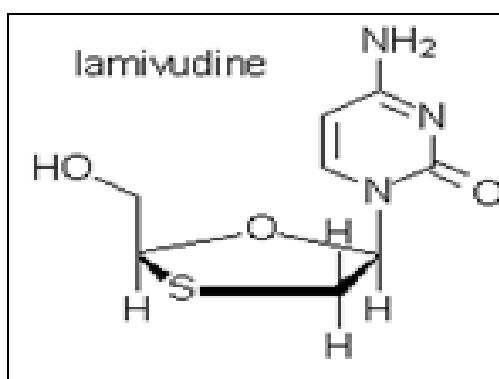


Figure 6 : Lamivudine (3TC)

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),

Administration :

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

Pharmacocinétique :

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

Elle est peu influencée par les prises alimentaires.

Son élimination se fait sous forme inchangée par voie rénale.

Sa demi-vie intracellulaire est de 12 heures.

Principaux effets Indésirables :

Généralement bien tolérée.

Acidose lactique, avec hépatomégalie, stéatose.

Cas d'hépatite grave.

Réactivation d'une hépatite B chronique à l'arrêt de la lamivudine => éviter les interruptions.

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

Cas de pancréatite.

Cas de neuropathie périphérique.

Précautions d'emploi :

Insuffisance hépatique, insuffisance rénale, antécédent de neuropathie périphérique.

Interactions médicamenteuses :

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

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

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

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

Contre-indications

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

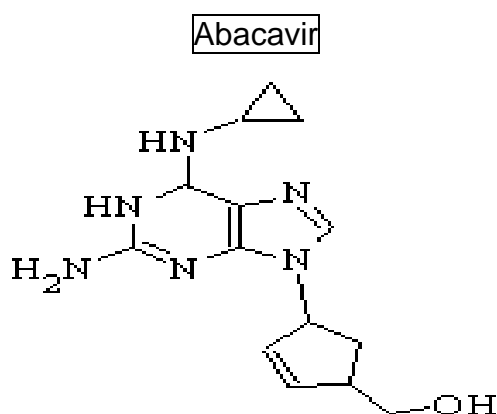


Figure 7 : Abacavir (ABC)

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 par 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=11Jours).

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, 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.

Ténofovir

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

INDICATION :

.En association à d'autres antirétroviraux,
.chez l'adulte (>18ans) infecté par 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 patients ; des tests de résistance pourront se révéler.

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

Posologie (adulte) : 300mg 2fois /jour

La prise de 600mg 1 fois par jour est également approuvée.

Principaux effets secondaires

Troubles gastro-intestinaux légers à modérés

Hypophosphatémie légère a 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).

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.

ZIDOVUDINE 300 mg+ LAMIVUDINE 150 mg + ABACAVIR 300mg

Classe : Association de trois analogues nucléosidiques (thymidine, cytidine, guanidine)

Présentation : comprimé pelliculé à 300mg de Zidovudine +150mg de Lamivudine +300mg d'Abacavir.

Indication : Adulte infectés par le VIH.

Posologie :

Un comprimé 2 fois par jour, au cours ou en dehors des repas.

Contre Indication :

- Hypersensibilité connue à l'un des composant du produit en particulier l'Abacavir ;
- Insuffisance hépatique sévère (Abacavir),
- Insuffisance rénale au stade terminal ;
- Troubles hématologiques sévères (Zidovudine),

Effets secondaires : l'association peut entraîner des maux de tête, des troubles digestifs, des douleurs musculaires, une fatigue, de la fièvre, une insomnie, une anxiété, une dépression.

III-2-3-2. 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 TI, et cela de façon non compétitive en se fixant dans une petite poche hydrophobe située près du site actif de la TI. Ce sont des inhibiteurs puissants et très sélectifs de VIH-1, mais 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 [17].

➤ **Les différentes molécules**

- Efavirenz
- Névirapine
- Etravirine

EFAVIRENZ

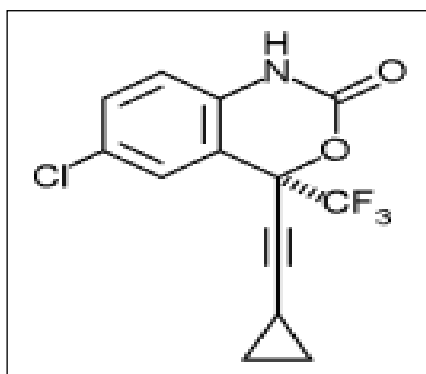


Figure8: Efavirenz (EFV)

Classe: inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse.

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

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

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 (3 gel à 200 mg).
- . Comprimés de 600 mg (1cp).
- . Solution orale à 720 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

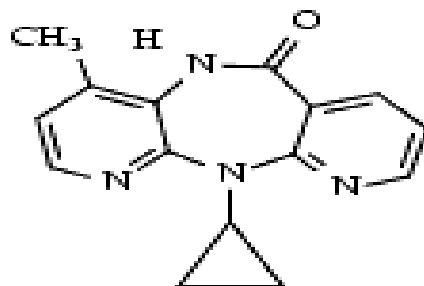
Interactions médicamenteuses

L'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.

Contre-indications

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

NEVIRAPINE



Névirapine

Figure 9: Névirapine

Classe : Inhibiteur non nucléosidique de TI.

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 oublié, prendre la dose suivante le plus vite possible, ne pas doubler la prise suivante.

Chez la mère : 200 mg (1 comprimé) en prise unique au début du travail, si possible à domicile.

Chez le nouveau-né : dose unique de 2 mg/kg 48 à 72 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.

ETRAVIRINE

CLASSE : inhibiteur non nucléosidique de la reverse transcriptase du VIH1.

Présentation : comprimé de 100mg

Posologie : 200mg (2 comprimés) 2fois par jour au moment du repas.

Métabolisme : hydroxylation médiée par le CYP450, suivie d'une glucuronidation.

Contre indication :

Grossesse et allaitement

2-3-3. Inhibiteurs de la protéase

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 [18]. 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 [17].

➤ **Les différentes molécules**

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

INDINAVIR

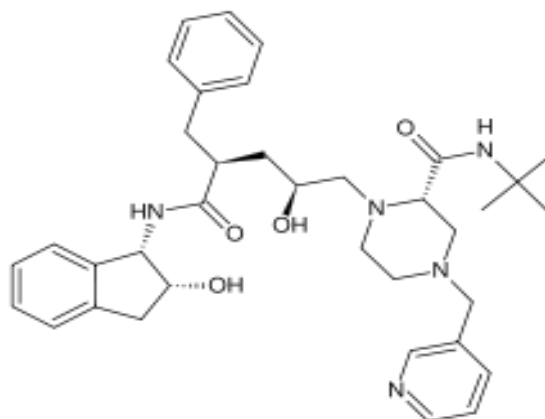


Figure 10: Indinavir

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

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.
- 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
- élévation 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 Terfénadine.

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

Contre-indications

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

Nelfinavir

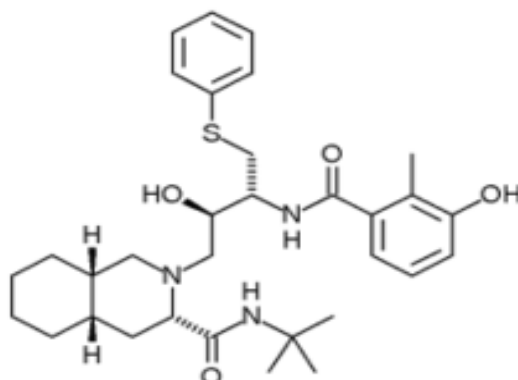


Figure11: Nelfinavir

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.

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, 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.

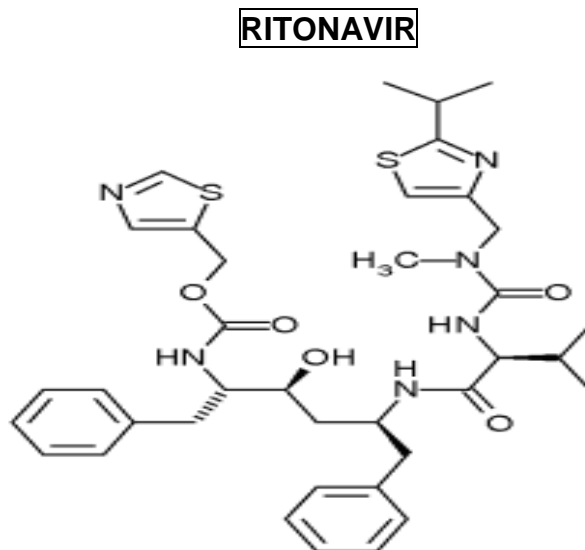


Figure12: Ritonavir (RTV)

Classe : Inhibiteur de la protéase virale : IP

Présentation : capsule molle à 100 mg (AMM 1999)

Solution buvable à 600 mg /7,5 ml (= 400 mg /cuillère à café).

Les 2 formes peuvent être conservées 30 jours à une température ambiante inférieure à 25°C après ouverture des flacons ou boîtes.

Eviter l'exposition au soleil, 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.

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.
- Elévation des transaminases, des CPK, gGT, phosphatases alcalines, bilirubine ;
- Elévation 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).

Lopinavir/Ritonavir

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

Présentation

Capsules moles contenant 133,3 mg LPV+33,3 mg RTV, peuvent être conservées six semaines à une température ambiante inférieure à 25°C.

La solution buvable contenant 42% d'alcool+80mg/mlLPV+20mg/ml TRV

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 antérieur par IP tenir compte des mutations de résistance 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 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 indésirables

Diarrhées, vomissements, douleurs abdominales, éruption cutanée, prurit, asthénie, céphalées, somnolences, hypercholestérolémies, hypertriglyceridemies avec risque de pancréatite, élévation de ASAT /ALAT, glycémie.

2-3-4 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 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

Figure 13 :

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

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

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

Effets secondaires

Les effets secondaires semblent 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 [34].

2- 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

Figure14 : Enfuvirtide (T20)

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

Présentation : poudre pour solution injectable (voie sous cutanée) ;

Flacon à reconstituer avec de l'eau, permettant d'obtenir 90mg/ml ;

Avant reconstitution : pas de précaution spéciale ;

Après reconstitution : à conserver entre +2°C et +8°C (au réfrigérateur) et à utiliser dans les 24h.

Indication : Echec à un traitement comprenant au moins un médicament de chacune des classes suivantes : IP ; INRTI ; INNRTI,

Ou intolérance à ces traitements,

A utiliser en association à d'autres ARV (en tenant compte de l'histoire thérapeutique et des mutations de résistance).

Posologie (adulte) : par voie sous-cutanée :90mg (1ml) x2fois/jour, dans la partie haute du bras, la face 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.

3-Protocoles thérapeutiques antirétroviraux chez l'adulte et l'adolescent [5]

3-1 Indications du traitement

L'indication du traitement sera fonction de l'état clinique, immunologique et/ou virologique du patient (cf. classification OMS révisée¹ en annexe).

3- 2 Si la numération des lymphocytes CD4 est disponible

Stade III et IV OMS, quelque soit le taux de lymphocytes CD4
Stade II OMS ou stade I avec un taux de lymphocytes CD4 < 350 /mm³

Pour les patients asymptomatiques ou peu symptomatiques ayant un taux de lymphocytes CD4 entre 350 et 500/mm³, le traitement sera discuté en fonction de :

- l'évolutivité clinique
- la charge virale quand elle est disponible (charge virale supérieure à 100000 copies/ml) à deux contrôles
- la motivation du patient.
- taux de CD4 < 15% des lymphocytes totaux

Pour les patients asymptomatiques avec des CD4 entre 350 et 500/mm³ et une charge virale <100.000copies/ml, le traitement n'est pas recommandé et l'on surveillera les lymphocytes CD4 tous les 3 à 6 mois.

3-3 Si la numération des ² lymphocytes CD4 n'est pas disponible

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

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

Les patients asymptomatiques (stade I) ne doivent pas être traités sur la base des lymphocytes totaux

3-4 Schémas thérapeutiques

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

3- 5 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).

Les régimes préférentiels en première intention sont les suivant

Zidovudine (ZDV, AZT) + Lamivudine (3TC) + Névirapine (NVP) Zidovudine (ZDV, AZT) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV) Ténofovir (TDF) + Emtricitabine (FTC) + Efavirenz (EFV)
--

Les régimes alternatifs suivants sont possibles

1. Stavudine (D4T) + Lamivudine (3TC) + Névirapine (NVP)
2. Stavudine (D4T) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV)
3. Tenofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) + Nevirapine (NVP)
4. Abacavir (ABC) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV)
5. Tenofovir (TDF) + 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 :

3-6 Toxicité des antirétroviraux de première ligne et substitutions recommandées (OMS)

ARV 1ère ligne	TOXICITE LA PLUS FREQUENTE	CHANGEMENT
ABC	Réaction hypersensibilité	AZT ou TDF ou d4T
AZT	Anémie sévère ou neutropénie	TDF ou D4T ou ABC
	Intolérance gastro-intestinale sévère	D4T ou ABC
	Acidose lactique	TDF ou ABC
D4T	Acidose lactique	TDF ou ABC
	Neuropathie périphérique	AZT ou TDF ou ABC
	Pancréatite	
	Lipoatrophie/syndrome métabolique	TDF ou ABC
TDF	Toxicité rénale	AZT ou ABC ou d4T
EFV	Toxicité du système nerveux central persistante et sévère	NVP ou TDF ou ABC
	Térogénicité (femme au 1er trimestre de grossesse ou en âge de procréer sans contraception adéquate)	NVP ou ABC
NVP	Hépatite	EFV ou TDF ou ABC
	Réaction d'hypersensibilité	TDF ou ABC
	Rash sévère ou mettant la vie en danger (syndrome de Stevens-Johnson et Lyell)	

Remarque :

1. 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
2. En cas d'arrêt de la névirapine pour une durée excédant 15 jours, sa réintroduction doit toujours se faire à dose progressive

3. Si un traitement contenant un INNTI (longue demi-vie) doit être arrêté, les deux INTI doivent être poursuivis pendant 15 jours.
4. Eviter l'utilisation de d4T 40 mg en première ligne et substituer la stavudine (d4T 40 mg) par la d4T 30 mg
5. Il faut proscrire les associations suivantes :
 - 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.
 - Ténofovir (TDF) + Lamivudine 3TC + Abacavir, TDF+3TC+ ddi, TDF+ddi+INNTI en raison de la fréquence élevée des échecs virologiques précoces et de la toxicité pancréatique
 - En cas de toxicité hépatique ou dermatologique imputable à la Névirapine, cette molécule est remplacée par l'Éfavirenz.
 - En cas de neuropathie imputable à la Stavudine, cette molécule est remplacée par de la zidovudine.
 - En cas de troubles neuropsychiatriques (hallucination et psychose) imputables à l'Éfavirenz cette molécule est remplacée par la Névirapine.
 - En cas d'anémie imputable à la zidovudine, cette molécule est remplacée par la Stavudine.
 - En cas d'anémie et de neuropathies associées utiliser un schéma à base de l'abacavir et ténofovir ou Lamivudine et abacavir
 - Ne pas utiliser le ténofovir (TDF) en cas d'insuffisance rénale (IR)

3-7 Cas particuliers

3-7-1 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 hépatotoxicité additive à celle des antituberculeux.

Si le traitement antirétroviral doit être débuté en même temps que la rifampicine, on donnera désormais l'Éfavirenz à la dose de 600 mg.

Zidovudine (AZT) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV)

Tenofovir (TDF) + Emtricitabine (FTC) + 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 découverte de la tuberculose sous traitement ARV, adapter le traitement :

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

En cas de tuberculose chez un patient VIH2 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 en proscrivant l'utilisation de l'éfavirenz chez la femme enceinte
- utiliser une ligne temporaire composée de 3 INTI : AZT+3TC+ABC, si l'état du patient exige l'initiation rapide du traitement antirétroviral plus efficace.

3-7-2 Prise en charge des patients infectés par le VIH 2 ou co-infection VIH 1 - VIH 2 (ou patients infectés par le VIH1 du groupe O)

Le choix thérapeutique doit exclure les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (éfavirenz, névirapine) qui ne sont pas efficaces sur le virus VIH 2 ou sur le VIH1 de groupe O.

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

Le traitement de première ligne préférentiel est le suivant:

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

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

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

3-7-3 Cas des patients ayant déjà reçu un traitement antirétroviral (non naïfs)

3-7-3-1 Patients ayant interrompu leur traitement antirétroviral

Certains patients qui ont déjà reçu un traitement ARV dans le passé mais l'ont interrompu (patient non naïf si > 1 mois de traitement ARV) peuvent se présenter dans les structures de santé.

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

S'il n'y a pas de suspicion de résistance aux ARV, le traitement initialement reçu pourrait être reconduit.

S'il y a suspicion de résistance, il faut le considérer comme en échec thérapeutique et proposer un schéma de 2^{ème} ligne.

3-7-3-2 Patients déjà sous traitement avec d'autres régimes ARV

Les patients observants et traités efficacement par un schéma thérapeutique différent des schémas préférentiels actuels seront maintenus sous cette ligne thérapeutique.

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

De même, pour tous les patients qui sont sous un schéma contenant la stavudine depuis 24 mois et plus, il faut substituer la stavudine.

3-7-4 En cas d'hépatites virales

– En cas d'hépatite virale B

En cas d'indication de traitement pour le VIH, il faut privilégier l'association de Ténofovir + Lamivudine ou emtricitabine dans le schéma thérapeutique. On privilégiera également l'éfavirenz à la névirapine pour le VIH 1 et lopinavir / ritonavir pour le VIH 2.

- **En cas d'hépatite virale C**

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

3-8 Traitement de 2ème ligne

Il est indiqué chez un patient en échec thérapeutique documenté

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

3-8-1 Définition de l'échec thérapeutique

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

3-8-2 Echec clinique

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

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

3-8-3 Echec immunologique

- Si le taux de CD4 reste < 100 / mm³ à M12

- 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 immédiatement recommandée.
- Si le taux de CD4 reste bas après deux dosages consécutifs, il faut considérer qu'il s'agit d'un échec immunologique.

3-8-4 Echec virologique

- Impossibilité de réduire la charge virale à un niveau indétectable après 6 mois de traitement bien conduit.

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

3-8-5 Protocoles

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

En cas d'échec thérapeutique confirmé VIH 1 et 2 de la 1^{ère} ligne, les schémas préférentiels de deuxième ligne suivant sont recommandés:

Abacavir (ABC) + Didanosine GR* (DDI) + Lopinavir/Ritonavir (LPV/r)

*GR = gastrorésistant

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

Schéma 1ère ligne	Schéma 2ère ligne	
	INTI	IP
(AZT ou D4T) + (3TC ou FTC) + (EFV ou NVP)	ABC + DDI ou ABC+ TDF ou TDF + 3TC (± AZT)	+ LPV/RTV ou + IDV/RTV ou + ATV/RTV ou + SQV/RTV
TDF + (3TC ou FTC) + (EFV ou NVP)	ABC + DDI ou DDI + 3TC ± (AZT)	
ABC+ (3TC ou FTC) + (EFV ou NVP)	DDI + 3TC ± AZT ou TDF + 3TC ±AZT	
(AZT ou D4T) + (3TC ou FTC) + (ABC ou TDF)	EFV ou NVP ± DDI ou EFV ou NVP ± 3TC	

L'association DDI + Tenofovir n'est pas recommandée en raison d'une toxicité cumulée (pancréatique, lymphopénie CD4) et des échecs virologiques précoces.

3-8-6 Traitements associés aux ARV

3-8-6-1 Prophylaxie des infections opportunistes

Le cotrimoxazole doit être prescrit (faible 400/80 mg 2 comprimés par jour ou fort 960/80 mg un comprimé /jour) chez :

- tout adulte symptomatique (stade II, III et IV)
- tout patient ayant un taux de CD4 < 350 / mm³

En cas de réaction au cotrimoxazole, on procèdera, sous étroite surveillance, à un test de réintroduction progressive à raison de ¼ de comprimé à augmenter

progressivement de ¼ de comprimé tous les deux semaines jusqu'à la dose de 1 comprimé. On y associera un traitement symptomatique antihistaminique.

NB : Si le taux de CD4 est supérieur à 200/ mm³ et reste stable pendant au moins 6 mois, la prophylaxie peut être interrompue.

3-8-6-2 Traitement curatif des IO

Les infections opportunistes doivent être diagnostiquées, traitées et stabilisées avant de débiter un traitement antirétroviral.

En pratique, il est préférable de ne pas débiter au même moment les traitements des infections opportunistes (prophylaxie ou traitement d'attaque) et les antirétroviraux. Par exemple, on évitera de débiter conjointement le cotrimoxazole et la névirapine (risque majoré de rash cutané). Toutefois, il n'est pas nécessaire d'attendre plus d'un mois pour prescrire la névirapine après le début d'un traitement par cotrimoxazole.

3-8-6-3 Traitement d'entretien :

Les pathologies comme la *cryptococcose neuroméningée*, la *pneucystose* nécessitent un traitement d'entretien. Jusqu'à une stabilité du taux de CD4 supérieur à 200 / mm³ pendant au moins 6 mois

3-9 Suivi des patients adultes et adolescents

3-9-1 Information et préparation du patient

Compte tenu de la chronicité du traitement ARV et de l'importance de l'observance pour l'efficacité, chaque patient recevra une éducation thérapeutique avant le début de son traitement. Au cours des consultations qui suivront, une évaluation et un soutien à l'observance seront régulièrement effectués.

3-9-2 Bilan initial et de suivi du patient

Bilan clinique pré-thérapeutique: examen clinique minutieux incluant (poids et taille, tension) et recherche d'une grossesse chez les femmes en âge de procréer,
Pré inclusion : sérologie VIH et CD4

Le bilan minimum recommandé à l'initiation du traitement est le suivant :

- NFS

- Test de grossesse
- ALAT
- Glycémie
- Créatininémie,
- Radiographie du Thorax en cas de signes d'appel

L'éducation thérapeutique du patient est indispensable.

- **Jour 15** évaluation de l'observance et de la tolérance, transaminases chez les patients sous névirapine
- **Mois 1** : examen clinique incluant le poids, évaluation de l'observance et le bilan biologique suivant :
 - NFS
 - Transaminases
 - Créatininémie
 - Glycémie

Après le 1^{er} mois de traitement, le suivi clinique sera maintenu à un rythme mensuel jusqu'au 3^{ème} mois.

- **M2** : examen clinique incluant le poids, évaluation de l'observance,
- **Mois 3** : examen clinique incluant le poids, évaluation de l'observance, et le bilan biologique suivant
 - NFS
 - Transaminases
 - Créatininémie
 - Glycémie.
 - Amylase
 - Cholestérol et triglycérides

Mois 6, M12 et tous les 6 mois : examen clinique incluant le poids, l'évaluation de l'observance, la tolérance, l'efficacité clinique, le bilan biologique standard (NFS, transaminases, créatininémie, glycémie, lipidémie) et immuno-virologique (CD4, charge virale), Après le troisième mois de traitement, le suivi clinique sera maintenu à un rythme au maximum trimestriel. L'évaluation de la réponse immunovirologique (numération des CD4 et CV) au traitement ARV sera effectuée tous les six mois.

IV-METHODOLOGIE

1- LIEU D'ETUDE :

La présente étude s'est déroulée au service de pharmacie et de laboratoire de l'hôpital de Sikasso et à la pharmacie du Cerkes.

1-1- PRESENTATION DE LA REGION DE SIKASSO [21]

Sikasso encore appelé KENEDOUGOU, est la troisième région administrative du Mali. Elle est située dans la partie méridionale du territoire et est limitée :

- Au nord par la région de SEGOU
- Au nord-ouest par la région de KOULIKORO
- Au sud par la république de la COTE D'IVOIRE
- A l'est et au nord – est par le BURKINA FASO
- Au sud ouest par la république de GUINEE.

La région de SIKASSO est un carrefour de commerce et d'échange de culture. Elle couvre une superficie de 71 790 km² pour 2 309 260 habitants [ref]. Les principales ethnies sont : Senoufo, Bambara, Minianka.

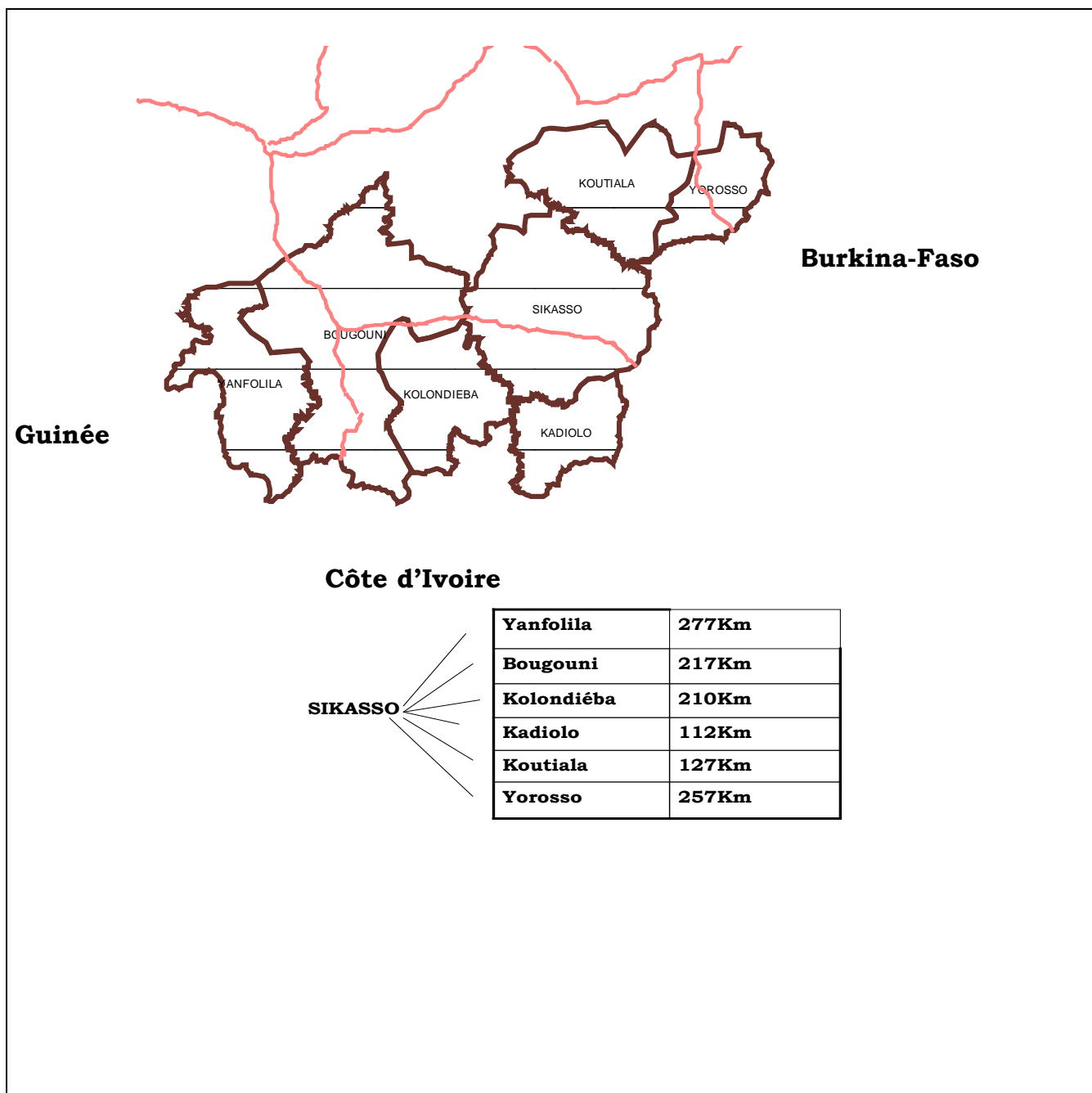
Les principales religions sont l'islam, le christianisme et l'animisme.

Le découpage administratif de la région comprend : 7 cercles ; 147 communes et 1821 villages.

L'économie est essentiellement basée sur l'agriculture, l'élevage, l'artisanat, le commerce et les unités industrielles suivantes : 10 usines d'égrenage de coton, l'Huilerie Cotonnière du Mali (HUICOMA), une usine de thé, une usine d'extraction de beurre de karité, une usine de transformation de mangues et des mines d'or.

La couverture sanitaire de la région connaît une amélioration avec un hôpital de deuxième référence situé dans la capitale régionale, des Centres de santé de référence (Csref), des Centres de Santé Communautaire (CSCOM), des dispensaires de quartier, des cabinets médicaux et des cliniques privées.

REGION DE SIKASSO



1-2 - PRESENTATION DE L'HOPITAL [22]

1-2 -1 Création et mission :

Créé depuis 1930, l'établissement a évolué sous plusieurs appellations :

- Assistance médicale indigène ;
- Assistance médicale africaine ;
- Hôpital secondaire ;
- Hôpital Régional en 1972.

La loi N0-03-018 du 14 Juillet 2003 crée l'hôpital de SIKASSO qui est un Etablissement Public Hospitalier (E P H) doté de la personnalité morale et de l'autonomie financière.

L'hôpital est constitué en partie de bâtiments datant des temps coloniaux.

Il a pris sa configuration actuelle avec :

- La construction du nouveau pavillon en 1991
- La réfection du centre d'appareillage orthopédique
- La rénovation du bloc administratif avec ouverture d'un centre d'ophtalmologie et surtout,
- La réhabilitation totale des différents services et la construction d'un bloc des urgences en fin 2001 en prélude à la Coupe d'Afrique des Nations (CAN) 2002
- La rénovation du bloc de la chirurgie I et II
- La rénovation et l'agrandissement du laboratoire et l'acquisition de nouveaux matériels en Novembre 2005 avec l'appui du projet ESTHER
- L'équipement de la buanderie avec l'acquisition notamment de deux machines à laver.

L'hôpital de Sikasso a pour mission de participer à la mise en œuvre de la politique nationale de santé sur l'étendue du territoire de la Région de Sikasso.

A ce effet, il est chargé de :

- Assurer le diagnostic, le traitement des malades, des blessés et des femmes enceintes ;
- Prendre en charge les urgences et les référés ;
- Assurer la formation initiale et continue des professionnels de la santé ;
- Conduire des travaux de recherche dans le domaine médical.



1-2 -2 Organisation et fonctionnement de l'hôpital :

La direction de l'hôpital de Sikasso se compose comme suit :

- Un Directeur général
- Un Directeur général adjoint
- Un agent comptable
- Un surveillant.
- Un inspecteur des finances
- Un médecin gestionnaire

Les différents services techniques et autres locaux sont les suivants :

- Un laboratoire d'analyses biomédicales,
- Un service pharmacie constituée d'une pharmacie de jour et d'une pharmacie de nuit,
- Un cabinet dentaire,
- Un service de gynéco obstétrique,
- Un pavillon de médecine,
- Le service de Pédiatrie,
- Deux pavillons de chirurgie

- Un bloc des urgences,
 - Un service de radiologie,
 - Un service de réanimation,
 - Un bloc opératoire,
 - Un service d'ophtalmologie,
 - Un bloc administratif,
 - Un service orthopédie -kinésithérapie.
 - Une morgue,
 - Une cuisine, des toilettes
 - Un bloc de nouveau pavillon
- Un lieu d'incinération

1-2-3 Situation géographique

L'hôpital de Sikasso occupe une superficie de 4 hectares et est situé en plein centre ville. Il est limité au sud par le grand marché ; au sud-ouest par le centre social de la mission catholique ; au nord-ouest par le dispensaire central ; à l'est par le groupe scolaire A, la Banque Nationale de Développement Agricole (BNDA), la Direction régionale des impôts, la Poste et la Société de Télécommunications du Mali (SOTELMA).

1-3- LE SERVICE DE LABORATOIRE - PHARMACIE

Pharmacie hospitalière

Elle comprend un magasin de stockage, une surface de vente de jour et de nuit.

Le personnel est composé de :

- Le Pharmacien chef,
- Un infirmier d'état,
- Un préparateur en pharmacie,
- Quatre gérants aides comptables

Pour ce qui concerne la dispensation des antirétroviraux le bureau du pharmacien dispensateur sert de salle de dispensation, nous disposons d'une armoire en bois à deux battants pour stocker les ARV, une table, des étagères pour les médicaments IO, un ordinateur pour la gestion des données et un magasin de stockage des ARV.

La dispensation est assurée par :

Le pharmacien dispensateur et les deux adjoints

Les étudiants hospitaliers

Laboratoire

Il apparaît comme l'un des services les plus fréquentés.

Les activités menées au laboratoire sont très diversifiées et sont à l'image de sa dotation en équipement technique.

1-3 -1 Les prestations assurées

- La biochimie et ionogramme standard,
- L'hématologie (bilan d'hémostase, électrophorèse de l'hémoglobine),
- La parasitologie,
- La sérologie,
- L'immunologie (La numération des lymphocytes TCD4),
- La bactériologie (culture bactérienne et hémoculture, spermogramme).
- La transfusion sanguine,

1-3 -2 Le personnel :

Le laboratoire de l'hôpital de Sikasso fonctionne grâce à un personnel qui est composé comme suit

Un pharmacien responsable de laboratoire,

Un pharmacien d'appui en transfusion sanguine,

Trois assistants médicaux,

Deux techniciens supérieurs de santé,

Un technicien de santé,

Une secrétaire,

Un technicien de surface,

Deux étudiants en pharmacie en fin de cycle.

1-3 -3 Les locaux:

Deux bureaux pour les pharmaciens,

Un bureau pour le major,

Une salle de garde,

Un secrétariat,

Deux magasins,

Une salle d'hématologie,

Une salle de bactériologie,

Une salle de Bascilloscopie pour la recherche BK,

Une grande salle avec les paillasse de biochimie, de parasitologie et de sérologie,

Une salle de prélèvement vaginal,
Une salle de prélèvement de donneurs de sang,
Trois toilettes.

1-3 -4 Equipements :

- Quatre (4) microscopes (3 électriques et 1 à fluorescence)
- Une étuve à température réglable
- Dix (10) réfrigérateurs
- Un autoclave à vapeur d'eau
- Deux (2) centrifugeuses
- Un bain marie à température réglable
- Deux (2) spectrophotomètres pour la biochimie
- Un appareil Facs count pour le comptage des CD4
- Deux (2) compteurs hémogrammes
- Un photomètre de flamme pour l'ionogramme
- Un appareil pour l'électrophorèse de l'hémoglobine
- Deux chaînes Elisa
- Un distillateur d'eau
- Un appareil d'hémostase

1-4- Centre de Référence Kéné Dougou Solidarité (CERKES) [23]

1-4-1 Création et Mission:

Le centre de Référence Kéné Dougou Solidarité (CERKES) a ouvert ses portes en mai 1998 dans le but d'apporter un soutien médico psychosocial aux personnes infectées et affectées par le VIH dans la région du kéné Dougou plus connue sous le nom de Sikasso.

Ce centre a été ouvert avec le soutien financier initial de Plan Mali ; il bénéficie également de l'appui financier du Ministère de la Santé de la République du Mali, du Ministère français de la Coopération, du GIP/ESTHER (Ensemble pour une Solidarité Thérapeutique Hospitalière En Réseau), des associations françaises Sidaction, Solidarité Sida, de la coopération suisse, du fonds mondial à travers le Haut Conseil National de Lutte Contre le Sida (HCNLS) et ARCAD/SIDA.

Le CERKES assure une prise en charge en son sein, aux domiciles des patients qui le souhaitent et en milieu hospitalier. Il est situé dans le quartier Wayerma I de Sikasso non loin de l'hôpital avec lequel il a de bonnes relations de collaboration.

Il a pour mission :

- De promouvoir le dépistage volontaire précoce
- D'assurer un soutien médico-psychosocial aux personnes infectées et affectées par le VIH/SIDA

1-4-2. Configuration :

2-4-2-1 Les locaux:

- Une salle d'accueil et de documentation
- Un laboratoire pour le dépistage
- Deux salles de soins de trois lits chacune (une pour hommes et une pour femmes)
- Trois salles de conseils
- Un bureau affecté de l'animation de la ligne verte
- Une pharmacie communautaire
- Trois bureaux pour l'administration

2-4-2-2 Le personnel :

- Un directeur
- Un responsable du dépistage conseil
- Un responsable de la prise en charge psychosociale
- Trois médecins
- Une pharmacienne
- Un laborantin
- Deux infirmiers
- Une assistante sociale (technicienne de développement communautaire)
- Deux secrétaires
- Un comptable
- Un gestionnaire
- Trois conseillers psychosociaux
- Deux animateurs
- Un chauffeur
- Deux gardiens
- Un technicien de surface

1-4-2-3 Unités :

Le centre est divisé en unités distinctes mais complémentaires qui travaillent en synergie.

- L'unité administrative et comptable
- L'unité d'accueil, d'information et orientation
- L'unité de dépistage conseil
- L'unité de prise en charge médicale
- L'unité de prise en charge psychosociale

2- Période et Type d'étude

C'est une étude prospective sur le suivi de la prescription de l'association 3TC/D4T/NVP chez les patients vivants avec le VIH1 à l'hôpital de Sikasso et au Cerkes qui s'est déroulée de janvier à décembre 2008.

3- Population d'étude

Les adultes naïfs au traitement antirétroviral suivis à l'hôpital de Sikasso et au Cerkes.

3-1 Critères d'inclusion

Ont été inclus dans notre étude :

Les personnes vivant avec le VIH1 sous le schéma D4T /3TC/NVP,
Ayant accepté de participer à l'étude.

3-2 Critères de non inclusion

N'étaient pas inclus dans notre étude :

- Les patients qui ne sont pas sous le schéma D4T /3TC/NVP,
- les patients n'ayant pas accepté de participer à l'étude.

3-3 Collecte des données et considération éthique:

Les données ont été recueillies sur une fiche d'enquête individuelle préétablie

Nous nous sommes entretenus avec les patients et nous avons obtenu leur consentement éclairé.

La confidentialité et l'anonymat étaient garantis pour tous les patients.

Variables étudiées:

Sexe, âge, résidence, profession, statut matrimonial, observance, le poids, les molécules, issu du malade, taux de CD4, les effets secondaires, les changements de traitement et leurs motifs.

3-4 L'inclusion et le suivi des patients

3-4-1 L'observance

Définition

L'observance a été définie comme suit :

- respect des rendez-vous indiqués lors de la visite précédente
- patient n'ayant pas eu de rupture jusqu'à 72 heures avant son rendez-vous.

Les médicaments utilisés dans notre étude

Inhibiteur Nucléosidique de la Transcriptase Inverse :

- La Lamivudine 150 mg : 1cp chaque 12 h
- La Stavudine 30 mg : 1cp chaque 12 h

Inhibiteur Non Nucleosidique Transcriptase Inverse :

- La Nevirapine 200mg: 1cp /jour pendant 2 semaines, ensuite 1 cp chaque 12h.

Ces différentes molécules se présentent sous l'association fixe (D4T + 3TC + NVP).

- L'Efavirens 600mg : 1cp au coucher

3-4-2 Suivi des patients

Tous nos patients étaient sous cotrimoxazole avant l'inclusion.

A l'inclusion, les patients ont bénéficié d'une éducation thérapeutique individuelle et ont eu 14 jours de traitement.

Après les 14 premiers jours; l'observance a été évaluée et le traitement pour un mois a été reconduit, puis deux mois de traitement. Au rendez-vous suivant, trois mois sont délivrés selon l'observance du patient.

L'évolution du taux de CD4 a été évalué entre l'inclusion et le sixième mois du traitement.

4- Saisie et analyse des données

Le texte a été saisi sur le Microsoft Word office 2007.

Les données ont été saisies et analysées sur EPI infos version 6.04

Le test Ki2 de Yates a été utilisé pour comparer les proportions et le seuil de significativité a été fixé à 0,05.

V-RESULTATS

1 - DONNEES SOCIODEMOGRAPHIQUES

Tableau I : Répartition des patients selon le sexe

SEXE	Fréquence	Pourcentage
Féminin	92	65,70
Masculin	48	34,30
Total	140	100,0

Le sexe féminin était majoritaire avec 65.7%.

Tableau II : Répartition des patients selon l'âge

Tranche âge (année)	Fréquence	Pourcentage
18-35	74	52,8
36-43	34	24,3
44-60	32	22,9
Total	140	100,0

Les patients de la tranche d'âge 18-35 ans ont été les plus représentés avec 52.8%.

TABLEAU III : Répartition des patients selon le statut matrimonial

Statut matrimonial	Fréquence	Pourcentage
Mariés	83	59.3
Veufs	29	20.7
Célibataires	25	17.9
Divorcés	3	2.1
Total	140	100

La majorité de nos patients était mariée avec 59.3%.

Tableau IV : Répartition des patients selon l'activité menée

Activité menée	Fréquence	Pourcentage
Ménagère	62	44,3
Cultivateur	19	13,6
Vendeuse	19	13,6
Commerçant	8	5,7
Chauffeur	6	4,3
Autres	26	18,57
Total	140	100,0

Les ménagères étaient les plus nombreuses avec 44,3 %.

Autres: Enseignants (3), Forgeron (2), Maçons (2), Tôlier (1), Menuisiers (2), tradithérapeute (1), gardes (4), teinturière (1), Tailleur (1), Eleveur (1), Saisonnier (3), Planteur (2), Elèves (3).

Tableau V : Répartition des patients selon la résidence

Résidence	Fréquence	Pourcentage
Commune de Sikasso	106	75 ,71
Hors commune de Sikasso	34	24,29
Total	140	100,0

Les résidants dans la commune de Sikasso étaient les plus représentés avec 75,71 %.

2- DONNEES ANALYTIQUES

Tableau VI : Répartition des patients selon le poids à l'inclusion

Tranche de Poids (kg)	Fréquence	Pourcentage
30-59kg	108	77,1
60-100 kg	32	22,9
Total	140	100,0

A l'inclusion 77,1% des patients avaient un poids inférieur à 60kg.

Tableau VII: Répartition des patients selon le taux de T CD4 à l'inclusion

Taux de CD4 (cellules/mm ³)	Fréquence	Pourcentage
1-200	55	39,3
201-350	83	59,2
351-500	1	0,7
Total	140	100

Au début du traitement 59,2% des patients avaient un taux de T CD4 compris entre 201-350 cellules /mm³.

Tableau VIII : Proportion des patients selon les effets secondaires observés au cours du traitement.

Effets Secondaires	FREQUENCE	POUCENTAGE
Effets secondaires non rapportés	110	77,9
Effets secondaires rapportés	30	22,1
TOTAL	140	100

Des effets secondaires ont été observés chez 22,1% de nos patients.

Tableau IX : Répartition selon les différents types d'effets secondaires rapportés au cours du traitement.

Effets Secondaires	Fréquence	Pourcentage
Neuropathies Périphériques	15	50
Rash Cutané	10	33,33
Troubles Gastro-intestinaux	5	16,67
Total	30	100

Les neuropathies périphériques ont été les effets secondaires les plus rapportés avec 50% des cas.

Tableau X: Répartition selon les changements de traitement

LES MOLECULES	FREQUENCE	POUCENTAGE
D4T+3TC+NVP	136	97,1
D4T+3TC+EFV	4	2,9
TOTAL	140	100

Seulement 2,9% des patients ont connu un changement de traitement. Ce changement était dû à la tuberculose.

Tableau XI : Répartition des patients selon leur devenir au sixième mois de traitement

Devenir	Fréquence	Pourcentage
Patients réguliers	115	82,2
Perdus de vue	18	12,8
Décès	7	5
Total	140	100

Les patients réguliers étaient de 82,2% des cas.

Tableau XII : Répartition des patients selon le taux de T CD4 au sixième mois

Taux de CD4 (cellules/mm ³)	Fréquence	Pourcentage
1-200	22	19 ,13
201-350	40	34 ,78
351-910	53	46,08
TOTAL	115	100

Seulement 19,13% de nos patients avaient un T CD4 entre 1-200 à M6

Tableau XIII : Répartition des patients selon la variation du poids au sixième mois

Tranche de poids (kg)	Fréquence	Pourcentage
30- 60kg	36	31,30
60-100 kg	79	68 ,70
Total	115	100

Seulement, 31,30 de nos patients avaient un poids compris entre 30 et 60

Tableau XIV : Evolution du poids entre l'inclusion et le sixième mois du traitement.

Tranche de Poids (kg)	M0	M6
30- 60kg	83 (72,17%)	36 (31,30%)
60-100 kg	32 (27 ,83%)	79 (68 ,70%)
Total	115 (100%)	115 (100%)

P=0,000053

Au début du traitement, 72,17% de nos patients avaient un déficit pondéral. Après 6mois seulement 31,30% avaient un poids inférieur à 60kg.

Tableau XV : Répartition des patients selon les motifs d'inobservance

Motifs d'inobservance	Fréquence	Pourcentage %
Voyage	5	50
Oubli	4	40
Effets secondaires	1	10
Total	10	100

Le voyage a été le motif d'inobservance le plus rapporté

Tableau XVI : Comparaison du taux de TCD4 à l'inclusion et au sixième mois du traitement.

Taux de CD4 (cellules/mm ³)	M0	M6
1-200	33 (28,7%)	22 (19,13%)
201-350	82 (71,3%)	40 (34,78%)
351-910		53 (46,08%)
TOTAL	115 (100%)	115 (100%)

P=0,000165

A l'inclusion, 28,7% de nos patients avaient un taux de TCD4 entre 1-200cellule/mm³

Au sixième mois 19,13% seulement avait un déficit immunitaire sévère.

Tableau XVII: Répartition des patients selon l'observance à M6

Observance à M6	Fréquence	Pourcentage
Observant	105	91,30
Non Observant	10	8,70
Total	115	100,0

Parmi nos patients réguliers à M6, 91,3% étaient observant.

TABLEAU XVII : Relation entre l'observance et le sexe

Observance	Bonne	Mauvaise	Total
Sexe			
Féminin	72 (92,30%)	6 (7,70%)	78 (100%)
Masculin	33 (89,19%)	4 (10,81%)	37 (100%)
Total	105 (91.30%)	10 (8.70%)	115 (100%)

P =0,724132

Le sexe féminin était le plus observant soit 92.30%.

TABLEAU XVIII : Relation entre les effets secondaires et l'observance

Observance	Bonne	Mauvaise	Total
Effets Secondaires			
Neuropathies périphériques	12 (80%)	3 (20%)	15 (100%)
Rash cutané	9 (90%)	1 (10%)	10 (100%)
Effets gastro-intestinaux	4 (80%)	1 (20%)	5 (100%)
Total	25 (83,33%)	5 (16,67%)	30 (100%)

P =0,787136

Parmi ceux qui ont présentés des effets secondaires, 83,33% avaient une bonne observance.

VI-COMMENTAIRES ET DISCUSSION

Le but de notre étude était de suivre la prescription de l'association 3TC/D4T/NVP chez les patients adultes vivants avec le VIH.

-1. Contraintes et difficultés

Le nombre élevé de perdus de vue et le manque de bilan virologique.

Au cours de notre étude de janvier 2008 à décembre 2008 nous avons suivi 140 malades sous l'association D4T + 3TC + NVP.

2. Les caractéristiques socio démographiques

2-1- Sexe

Le sexe féminin était prédominant soit 65,7% avec un ratio de 1,9. Ce résultat est comparable à celui de Coulibaly S.M qui a trouvé 63,7% en faveur des femmes au CHU du Point G [24] et aussi celui de Goïta D au Cerkes [25]. Cette féminisation du sexe s'expliquerait par la vulnérabilité de la femme face au VIH [24].

2-2-L'âge

La tranche d'âge la plus représentée était celle de 18ans à 35 ans soit 52,8% avec des extrêmes de 18 à 60 ans. Dans une étude similaire Haïdara a trouvé 51,02% au CHU Gabriel Touré au Mali dans une tranche d'âge de 35ans et plus [26]. Ce taux élevé pourrait s'expliquer par le fait que c'est la tranche d'âge la plus active sexuellement.

2-3-Statut matrimonial :

Les mariés étaient majoritaires avec 59,3% de l'échantillon. Ce résultat est comparable à ceux de Goita D au CERKES avec 57,1% [25] et Siby M avec 52,7[27] au CHU Gabriel Touré. Cette prédominance des mariés pourrait s'expliquer d'une part par le phénomène socioculturel comme le Lévirat et le Sororat fréquent dans notre société et d'autre part par la polygamie. Cela favoriserait l'assistante mutuelle du ou des partenaires.

2-4- L'activité menée:

Les ménagères étaient les plus nombreuses avec 44,3% de notre échantillon. Ce taux est comparable à celui trouvé par Oumar AA au Mali avec 46,08% [2] et KUISSI au Cameroun avec 43,9% [31].

Les vendeuses suivaient avec 13,6%. Ce taux s'expliquerait par le faite que c'est un groupe vulnérable.

2-5- Résidence :

La majorité de nos patients venait de la commune urbaine de Sikasso avec 75, 71% des cas. Ce résultat est similaire respectivement à ceux de Haïdara avec 86,73% [25] et de Sissoko avec 74,4% [28] des patients dans le district de Bamako. Ce résultat s'expliquerait par la grande concentration de la population dans la ville et la proximité des sites de prise en charge.

3-Données analytiques :

3-1-Poids :

A l'inclusion 72,17% de nos patients avaient un poids inférieur à 60 Kg. Ce taux a chuté à 31,30% au sixième mois du traitement. La différence était statistiquement significative ($p=0,000053$). Ceci démontre l'efficacité des molécules utilisées dans le traitement. Il ya eu un gain pondéral, ce qui favoriserait une amélioration de la qualité de vie des patients. Ce résultat concorde avec ceux de Coulibaly S M qui a eu 7kg de gain entre le 1^{er} et le 6^{ème} mois de traitement [23], et Haïdara avec 40,43% [26].

3-2- Effets secondaires :

A la fin de notre étude 77,9% des patients n'avaient pas présenté d'effets secondaires. Seulement 22,% ont présenté au moins un effet secondaire, résultat concordant avec celui de Touré A.M qui a trouvé que 26,3% des patients présentaient au moins un effet secondaire chez 297 patients sous 3TC/D4T/NVP sur une période de 6 mois [30]. Par contre Zannou D. M à Cotonou dans une étude rétrospective sur 2 ans chez 130 patients à majorité sous 3TC/D4T/NVP, a trouvé que 75,4% présentaient au moins un effet secondaire [31].

Parmi les effets secondaires, les neuropathies périphériques ont représenté 50%, comme dans l'étude de Zannon D. M à Cotonou avec 64.6% de troubles neurosensoriels [31]. Les rashes cutanés ont représenté 33,3% contre 19,0% chez Coulibaly S [24]. La nature et la fréquence de ces troubles pourraient disposer les patients à une rupture d'observance.

3-3- Changement de traitement :

La tuberculose a été la seule cause de changement de traitement avec 2,8% de l'échantillon, ceci est similaire à celui de Goita D (4,9%) [25].

Le nouveau schéma instauré étaient Stavudine 30mg + Lamivudine 150mg + Efavirenz 600mg (D4T + 3TC + EFV). Cela s'expliquerait par le fait que c'est l'une des premières infections pouvant interférer sur le schéma thérapeutique.

3-4- Devenir du malade :

A six mois du traitement 82,2% des patients étaient réguliers. Les perdus de vue ont représenté 12,1%. Ceci pourrait être du au manque de moyen de transport ainsi qu'à la décentralisation des sites de prise en charge.

Nous avons enregistré 7 décès soit 5% au cours de cette étude. Ceci seraient dus au fait que, souvent les malades viennent à l'hôpital à un stade avancé de la maladie.

3-5- Le taux de T CD4 :

A l'inclusion 28,7% des patients étaient à un niveau d'immunodépression sévère et 71,3% d'immunodépression avancée. Cette lymphopénie serait due à une prise en charge tardive. Ce déficit immunitaire marqué a été observé à Dakar par Kané A [32] qui a trouvé une moyenne du taux de T CD4 à l'inclusion de 196 T CD4 par μl . Six mois après, l'immunodépression était sévère dans 19,13%, avancée dans seulement 34,78% et modérée dans 46,08%.

Le gain de lymphocytes T CD4 était statistiquement significatif au sixième mois avec $P=0,000165$. Ce résultat est comparable à celui obtenu par Bayogo A [33] et de Coulibaly S qui a eu un gain de 174/mm³ au sixième mois.

Cette augmentation de lymphocytes T CD4 étant proportionnelle à l'inhibition de la réplication virale, ce résultat montre l'efficacité du traitement dans la reconstitution immunitaire.

3-6-Observance :

A six mois du traitement 91,30% des patients réguliers étaient observants, seulement 8,70% étaient non observants. Ce résultat est similaire à celui de Keïta J qui a trouvé 13,3% de non observant à la première partie de son étude [34].

Cette bonne observance pourrait s'expliquer par l'éducation thérapeutique mise en route depuis le début du traitement et l'assistance des autres membres de la famille.

Par ailleurs, il n'y a pas eu de différence statistiquement significative entre l'observance et le sexe ($P=0,724132$) ainsi qu'entre l'observance et les effets secondaires ($P=0,787136$).

Le voyage a été le motif d'inobservance le plus fréquent.

VII - CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

A - CONCLUSION

Nous avons réalisé une étude prospective de suivi de la prescription de l'association 3TC/D4T/NVP à Sikasso/Mali chez 140 patients

La majorité des patients avaient un âge compris entre 18-35 ans et le sexe féminin était plus représenté.

La numération des lymphocytes TCD4 et le suivi des patients nous ont permis d'obtenir les résultats suivants :

A l'inclusion, 39,3% avaient un taux de T CD4 de 1-200 ; et 72,17% avaient un déficit pondéral.

Six mois après nous avons constaté les variations suivantes :

Une augmentation du taux de T CD4 et une diminution du déficit pondéral.

Les effets secondaires ont été constatés chez une minorité de patient, la plus part des patients étaient observant. Le voyage était le motif d'inobservance dans la plus part des cas.

Il n'y avait pas de différence significative entre les deux sexes dans l'observance.

Il ressort de notre étude que cette association est bien tolérée et le traitement est satisfaisant. L'immunodépression a régressé et les patients ont eu un important gain pondéral démontrant ainsi l'intérêt de la prescription de l'association 3TC/D4T/NVP chez les patients.

B - RECOMMANDATIONS

Au terme de cette étude les recommandations suivantes ont été formulées :

Au chef de service de pharmacie et de laboratoire Sikasso:

- Instaurer une cellule d'éducation thérapeutique,
- Mener une étude pour suivre l'issue du traitement et les effets secondaires à chaque stade du traitement.

Au Directeur de l'hôpital de Sikasso:

- Renforcer les capacités du laboratoire en ressources humaines et matériel,
- Créer une unité spéciale pour la prise en charge des patients infectés par le VIH
- Former de façon continue le personnel sanitaire,
- Accélérer la mise en place de la charge virale,
- Mener une étude pour montrer l'efficacité des traitements antirétroviraux à Sikasso,
- Renforcer la communication entre les acteurs de prise en charge,

Au Ministre de la santé

- Renforcer la campagne de prévention de l'infection par le VIH/SIDA,

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1- L'ONUSIDA. Le point sur l'épidémiologie de Sida 2007
- 2- Enquête Démographique et de Santé (EDS IV), Mali, Bamako 2006.
- 3- Oumar AA et al : Les Facteurs associés à l'observance du traitement antirétroviral à l'hôpital du Point G.
MALI MEDICAL 2007, T XXII, No 1
- 4- Kissougle N et al : Evaluation du traitement antirétroviral chez les enfants de 0 à 15ans infectés par le VIH au Cameroun en 2007.
Sidanet, 2007, 4(5): 1001
<http://sidanet.refer.org>.
- 5- Politique et protocoles de prise en charge antirétrovirale du VIH/SIDA 2008 :
Cellule de Coordination du Comité Sectoriel de Lutte Contre le Sida Ministère de la Santé
- 6- Rapport 2007 sur les personnes vivant avec le VIH
Direction de l'HOPITAL de SIKASSO
- 7-IDRISSA B. A: La trithérapie antirétrovirale au cours de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de l'adulte. Thèse, Med, Bamako, 2005.
- 8- La structure du VIH
www.inrp.fr/acces/immuno/html/structivh.htm
- 9- MAMETTE .A : Virologie médicale à l'usage des étudiants et praticiens.14^{ème} édition ,1992.
- 10- THIAM P: les changements de schémas thérapeutiques au cours du traitement antirétroviral de l'infection par le VIH. Thèse pharmacie Bamako 06.
- 11-COFFIN JM: Structure and classification of retrovirus in levy J A.
The retoviridae. New York: plenum, 1992:19-50.
- 12-KLATZMANN D et AL: selective tropism of lymphadenopathy associated virus for helper-inducer T lymphocytes. Science, 225, 59-63, 1984.
- 13 : DIOUF.A ; AVRIL A ; CISSE ML ; BOUAICHA JC ; SOW ; CISSE G
Prévention de la transmission mère enfant du VIH en milieu Hospitalier à Dakar (Sénégal) Sa go : 2005
- 14-ONUSIDA-OMS : Le point sur l'épidémie de sida ,2005 :
<http://www.acdi.cida.gc.ca/sida.htm>

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

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

17-14-GIMENZ F, BRAZIER M, COLOP J ET AL : Pharmacie clinique et thérapeutique Paris : Masson ,2000 ; 10-6.

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

19- Mémento thérapeutique 2007 : Infection VIH

20- Niangadou : la suivie de l'observance des patients sous ARV au CESAC de BAMAKO. Thèse pharmacie 2008

21: DIRECTION NATIONALE DE LA STATISTIQUE ET DE L'INFORMATION.
Présentation de la région de Sikasso.

22 : DIRECTION REGIONALE DE LA SANTE
Présentation de l'hôpital de Sikasso. 2007

23 : SECRETARIAT DU CERKES
Présentation du Cerkes. 2007

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

25- Goïta D : L'observance au traitement antirétroviral chez les patients vivants avec le VIH/SIDA au Cerkes de Sikasso
Thèse, phar, Bamako, 2008

26- Haïdara H : Evaluer l'évolution de la charge virale et du taux de CD4 dans une population de malades traités par l'association fixe (D4T+3TC+NVP) à l'hôpital Gabriel Touré de Bamako.
Thèse Pharm Bamako, 2008

27- Siby M : Suivi de l'observance des patients sous antireviraux au service de Médecine de CHU GT.

Thèse Pharm Bamako, 2006

28- Sissoko M: complication rénales au cours du VIH et traitement antirétroviral à l'hôpital du Pont G.

Thèse Méd. Bamako 2005 n°05-M – 81

29- Kuissi : Les dermatoses chez les sujets VIH positif dans le milieu urbain de Yaoundé au Cameroun

Thèse Med, Bamako, 2001.

30 – Touré A M : Tolérance clinique de la combinaison fixe générique Stavudine/ lamivudine/névirapine (Triomune)

Bulletin de la Société de pathologie exotique 2008, vol.101, no5, pp. 404-406

31- Zannon D M et al: Effets indésirables des thérapies antirétrovirales observés chez les patients infectés par le VIH à Cotonou, Bénin

Mali Médical 2007, T XXII, No1 : 37-43

32- Kane A et al : Les effets secondaires dermatologiques des antirétroviraux (ARV) Service de dermatologie CHU Le Dantec-Dakar.

Mali Médical 2007, T XXII, No1 : 22-25

33- Bayogo A : Etude de la cinétique des lymphocytes TCD4+ chez les mono infectés par le VIH et co-infection par la tuberculose.

Thèse : Pharmacie, Bamako, 2007

34- Keita J : le circuit d'approvisionnement des ARV et les problèmes liés à leur utilisation à l'hôpital Gabriel Touré.

Thèse, Pharm, Bamako, 2004.

ANNEXES

FICHE D'ENQUETE :

Numéro ARV :

Age :

Poids 1 :

Poids 2 :

Sexe :

Statut matrimonial : marié :

célibataire :

Veuf (ve) :

Profession :

Ethnie :

Adresse : Sikasso :

autres :

La molécule utilisée :

Les effets secondaires : Rash cutanée prurigo :

Neuropathie périphérique:

Troubles gastro-intestinaux:

Autre à préciser :

Modification de traitement :

La molécule avec laquelle il y a eu modification:

Le taux de CD4 à M0 :

Le taux de CD4 à M6 :

L'observance : bonne

mauvaise

Motifs de l'inobservance : voyage

oubli

effets secondaires

FICHE SIGNALÉTIQUE

Noms: TRAORE

Prénoms : AWA B

TITRE : Suivi de la prescription de l'association 3TC/D4T/NVP chez les patients adultes vivants avec le VIH à l'hôpital de Sikasso et au Cerkes.

Année académique : 2008-2009

Pays d'origine : MALI

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la faculté de médecine, de pharmacie et d'odonto-Stomatologie de Bamako.

Département : Pharmacie Labo

Résumé :

Objectifs : Etudier la prescription de l'association 3TC/D4T/NVP chez les patients adultes vivant avec le VIH à l'hôpital de Sikasso et au Cerkes.

Méthode : étude prospective concernant les patients adultes vivant avec le VIH sous l'association 3TC/D4T/NVP de janvier 2008 à décembre 2008. Déterminer l'observance au traitement de ces malades et les motifs d'inobservance ; les effets secondaires survenus au cours d'un traitement à l'association 3TC/D4T/NVP, les changements de traitement au cours de l'étude ; et aussi suivre l'évolution des T CD4 et du poids.

Résultats : sur 140 patients, 65,70% était de sexe féminin avec un ratio de 1,9. La tranche d'âge de 18-35 ans était la plus représentée avec 52,8% ; 59,3% des patients étaient mariés. Les ménagères étaient les plus nombreuses avec 44,3 %. L'ethnie Senoufo était la plus représentée avec 28,6%; 75,71 % résidaient dans la commune de Sikasso ; 22,1% de nos patients ont présenté des effets secondaires dont les neuropathies périphériques ont été prédominantes avec 50% suivi de rash cutanée 33,33% ensuite les troubles gastro-intestinaux avec 16,67%. Seulement 2,9% des patients ont connu un changement de traitement pour raison de tuberculose. 82,2% de nos patients étaient réguliers, 12,8% était perdus de vue, 5% décédés ; 72,17% de nos patients avaient un déficit pondéral (poids inférieur 60kg) à l'inclusion, après 6mois seulement 31,30% avaient un poids inférieur à 60kg. A l'inclusion, 28,7% de nos patients avaient un taux de T CD4 entre 1-200 ; au sixième mois 19,13% seulement avait un déficit immunitaire sévère. 91,3% de nos patients réguliers étaient observant à M6. Le sexe féminin était le plus observant soit 92.30%.

Mots clés : suivi, prescription, 3TC/D4T/NVP, VIH.

SERMENT DE GALIEN

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

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.
- ❖ D'exercer dans l'intérêt de la santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

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

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

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

Je le jure