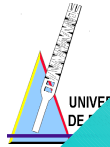


Ministère de l'Enseignement
Supérieur et de la
Recherche Scientifique

République du Mali

Un But - Une Foi



Faculté de Médecine et de Pharmacie - Dermatologie

Année

**Suivi du traitement antirétroviral
(ARV) à base de l'association
3TC/D4T/NVP dans l'USAC de la
commune I du District de Bamako.**

Président :	Pr. HARAMA
Membre :	Dr. SANGARE
Co- directeur :	Dr. Abdou Elimane SANGARE
Directeur de Thèse:	Pr. Elimane MARIKO

A Allah le Tout Puissant, le miséricordieux, le très miséricordieux :
Ce travail est issu de votre volonté.

A Mohamed (Paix et salut sur lui), que la paix de Dieu soit sur lui et sa famille.

Ma grand- mère Mariam :

Tes conseils, tes bénédictions et tes encouragements ont permis la réalisation de ce travail. Tu veillais toujours sur moi lorsque je tombais malade. Aujourd'hui c'est l'occasion pour moi de te dire merci et je serai toujours fier de t'avoir comme grand- mère.

Mon père Souleymane Diakité :

Papa, ton apprentissage, ton amour du travail bien fait, tes conseils et tes bénédictions ont permis la réalisation de ce travail. Sache que tes instructions resteront gravées dans ma mémoire. Que le Tout Puissant te comble de bonheur.

Ma maman Maimouna Samaké :

Merci de m'avoir élevé et pour tes bénédictions qui n'ont cessé de m'accompagner, qui m'ont ouvert beaucoup de portes et qui m'ont épargné bien des difficultés. Tes sacrifices et ton affection ne nous ont jamais manqué .Que Dieu te donne longue vie pour que tu puisses encore veiller sur tes enfants.

Mon tonton Cheickna Traoré :

Tout ce que je dirai ne saura exprimer ce que je ressens. Merci pour tout le soutien que vous m'avez apporté pendant mes études .Puisse Allah récompenser tous les sacrifices consentis.

Ma tante Aissé Guindo dite Ina :

Vous m'avez montré l'importance de l'amour et de l'affection qui vont bien au delà de la valeur financière pour un être. Puisse Allah vous bénir.

Mes frères et sœurs de la famille Diakité à Sikasso :

Aminata, Brema, Afouchata, Cheickna, Karim,
Merci pour vos soutiens, ce travail est le fruit de vos reconnaissances.

Mes cousins et cousines de la famille Traoré :

Fatoumata, Aichata, Boubacar, Amadou, Yacouba, Lalla, Sékou,
Votre sympathie, et votre attachement m'ont été un appui inestimable pour ce travail .Puisse Dieu vous donner longue vie pour que se réalisent vos vœux.

Mon tonton et ami Bocar Konaté :

Les mots me manquent pour exprimer toute ma reconnaissance, recevez mes sincères remerciements, puisse Dieu vous récompenser.

Ma tante Mme Fatoumata Sanogo :

Merci de m'avoir appris les soins infirmiers à l'hôpital Régional de Sikasso, voici le fruit de vos conseils et bénédictions, permettez moi de vous dire encore merci.

Ma tante Mme Maimouna Coulibaly :

Vous avez été pour moi une enseignante exemplaire au second cycle, merci pour vos conseils et bénédictions. Votre attention ainsi que votre souci permanent à mon égard pour ma réussite ne sont jamais passés inaperçus car vous avez été toujours là pour moi.

Les personnels de l'USAC :

Pour votre franche collaboration, dans la réalisation de ce travail, merci pour toujours.

Mes encadreurs :

Dr Birama Sangaré, Dr Abdouharamane Sangaré, Dr Sanokho Mariam Yebedie,

Votre esprit scientifique, vos enseignements quotidiens ont permis de rehausser la qualité de ce travail.

Dr Dramane Koné :

Votre amour pour le travail bien fait et votre esprit d'ouverture ont suscité notre admiration, nous avons pu bénéficier de vos connaissances et de votre encadrement. Recevez toute notre gratitude et notre reconnaissance.

Dr Abdoul Karim Berthe :

Mes mots sont presque faibles pour exprimer toute ma reconnaissance. Merci d'avoir beaucoup contribué à la réalisation de ce travail.

Dr Maiga Aissata Maiga :

T'avoir connu a été une chance pour moi, ton attachement, tes encouragements et conseils indéfectibles, ta disponibilité, et ton soutien m'ont dérivé un grand engouement pour l'élaboration de ce travail.

Saches que les instants de bonheur que nous avons partagés sont et resteront pour moi des souvenirs indélébiles. Que la grâce de Dieu t'accompagne dans ta carrière professionnelle.

Tout le personnel de l'officine Sagadjie :

Dr Boubacar Traoré, Adama Cissé, Mme Sawadogo Oumou Sissoko, Fatoumata Barazo
Merci de m'avoir beaucoup aidé pour la réalisation de ce travail.

Dr Géraldine Kamgno Taboué, Dr Keita Penda Thiam :

Je ne saurais comment vous remercier pour le soutien que vous m'avez apporté pendant ce travail.

Mme Diallo Aminata Ouonogo :

Je ne saurai comment te remercier pour avoir aidé à améliorer la qualité de ce travail .Que Dieu te bénisse!

Mes amis et aînés : Dr Saïd Diakité, Abdramane Bah, Famakan Diakité,

Pour votre soutien moral. Recevez mes respects les plus distingués.

Mes amis : Dr Dramane Kone (notre responsable de classe), Dr Ibrahima Traoré, Abdoul Kader Dramé, Dr Massiriba Kone, Sékou Cissé, Massiré

Soumaré, Dr Lassina Y Diarra, Dr Hassane Doude, Djakaridja, Fatoumata Touré, Faity Diarra, Salim Dembélé, Mamadou Bouya

Vous êtes plus que des amis pour moi, merci pour la confiance et la tendresse que vous me témoignez et qui m'ont permis de surmonter les pentes difficiles. Trouvez le gage de mes sincères considérations.

Puisse Dieu nous aider à garder toujours cette complicité.

Mes cadets de la faculté

Emmanuel, Michel, Djeneba Fofana, Adama Samake, Oumar Athaher,
Merci et beaucoup de courage dans vos études.

Mariam Berthe, Assan Diallo, Be, Rokia, Djeneba:

Je serai toujours reconnaissant de votre bien fait pour moi votre soutien et conseil ont été sans faille pour ma réussite.

Mes maîtres de Karaté :

Dr Issa Diallo, Bakary Koné, Mamady Mougara, Souleymane, Cheick, Kader, Adama,

Merci pour votre affection, et l'amour qui m'ont motivé d'ailleurs de travailler, soyez en remercier.

Mon ami d'enfance Dr Mory Koné :

Merci pour ta gentillesse, ta sympathie, ta générosité, tes soutiens moraux qui ont contribué à cette réussite inattendue, merci infiniment.

Mme Konaté Saratou Karembe, Mme Konate Coumba Diallo,

Merci pour votre considération à ma personne et souci pour ma réussite.

Mes amis de Sikasso et à la faculté :

Fatoumata Niang, Salimata Bathily, Mariam Keita, Sounkalo Traoré, Mohamadou Sanogo, Diakalia Koné, Cheick Tidiane Traore, Kinta

Tous mes sincères remerciements.

L'ADERS (Amicale des Etudiants Ressortissant de la 3ième Région et Sympathisants).

Au Journal Fac –Infos :

Merci pour votre confiance, courage et bonne chance pour le reste des Etudes.

Mes amies de la Commune I : Rokia Konate, Dalla Traoré, Fatoumata Maiga

Pour votre sympathie, votre amitié, votre considération et aimable geste pour moi. Ce travail est le vôtre, les mots me manquent pour vous dire combien, j'ai été comblé de joie de vivre avec vous. Restons liés par la grâce divine, merci infiniment.

Tout le personnel de L'ASACOKA de Kalaban coro,

Pour votre soutien particulièrement Mme Diallo Kadiatou Dianka dite Atou et Mr Broulaye Traoré.

Fatoumata Traoré, Fatoumata Sacko et leurs familles au Point G

Votre accueil très chaleureux, votre sympathie, m'ont permis de réaliser ce travail. Qu'Allah vous donne longue vie.

Toutes les personnes vivant avec le VIH/SIDA,

Pour votre sincérité, votre disponibilité, votre sympathie afin que ce travail puisse se réaliser <<vivez dans l'espoir et n'ayez crainte car tous ensemble, nous vaincrons incha Allah>>.

Merci à tous ceux que j'ai dû oublier et qui de près ou de loin ont contribué à la réalisation de ce travail. Que Dieu vous bénisse. Amen

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 faites un grand honneur en acceptant de diriger ce jury, malgré vos multiples sollicitations. Et c'est avec une extrême rigueur que vous avez participé à l'amélioration de la qualité de ce travail qui est aussi le Vôtre.

Qu'il nous soit permis de vous remercier 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 BIRAMA SANGARE

- ✓ **Diplômé de la faculté de Médecine, de Pharmacie, et d'Odonto-Stomatologie**
- ✓ **Diplômé en IST/VIH de l'université de Paris VII;**
- ✓ **Médecin coordinateur de l'USAC/PVVIH du CSref commune I.**

Cher Maître,

Vous nous faites un immense honneur, en acceptant de juger ce travail.

Vous inspirez, le respect par votre humanisme profond, votre modestie, votre simplicité et votre amour de l'être humain.

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

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

A notre Maître et Co-directeur de thèse :

Docteur Abdourahmane Sangaré

- ✓ **Diplômé de la faculté de Médecine, de Pharmacie, et d'Ondostomatologie**
- ✓ **Diplômé dans la dispensation des ARV**
- ✓ **Pharmacien dispensateur de l'USAC du Csréf commune I**
- ✓ **Responsable du laboratoire d'analyse du Csréf commune I**

Cher maître ;

Nous ne saurions jamais trouver assez de mots pour vous témoigner notre reconnaissance, non seulement pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail, mais aussi pour la simplicité avec laquelle vous nous avez accueilli. Vous avez été l'initiateur de ce sujet et vous l'avez suivi tout au long de sa réalisation, en lui apportant toutes vos qualités scientifiques.

Votre disponibilité nous a permis d'apprécier en vous vos éminentes compétences humaines et scientifiques.

Votre rigueur dans la démarche scientifique, votre amour pour le travail bien fait et votre ponctualité font de vous un maître exemplaire pour la jeune génération.

Soyez assuré de notre profonde reconnaissance et veuillez recevoir nos sincères remerciements. 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

Vous nous avez fait un grand honneur en acceptant de diriger ce travail qui est aussi le vôtre 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 profond attachement.

Liste des Abréviations

ABC: Abacavir

ADN: Acide DésoxyriboNucleique

ALAT: Alanine AminoTransferase

ARV : Antirétroviral

ARN: Acide RiboNucléique

AZT : Azido Thymidine

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

CDC : Center of Disease Control

CCR5 : Récepteur de Bêta Chémokine

CCXR4 : Récepteur d'Alpha Chémokine

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CMV : CytoMégaloVirus

CP : Comprimé

CV : Charge Virale

CY P450 : Cytochrome P 450

DDC : Zalcitabine

DDI : Didanosine

D4T : Stavudine

EDS : Enquête Démographique et de Santé

EFV : Efavirenz

ES : Effet Secondaire

GP : GlycoProtéine

USAC : Unité de Soins, d'Accompagnement, et de Conseils

IDV : Indinavir

IMAARV : Initiative Malienne d'Accès aux Antiretroviraux

INTI : Inhibiteur Nucléosidique de la Transcriptase Inverses

INNTI : Inhibiteur Non Nucléosidique de la Transcriptase Inverse

IM : Intramusculaire

IV : Intraveineuse

IP : Inhibiteur de protéase

Kg : Kilogramme

Mg : Milligramme

M1 : Premier mois

M6: Sixième mois

M12 : Douzième mois

NVP : Névirapine

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ONU : Organisation des Nations Unies

PNLS : Programme National de Lutte Contre le SIDA

PVVIH : Personne Vivant avec le VIH

PTME : Prévention de la Transmission Mère Enfant

% : Pourcentage

RTV : Ritonavir

SIDA : Syndrome d'Immuno Déficience Acquise.

TCD4 : Cellule de Différenciation T4

VIH : Virus de l'Immuno déficience Humaine

3TC : Lamivudine

SOMMAIRE

I- Introduction	1
II- Objectifs.....	2
III-Généralités.....	3
A – Le VIH.....	3
B – Les ARV.....	10
IV – Méthodologie :.....	43
V- Résultats	46
VI- Commentaires et discussion.....	58
VII- Conclusion et recommandations.....	61
VIII- Bibliographie.....	63

I-INTRODUCTION :

En 1981 les premiers cas de sida ont été décrits aux Etats-Unis d'Amérique. Vingt ans après le VIH /sida demeure une préoccupation mondiale et figure parmi les causes premières de la mortalité dans le monde [1].

Dans le rapport annuel sur le point de l'épidémiologie de la pandémie du VIH /SIDA en décembre 2006, l'ONU SIDA et l'OMS indiquaient que 39,5 millions de personnes vivent avec le VIH/sida parmi lequel 24,7 se trouvent en Afrique Subsaharienne [2].

Le vaccin contre le VIH n'étant pas disponible pour le moment, la trithérapie antirétrovirale reste l'arme de choix dans le traitement contre le VIH /SIDA. Cette dernière permet de réduire considérablement la morbidité et la mortalité liées au VIH / SIDA en ralentissant de façon progressive la réplication du virus à tel point que la charge virale peut atteindre un seuil de non détectabilité [3].

L'utilisation des ARV à large spectre a vu le jour en novembre 2001, au Mali, à travers une politique nationale dénommée « Initiative Malienne d'Accès au AntiRétroViraux » (IMAARV).

L'association 3TC/D4T/NVP est une combinaison générique antirétrovirale à dose fixe comportant deux molécules de la classe des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) : à savoir la stavudine et la lamivudine et une molécule de la classe des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) qui est la névirapine.

Au cours de son utilisation en pratique courante l'association 3TC/D4T/NVP a fait l'objet de nombreuses études tant sur le plan de son efficacité que de sa tolérance.

-En Thaïlande, Anekthananon et Col [4], ont trouvé que 80,2 % des patients avaient une charge virale indétectable après 24 semaines de traitement et que 12 % des patients ont développé des éruptions cutanées ; l'hépatotoxicité était observée chez 7 % des patients.

-Au Nigeria, Idigbe et Col [5] ont trouvé que l'augmentation des CD4 a été de 186 cellules/mm³ en moyenne après 48 semaines de traitement et que 36 % des patients ont présenté des effets secondaires qui étaient mineurs et passagers.

-Au Cameroun, Laurent et Col [5] ont révélé que la charge virale était indétectable chez 80 % des patients après 24 semaines de traitement et les effets secondaires ont été observés chez 17,8 % des patients.

Au Mali, selon COULIBALY S. la tolérance clinique et biologique de la névirapine chez les patients atteints du VIH/SIDA, a révélé que la nausée et le prurit étaient observés chez respectivement 54,9 % et 16,7 % des cas et l'augmentation de la créatinine était observée chez 90 % des patients [6].

La présente étude portera sur le suivi de la prescription de l'association 3TC/D4T/NVP chez les patients VIH à l'USAC de la commune I de mars 2007 à décembre 2008.

Objectif Général :

Suivi du traitement antirétroviral à base de l'association 3TC/D4T/NVP chez les patients VIH1+ à l'USAC de la commune I de mars 2007 à décembre 2008

Objectifs spécifiques :

- Déterminer la fréquence de prescription de l'association 3TC/D4T/NVP
- Identifier les effets secondaires
- Identifier la substitution de molécules et/ou le changement de ligne thérapeutique.
- Déterminer l'observance au traitement et les motifs d'inobservance.

II-GENERALITES :

A. LE VIH

1-Definition :

Le VIH, est défini comme un élément de la famille des rétrovirus, de la sous famille des lentivirus, identifié en 1983 par l'équipe de Luc Montagnier à l'institut Pasteur de Paris (France) [7].

2. Historique du VIH : [7]

Reconnu en 1981 chez les sujets homosexuels américains, le sida a rapidement été considéré comme une maladie virale transmissible par voie sanguine, la voie sexuelle, et la voie verticale. Dès cette époque les Pneumonies à pneumo cystique jiroveci puis la maladie de kaposi observées chez les patients étaient corrélées à un déficit immunitaire profond.

En 1982 le centre de surveillance des maladies infectieuses (CDC) des Etats-Unis d'Amérique définit le sida comme étant « une maladie évoquant une atteinte de l'immunité à médiation cellulaire liée à certaines maladies ».

En 1983, le premier type du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) a été isolé par l'équipe du professeur Luc Montagnier.

En 1986 la notion de variabilité du VIH était évoquée par l'analyse du virus isolé de différents patients. C'est ainsi qu'un virus apparenté au premier mais génétiquement distinct, était découvert chez les patients originaires de l'Afrique de l'ouest et atteints de sida. Ces virus de la famille des rétrovirus furent alors dénommés VIH1 et VIH2

3. Rappels virologiques et moléculaires sur le VIH :

Le sida est la conséquence grave et tardive de l'infection par le VIH. [8]

Les VIH appartiennent à la famille des rétrovirus. Ces virus sont très répandus parmi les différentes espèces animales. Ils possèdent un ARN de haut poids moléculaire et sont caractérisés par une enzyme la transcriptase inverse, qui transcrit l'ARN viral en ADN « pro viral » permettant l'intégration du génome viral dans la cellule infectée.

Il existe trois sous groupes de rétrovirus.

- Les Oncovirus

- Les Spumavirus
- Les lentivirus

Le VIH1 comprend trois groupes :

- Le groupe M (Major) qui est constitué de 8 sous types de A à H
- Le groupe O (Outlier)
- Le groupe N (groupe non M et non O)

Le VIH2 comprend 5 sous types de A à E

4. Modes de contamination : [9]

4.1 Contamination sexuelle : 70 à 80% des cas

Le virus est présent dans les sécrétions génitales, et peut être transmis lors d'un rapport sexuel non protégé, qu'il soit homosexuel ou hétérosexuel.

En Afrique, la contamination s'effectue essentiellement par voie hétérosexuelle.

Les IST (Infections sexuellement transmissibles) ; le multi partenariat, l'ignorance et la pauvreté sont des facteurs favorisant.

4.2 Transmission par le sang :

Le virus étant présent dans le sang, il peut être transmis lors de pratiques toxicomanes (échanges de seringues), de manière accidentelle, ou lors de la transfusion. Un dépistage systématique des dons de sang a permis de réduire ce dernier mode de transmission (risque résiduel estimé de 1/500000 à 1/1000000)

4.3 Transmission verticale :

La transmission de la mère à l'enfant peut survenir à différentes étapes de la grossesse.

- Intra-utérine : dans les semaines précédant l'accouchement dans un tiers des cas
- Per- partum : au moment de l'accouchement des deux tiers des cas.
- Allaitement : présente également un risque d'infection pour l'enfant estimé entre 5 et 7%.

5- Structure du VIH :

Le VIH 1, tout comme les autres membres de la famille de Retroviridae, est caractérisés par quatre éléments distinctifs, ce sont :

- Une capsid en forme de cône.
- Une transcriptase inverse (enzyme).
- Une couche lipidique semblable à la membrane plasmique de la cellule hôte.
- Une structure membrane / capsid permet l'ouvrage de protéines étrangères [11]

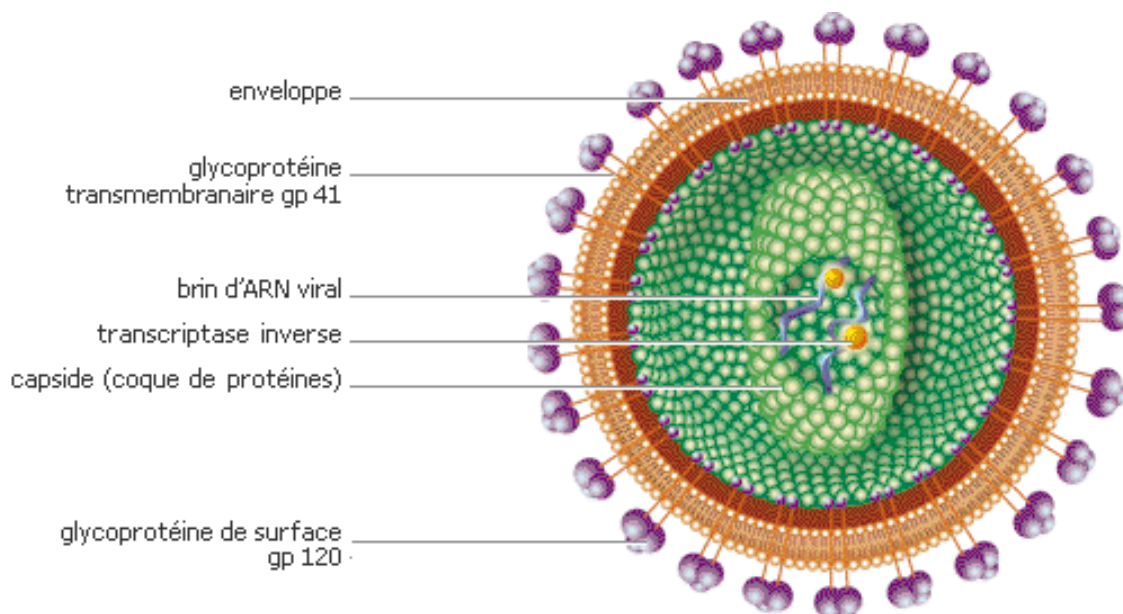


Figure 1 : Structure du virus HIV [11]

6-Organisation Génétique du virus : [12]

Le génome qui compte plus de 9700 nucléoprotéines est composé de l'extrémité 5' vers l'extrémité 3', des trois gènes caractéristiques des rétrovirus qui sont : Gag ; Pol ; Env.

6-1-Le gène Gag (groupe d'antigène) : qui code pour les protéines structurales respectivement du (core) et de (l'enveloppe).

Ils synthétisent une polyprotéine (précurseur) clivée par une protéase virale en trois protéines constitutives du core :

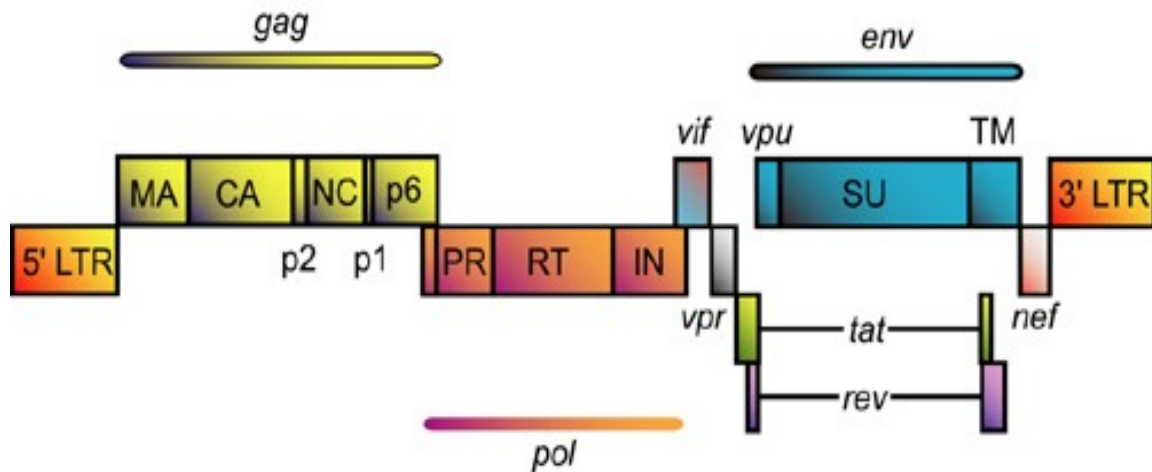
- La P₂₄ (PM= 24000kD) est une protéine majeure de la capsid.
- La P₁₇ (PM= 17000KD) est une nucléoprotéine N- terminale.
- LaP₁₅ (PM= 15000kd) est une nucléoprotéine C terminale, elle-même clivée en deux protéines : P6 ; P9.

6-2-Le gène Env (enveloppe) : qui code pour une précurseur glycolyse de poids moléculaire 160 Kilodaltons clivé dans le cytoplasme par une protéase cellulaire en deux glycoprotéines (gp), qui sont :

- l'enveloppe externe gp120 comportant 55 Kilodaltons de protéines et 65 de carbohydrates.
- Transmembranaire gp41 traverse la bicouche lipidique tandis que la molécule gp120 occupe une position plus périphérique : elle joue le rôle de récepteur viral de la molécule membranaire CD4 des cellules hôtes.

6-3- Le gène Pol (polymérase) : qui code pour différentes enzymes virales qui sont respectivement de l'extrémité N terminale à l'extrémité C terminale :

- **la protéase** : indispensable au clivage du Gag P55 et la maturation du virion.
 - **La transcriptase- inverse** : qui est immunogène au cours de l'infection chez l'hôte.
 - **L'endonucléase** : qui est immunogène au cours de l'infection naturelle.
- En plus de ces trois gènes on retrouve d'autres types de gènes appelés les gènes régulateurs : tat ; rev ; nef ; vif ; vpr, en revanche le gène vpu n'est présent que chez le VIH1 et le gène vpx que chez le VIH2.



(Figure tirée de Fields, B et al. eds. (2000) Fundamentals Virologie) [12].

Figure 2 : Représentation schématisée de l'organisation génétique du VIH1 [10]

6-4-Variabilité génétique :

Parmi les variants du VIH1, on retient trois types :

- Groupe M : groupe majeur inclue la quasi-totalité des variants isolés et est séparé en huit (8) sous types.
- Groupe O : groupe outler
- Groupe N : groupe non M et non O

Le VIH2 peut aussi se classer en sous types.

7- Stabilité Physico- Chimique :

C'est un virus fragile qui meurt quelques minutes seulement en dehors du sang de l'organisme.

Il est tué par :

- La chaleur (55°C) en 30 minutes
- L'alcool éthylique à 70° en 20 minutes
- L'eau de Javel à 1/10^{ème} en 20 minutes

- Le glutaldéhyde à 0,10 % en 10 minutes
- Le chlorure benzalkonique
- Le chlorhexidine dilué au 1/10^{ème} en 30 secondes in vitro.

8- Physiopathologie du VIH :

8-1-Les cellules cible : [7]

Le VIH est, tout comme les autres virus, un virus 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.

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.

8-2-Le cycle de multiplication : [13]

La multiplication du VIH consiste en une 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 qui sont :

8-2-1- 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 de poids moléculaire).

8-2-2-La pénétration du virus :

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

8-2-3-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.

8-2-4-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 polyprotéines virales correspondant d'une part aux gènes gag et pol et d'autre part au gène env.

8-2-5- Le bourgeonnement :

L'assemblage des protéines virales et 2 molécules d'ARN Viral se 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 polyprotéine 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.

8-2-6- 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 de la cellule hôte. Une cellule produit de l'ordre de 100 à 1000 virions qui vont aller infecter d'autres cellules.

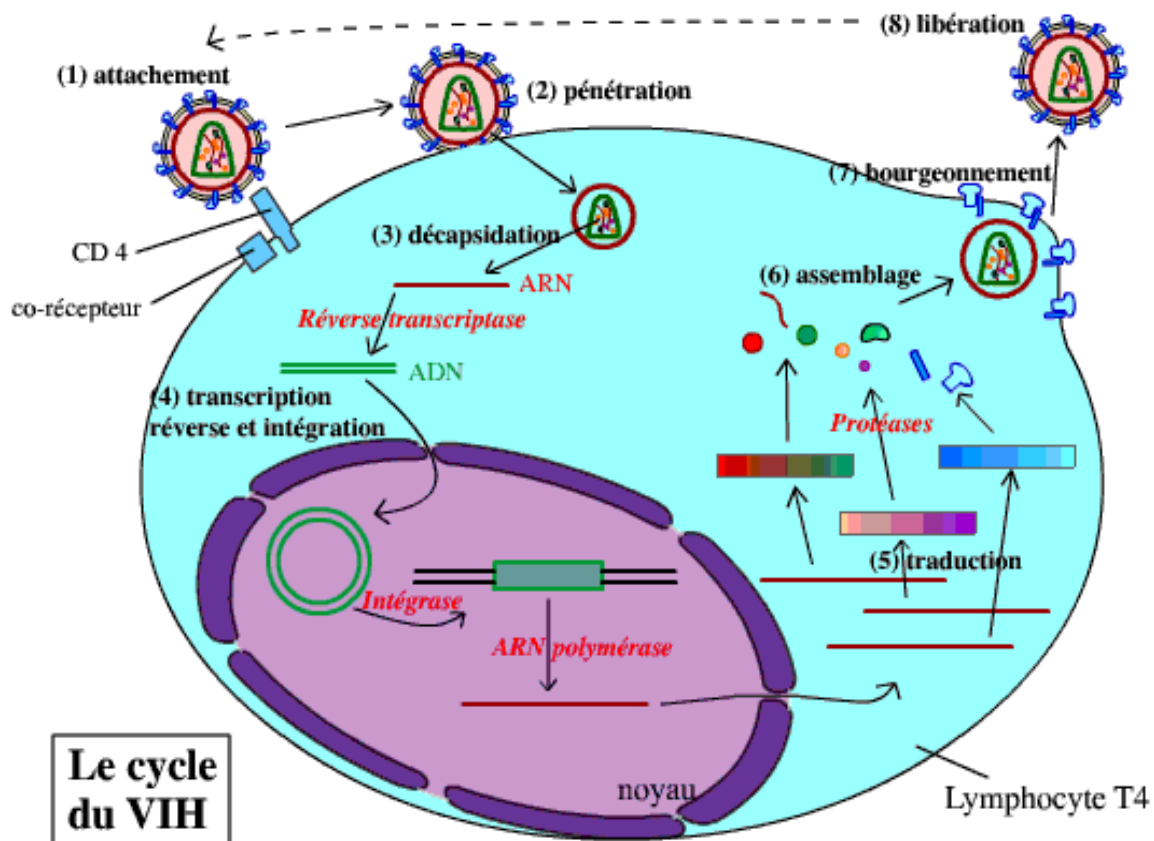


Figure 3 : le cycle de réplication du VIH [14]

B. Les ARV :

1. Définition : les ARV constituent un groupe de médicaments anti infectieux et anti viraux actifs sur les virus du syndrome de l'immunodéficience acquise (VIH 1 et VIH 2). Il s'agit de médicaments essentiellement virustatiques. [15]
Ces médicaments sont destinés à diminuer la réplication virale. Les ARV bloquent la multiplication du virus, mais ne le tuent pas. Aucune molécule n'est à ce jour virucide [16]

2- Classification : [17 ; 18 ; 19 ; 20]

Les ARV sont classés suivant leurs sites d'action.

2-1-Les inhibiteurs de la transcriptase inverse :

Ils agissent sur l'enzyme permettant la synthèse d'ADN proviral à partir de l'ARN viral, étape précédant son intégration dans le génome de la cellule hôte.

2-1-1-Les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse : (INTI)

- **Mécanisme d'action :** En se liant à la transcriptase inverse, ils entrent en compétition avec les nucléosides naturels conduisant à l'interruption de l'élongation de la chaîne d'ADN proviral. Ils sont actifs sur le VIH1 et sur le VIH2.

Les inhibiteurs nucléosidiques ont en commun le devoir d'être tri phosphorylés en position 5' par des enzymes cellulaires actifs.

- Les différentes molécules :

Selon la structure chimique, nous avons :

Les analogues de la thymine :

*La Zidovudine (AZT, ZDV)
3'- azido- 2'3'- didésoxythymidine,

*La Stavudine (D4T)
2',3'didehydro- 2'3' dideoxythymidine

Les analogues de l'inosine:

*La Didanosine (DDI)
2'3'didésoxyinosine

Les analogues de la cytidine:

*La Lamivudine (3TC)
2'3'- didésoxy-3'- thiacytidine

*La Zalcitabine (DDC)
2',3'- didésoxycytidine

*Emtricitabine (FTC)

Les analogues de l'adénine :

*L'Abacavir (ABC)

C'est un analogue carboxylique de nucléoside

*Le Tenofovir

Un inhibiteur nucléotidique déjà monophosphoré

2-1-1-1-La zidovudine (AZT, ZDV) : Rétrovir®

***Présentation :** elle se présente sous plusieurs formes galéniques :

- Gélule à 100mg, 250mg, boîte de 100 gélules
- Comprimé à 300mg boîte de 60 comprimés
- Solution buvable à 10mg /ml flacons de 200ml, 100ml, 240ml
- Solution injectable dosée à 200mg /20ml flacon de 20ml

***Posologie :**

- **Chez l'adulte :** elle est habituellement de 600mg /jour en 2 prises (300mg toutes les 12 heures)
- **Chez l'enfant :** la posologie est de 180 mg/m² de surface corporelle toutes les 12 heures.

Elle peut être administrée par voie orale au cours ou en dehors des repas pour les formes solutions, les gélules et les comprimés et par voie intraveineuse pour les formes injectables.

***Pharmacocinétique :**

- L'AZT est bien absorbée (60-70%) ;
- La fixation aux protéines plasmatiques est faible (34 à 38%) ;
- La demi-vie sérique est d'environ 1 heure ;
- Le catabolisme est hépatique ;
- L'élimination est rénale (90% de la dose ingérée)

***Effets secondaires :**

-Cliniques : ce sont les nausées, l'asthénie, l'anorexie, les céphalées, les douleurs abdominales, la dyspepsie, la fièvre, l'insomnie, les paresthésies, les rashes, vomissements et les myalgies.

-Biologiques : La toxicité la plus fréquente de l'AZT est hématologique : Anémie, leucopénie, neutropénie. Elle est dose dépendante, elle s'observe surtout au stade avancé de l'infection à VIH lorsque le taux de lymphocytes T CD4 + est inférieur à 100/mm³ ou lorsqu'il existe les troubles médullaires préexistants. Un hémogramme de contrôle est alors recommandé.

***Précautions d'emploi :**

- Antécédents d'anémie ou de neutropénie d'où la nécessité d'adapter la posologie et de renforcer la surveillance.
- Insuffisance rénale sévère
- Insuffisance hépatique
- Allaitement déconseillé.

***Interactions médicamenteuses :**

L'utilisation prolongée du paracétamol pendant le traitement augmente l'incidence des neutropénies.

La probénicide augmente la demi-vie de la Zidovudine.

Surveillance en cas d'utilisation de médicaments néphrotoxiques tels que : pentamidine IV, foscarnet et l'amphotéricine B.

Le ganciclovir augmente le risque de toxicité hématologique.

Certains médicaments tels que la cimétidine, le kétoprofène, l'indométacine, la morphine, la codéine, l'aspirine, l'amphotéricine, le ganciclovir peuvent interagir avec l'AZT.

***Contre indication :** L'AZT ne doit pas être administrée en cas :

- D'hypersensibilité à l'un des constituants du produit,
- De troubles hématologiques sévères et l'hémogramme de contrôle (NFS) est alors recommandé.

2-1-1-2-La didanosine (DDI) : Videx®

*** Présentation :**

- Comprimés dispersibles à 25mg, 50mg, 100mg, 150mg, 200mg boîte de 60 comprimés.
- Poudre pour suspension buvable 2 et 4 g
- Gélule dosée à 250mg, 400mg boîte de 30 gélules

***Posologie :**

➤ **Adulte :**

250mg quelque soit le poids chez l'adulte

➤ **Enfant :**

Enfant > 25 kg : 250 mg / jour en prise unique

Enfant < 25 kg : 10 mg /kg en une prise unique

➤ **Enfant** :< 3 mois : l'expérience clinique est insuffisante pour déterminer une adaptation posologique.

La DDI doit être absorbée à jeun une heure avant le repas ou deux heures après par voie orale.

***Pharmacocinétique :**

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

La demi-vie plasmatique est courte (1/2 heure), mais la demi-vie intracellulaire du métabolite actif est prolongée (8 à 40 heures).

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

L'excrétion est rénale

***Effets secondaires :**

- **Cliniques :**

Une neuropathie périphérique plus fréquente, les paresthésies, les crampes, la faiblesse et les douleurs des membres inférieurs s'observent plus souvent chez des patients qui ont des antécédents de ce type (dus au VIH ou à d'autres médicaments neurotoxiques).

Une pancréatite survient chez 5 à 10 % des patients. Les patients ayant des antécédents de pancréatite aiguë ou présentant une atteinte rénale y sont particulièrement exposés.

Les vomissements, les nausées, les diarrhées, le diabète, les ballonnements, la fatigue, les maux de tête, les réactions allergiques sont aussi observés.

- Biologiques :

Elévation de la lipasémie, de l'amylasémie, de l'amylasurie, du taux d'acide urique.

***Précaution d'emploi :** La didanosine ne doit pas être utilisée en cas :

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 didanosine et Stavudine accentue les effets de neuropathie périphérique.

Ne pas mélanger à des jus de fruits, ni à l'eau gazeuse, ni à tout autre liquide acide.

En cas d'association didanosine-indinavir, les prises doivent être espacées d'au moins une heure.

***Contre indication :** La DDI est contre indiqué en cas :

- D'hypersensibilité
- De pancréatite

2-1-1-3-La lamivudine (3TC) : Epivir®

***Présentation :**

- Comprimé dosé à 150mg boîte de 60.
- Comprimé dosé à 300mg boîte de 30.
- Solution buvable à 10mg/ml flacon de 240 ml

***Posologie :**

- Chez l'adulte et l'enfant de plus de 30kg : un comprimé de 150mg deux fois/ jour (toutes les 12 heures)
- Chez l'enfant de 3 mois à 12 ans : 4 mg/kg deux fois /jour sans dépasser la posologie de 300mg/ jour.

***Pharmacocinétique :**

La biodisponibilité 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.

***Effets secondaires :**

Cliniques :

La Lamivudine a une excellente tolérance clinique.

Les effets indésirables suivants sont peu fréquents (fréquence de 1 pour 1000 patients traités) : des nausées, des vomissements, des maux de tête, des douleurs

articulaires, des troubles musculaires, de la fatigue, des éruptions cutanées.

Biologiques : Dans des rares cas, on a observé l'anémie, l'augmentation transitoire de certaines enzymes du foie (ASAT, ALAT), l'augmentation de l'amylase sérique.

***Précautions d'emploi** : La 3TC ne doit pas être utilisée en cas :
Insuffisance hépatique, insuffisance rénale, antécédente de neuropathie périphérique.

***Interactions médicamenteuses** :

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

Aucune interaction pharmacocinétique importante n'a été retrouvée entre la lamivudine et l'interféron alpha.

Une interaction avec le triméthoprime, un constituant de cotrimoxazole, provoque une augmentation de 40 % des doses thérapeutiques de la lamivudine.

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

La lamivudine ne doit pas être prise avec la zalcitabine, ganciclovir en injection ou de foscarnet injectable.

***Contre- indications** :

- Une hypersensibilité
- Des transaminases hépatiques supérieures à cinq fois la limite supérieure de la normale.
- Une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/mn.

2-1-1-4-La stavudine (D4T) : Zerit®

Au même titre que la zidovudine, la stavudine est un analogue de la thymidine dont l'activité antirétrovirale nécessite une triphosphorylation intracellulaire.

***Présentation** : Il existe sous plusieurs formes galéniques :

- Gélule à 15mg, 20mg, boîte de 60 comprimés.
- Gélule à 30mg, 40mg, boîte de 60 comprimés.
- Poudre pour suspension buvable 1mg/ml flacon pour 200 ml.

***Posologie** :

- **Adulte** : 60 à 80 mg/jour en deux prises (toutes les 12 heures)
30mg quelque soit le poids chez l'adulte
- **Enfant** de plus de 3 mois dont le poids < 30 kg : 1mg/kg toutes les 12 heures.

***Administration** :

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

***Pharmacocinétique** :

La biodisponibilité est bonne (>80%). La demi-vie plasmatique est de 1h30 et la

demi-vie intracellulaire nettement plus longue 3-4 heures.
La D4T est éliminée à 40% sous forme inchangée dans les urines.

***Effets secondaires**

Cliniques :

Le principal effet secondaire est la neuropathie périphérique.

Les autres effets non désirés sont : pancréatites, nausées, vomissements, diarrhées, fièvres, vertiges, douleurs, difficultés respiratoires, éruptions cutanées, insomnies, troubles de l'humeur.

.Biologiques :

-Élévation modérée des transaminases hépatiques.

-Élévation des phosphatases alcalines, anémie, neutropénie, thrombopénie.

***Précaution d'emploi :**

Insuffisance rénale, insuffisance hépatique, neuropathie périphérique, pancréatite.

***Interactions médicamenteuses :**

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

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

La stavudine ne doit pas être utilisée en association avec la doxorubicine et la DDI.

***Contres indications :**

- Hypersensibilité
- Transaminases hépatiques ou phosphatase alcaline augmentées de plus de cinq fois la limite supérieure de la normale.

2-1-1-5 Abacavir (ABC) : Ziagen®

C'est un analogue nucleosidique de la transcriptase inverse.

***Présentation :**

.Comprimé à 300mg, boîte de 60 comprimés

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

***Posologie**

-adulte 600mg/jour en 2prises toutes les 12 heures.

-adolescent de plus 12 ans : 16mg/kg/jour en prises

***Effets secondaires**

.clinique : réaction allergiques à type d'éruptions cutanées, fièvre vomissements et diarrhée.

.Biologiques : lymphopénie, élévation de la créatinine, élévation de la créatine

phosphokinase.

Contre indication :

- allergie connue à l'un des constituants ;
- insuffisance hépatique
- grossesse et allaitement
- insuffisance rénale

2-1-1-6 Emtricitabine (FTC) : Emtriva®

Il s'agit d'un analogue nucleosique (cytidine)

***Présentation :**

- gelule à 200mg
- solution buvable à 10mg/ml (attention : biodisponibilité
- différente : 1gelule à 200mg correspond à 240mg en solution buvable.

***Posologie :**

Adulte 1prise par jour selon la clairance de la créatinine

- ≥ 50 200mg (1gelule)/24 heures ;
- 30 à 49 200mg (1gelule)/48 heures ;
- 15à 29 200mg (1gellue) /72 heures
- ≤ 15(dialyse) 200mg (1gelule)/96 heures ;

***Effets secondaires :**

.cliniques :

cephalée, vertige, asthénie, insomnie, diarrhée, nausées, vomissement, dyschromie cutanée dyspepsie, douleur abdominale, éruption, prurit, urticaire.

.Biologiques :

- Elévation dans le sang de : CPK, amylase, lypasémie, ASAT/ALAT, glucose ;
- Triglycérides, bilirubine
- neutropénie, anémie ;
- une acidose lactique et une lipodystrophie ;
- une réactivation d'une hépatite B chronique à l'arrêt de l'Emtricitabine

***précaution d'emploi**

- amylase, lipase, transaminases, glycémie, triglycérides, fonction rénale

***Contre indication :**

- hypersensibilité connue au produit
- utilisation en monothérapie

2-1-1-7-Zidovudine (ZDV) 300mg +Lamivudine (3TC) 150mg : Combivir®

***Présentation :**

Comprimé (lamivudine150mg + Zidovudine300mg) en association fixe ; boîte de 60 comprimés.

***Posologie :**

Elle est de 1 comprimé toutes les 12 heures par voie orale chez l'adulte.

***Pharmacocinétique :**

Elle présente les mêmes caractéristiques pharmacocinétiques que l'AZT et la 3TC.

2-1-1-8-Association AZT +3TC +ABC : TRIZIVIR®

***Présentation :**

Comprimé contenant 300mg de Zidovudine + 150mg de Lamivudine +300mg d'Abacavir ; boîte de 60 comprimés

***Posologie :** 1cp toutes les 12 heures chez l'adulte.

***Contre indication :**

Présente la même contre indication que l'AZT, ABC ou encore la 3TC

2-2-Les Inhibiteurs nucléotidiques de transcriptase inverse :

Le Tenofovir : Viread®

C'est le premier analogue nucléotidique mis sur le marché en 2002.

***Présentation :** est sous forme comprimé de 300 mg ; boîte de 30 comprimés.

***Posologie :**

Doit être adapté selon le niveau de clairance rénale :

- Clairance50ml/min : 300mg/jour
- Clairance = 26- 49 ml/ min : 300mg/2jour
- Clairance = 10- 25 ml/min : 300mg/3jour

***Précaution d'emploi :**

-fonction rénale : à jeun : créatininémie et phosphatémie avant l'initiation, puis tous les mois,

-ionogramme sanguin, uricémie, calcémie.

Effets secondaires : on peut citer

-Hypophosphorémie modérée et fluctuante ;

-Exceptionnellement un syndrome de FANCONI.

Le syndrome de FANCONI est un défaut métabolique affectant le transport rénal, caractérisé par l'incapacité du tubicule rénal à résorber l'eau, le phosphate, le potassium, le glucose, les acides aminés, et autres substances. Il résulte d'une anomalie de la fonction tubulaire du rein.

***Contre indication :**

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

-insuffisance hépatique sévère.

2-3-Les Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)

2-3-1-Mecanisme d'action :

De structure chimique différente des analogues nucléosidiques, ces composés sont des inhibiteurs puissants et très sélectifs de la transcription du VIH1. Ils sont inactifs sur le VIH2. A la différence des analogues nucléosidiques, les INNTI inhibent la reverse transcriptase de façon non compétitive, en se fixant directement sur le site catalytique de l'enzyme. Pour être actifs, ils ne nécessitent pas de modification chimique, en particulier pas de phosphorylation préalable.

Ces produits peuvent présenter une activité anti-rétrovirale importante mais ils se caractérisent tous par l'émergence rapide de résistance en situation de mutation du génome.

2-3-2-Les différentes molécules : On distingue

- Névirapine (NVP) ;
- Efavirenz (EFV) ;
- Etravirine

Les deux premières molécules sont utilisées au Mali.

2-3-2-1-La névirapine (NVP) : Viramune®

La névirapine est un dérivé de la dipyridodiazépinone.

***Présentation :** elle se présente sous forme :

- Comprimé dosé à 200mg, boîte de 60 comprimés
- Solution buvable 50mg/5ml ; flacon de 25, 100, 240ml

***Posologie :**

Doses usuelles :

➤ **Chez l'adulte :**

- La dose est 200 mg/jour ou 20 ml de suspension buvable les 15 premiers jours de traitement permet de tester la sensibilité au produit.

➤ **Chez l'enfant :**

- Age inférieur à 8 ans la posologie est 4mg/kg une fois/jour pendant 15 jours, puis 7mg/kg deux fois/jour,
- Age supérieur à 8 ans la posologie est 4mg/kg une fois/ jour pendant 15 jours puis 14mg/kg deux fois/jour.

***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%).
- L'élimination est rénale.

- Le métabolisme est hépatique.
- La demi-vie moyenne est 25 à 30 heures
- Très bon passage placentaire.

***Effets secondaires :**

➤ **Effets secondaires cliniques :**

Ce sont : éruptions cutanées, fièvres, nausées, vomissements, diarrhées, douleurs gastriques, ulcérations buccales, œdèmes du visage, conjonctivites, myalgies, toxidermies, syndrome de Layer

➤ **Effets secondaires biologiques :**

Ce sont : Leucopénie, cytolysse hépatique, augmentation des gammas GT.

***Précautions d'emploi :**

La névirapine étant un inducteur de cytochrome CYP450, la contraception doit être mécanique (préservatif) car il diminue la concentration plasmatique des contraceptifs utilisés par la voie orale. Une précaution d'emploi s'impose en cas de prise de certains médicaments antituberculeux (rifampicine) et du ketoconazole

***Contre indication :**

- Allergie connue à l'un des constituants,
- Insuffisance rénale ou hépatique.

2-3-2-2-L'efavirenz (EFV) : Stocrin®

C'est un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse du VIH1, sans activité sur le VIH2 ni sur les DNA polymérase humaines.

***Présentation :** Il existe sous plusieurs formes :

- Gélule dosée à 50mg boîte de 30 gélules
- Gélule dosée à 100mg, boîte de 30 gélules
- Gélule dosée à 200mg, boîte de 90 gélules
- Comprimé sécable dosé à 600 mg, boîte de 30 comprimés.

***Posologie recommandée :**

- Adulte : 600mg /j en une prise au coucher.
- Chez l'enfant : 13 à 15kg, 200mg/jour
- 15 à 20 kg, 250mg/jour
- 20 à 25 kg, 300mg /jour
- 25 à 32,5 kg, 350mg /jour
- 32,5 à 40 kg, 400 mg/jour
- >40 kg, 600mg/jour

***Modalité de prise :** administration indifféremment à jeun ou avec le repas.

***Pharmacocinétique**

- biodisponibilité supérieure à 90%.

- sa demi-vie plasmatique varie entre 40 et 55 heures.

- son catabolisme est hépatique par cytochrome P450.

- son excrétion est de 34% urinaire et 61% fécal.

***Effets secondaires :**

.Cliniques : Une éruption cutanée cédant généralement avec la poursuite du traitement, troubles neurologiques (vertiges, insomnie, troubles de l'attention, Somnolence) troubles psychologiques (cauchemars, dépression aiguë, idées suicidaires), troubles digestifs (nausées, diarrhée, douleurs abdominales).

.Biologiques : Une élévation des aminotransférases, élévation du cholestérol total.

***Précautions d'emploi :** Attention à certains médicaments comme les contraceptifs oraux, l'indinavir, la méthadone, la rifampicine, le saquinavir car risque de perturbation des concentrations plasmatiques du produit.

En cas de prise de la rifampicine la dose de l'efavirenz doit être augmentée

***Contre indications :** Il ne doit pas être administré en cas :

- De grossesse surtout à la phase embryonnaire
- D'allergie connue à l'un des composants
- D'insuffisance hépatique et rénale
- D'allaitement maternel

2-3-2-3 Etravirine : Intelence®

C'est un inhibiteur non nucleosidique de la transcriptase inverse du VIH1.

***Présentation :**

Comprimé 100mg

***Posologie :**

200mg 2 prises par jour après un repas

***pharmacocinétique :**

-absorption non affectée (chez les sujets jeunes) par la co-administration le ranitidine ou omeprazole

-hydroxylation par le CYP450 puis glucuronidation

-élimination fécale

-temps de demi-vie d'élimination 30à 40 heures

***Effets secondaires :**

-éruptions cutanées

-maculaires, maculo-papulaires ou érythémateuses

-syndrome de Stevens Johnson, diarrhées, nausées

***Biologiques :**

Amylase, lipase, glucose, cholestérol, triglycérides, ALAT/ASAT, neutropénie

***Précaution d'emploi :**

Antécédants de réactions cutanées sous nevirapine ou efavirenz

***Contre indication :**

-hypersensibilité à l'un des composants

-intolérance au lactose et déficience en lactose

-grossesse

2-4-Les inhibiteurs de protéase IP :

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

➤ Mécanisme d'action des inhibiteurs de la protéase :

Les IP du VIH agissent au niveau du processus d'assemblage des protéines virales nouvellement synthétisées en utilisant l'action d'une enzyme clé qui est la protéase.

Ils ont tous un métabolisme prenant la voie des cytochromes P450. Ils induisent des interactions médicamenteuses avec des produits utilisant les mêmes voies métaboliques comme la rifampicine.

La protéase du VIH clive les polypeptides précurseurs permettant de générer les protéines structurales et enzymatiques du virion. En présence des anti-protéases, des virions immatures sont produits, lesquels sont incapables d'infecter de nouvelles cellules. Les IP sont actifs également sur les lymphocytes T CD4 activés et sur les cellules présentatrices d'antigènes telles que les macrophages.

Les différentes molécules sont :

- Indinavir
- Ritonavir
- Nelfinavir
- (Lopinavir+Ritonavir).
- Saquinavir
- Amprénavir

2-4-1-L'Indinavir : Crixivan®

***Présentation :** Il se présente sous forme de :

- Gélule dosée à 200mg, boîte de 360 comprimés;
- Gélule dosée à 400mg, boîte de 60 comprimés;
- Gélule dosée à 400mg, boîte de 180 comprimés.

***Posologie :**

- 2400 mg/jour en 3 prises de 800 mg toutes les 8 heures.
- Modalités de prise : administration à jeun, 1 heure avant ou 2 heures après les repas
- Apport hydrique d'au moins 1.5 litres /jour afin de limiter le risque de lithiase rénale.

***Pharmacocinétique :**

- La biodisponibilité est de 30 à 60% ;
- Son métabolisme est hépatique par cytochrome P450 ;

- Sa demi-vie plasmatique est de 1,5 à 2 heures ;
- Son élimination est rénale.

***Effets secondaires :**

Clinique : Ceux sont des troubles digestifs à type de nausées (33%), diarrhées (25%), vomissements (15%), douleurs abdominales (15%), céphalées, asthénie, sécheresse de la peau (15%), lithiase des voies urinaires possible.

Biologique : Ceux sont une hyperbilirubinémie non conjuguée, une augmentation des aminotransférases, une anémie hémolytique, un diabète, une augmentation des triglycérides et du cholestérol.

***Contre- indication :** Il ne doit être administré en cas :

- d'insuffisance rénale
- d'insuffisance hépatique.

***Interaction médicamenteuse :** L'indinavir est un inducteur de cytochromes P450, il peut donc interagir avec les médicaments utilisant le même mécanisme tels que les antituberculeux (la rifampicine), les psychotropes et les antihistaminiques.

Précautions d'emploi :

- L'indinavir doit être pris à distance des pansements intestinaux pour éviter le risque de malabsorption ;
- En prévention des lithiases urinaires, il est recommandé de boire suffisamment (1litre) d'eau.

2-4-2-Le Ritonavir : Norvir®

***Présentation :** Il se présente sous formes de :

- Gélule dosée à 100mg boîte de 84 gélules
- Solution buvable dosée à 600mg / 7.5ml

***Posologie recommandée :** est une dose croissante pendant les 14 premiers jours du traitement.

Tableau :

Gélules	Solutions
Adulte : J1 et J2, 300mg x 2/jour	J1 à j2 3.75ml x 2/jour
J3 à j6, 400mg x 2/jour	J3 à j6 5ml x 2/jour
J7 à j14, 500mg x 2/jour	J7 à j14 6.25ml x 2/jour
Puis, 600mg x 2/jour	puis ; 7.5ml x 2/jour

Enfant : 250 mg/m² 2 fois/jour et augmenter de 50mg tous les 2 à 3jours jusqu'à 700 mg/m²/jour en 2 prises toutes les 12 heures.

Le Ritonavir peut être associé à un autre inhibiteur de protéase, ce qui permet d'avoir une action aussi efficace et une diminution du nombre de prises et de comprimés.

Exemple avec l'indinavir : 800mg/jour en 2 prises d'indinavir et Ritonavir

200mg/jour en 2 prises.

Modalités de prise : c'est une administration par voie orale au cours d'un repas.

***Pharmacocinétique :**

- Le Ritonavir est lié aux protéines plasmatiques pour 98% à 99% ;
- Sa demi-vie plasmatique est évaluée entre 3 et 5 heures ;
- Son catabolisme est hépatique ;
- Son élimination est rénale.

***Effets secondaires :**

.Clinique : Troubles Gastro-intestinaux à type: de nausées (45%), diarrhées (45%), vomissements (20%), douleurs abdominales (10%), troubles neurologiques à type de paresthésies péri-buccales, neuropathie périphérique.

.Biologique : Une augmentation des aminotransférases, des gammas GT, des triglycérides et du cholestérol.

Précautions d'emploi : Risque de saignement chez les patients hémophiles.

***Interactions médicamenteuses :** la rifampicine et la rifabutine diminuent les concentrations plasmatiques du ritonavir

***Contre indication :** Il ne doit pas être administré en cas :

- d'allergie connue à l'un des constituants ;
- d'insuffisance hépatique sévère.

3- Les nouvelles molécules

3-1- Les inhibiteurs d'entrée [21]

L'entrée du VIH dans la cellule hôte comporte schématiquement deux étapes presque simultanées : fixation puis fusion ponctuelle de leurs membranes par l'intermédiaire de leurs protéines de surface, notamment :

- Les protéines virales associées l'une à l'autre; gp120 intervenant dans la fixation et gp41 dans la fusion.
- La molécule CD4 encore appelée récepteur CD4; les co-récepteurs CXCR4 et CCR5 qui en réalité ne sont rien d'autre que des récepteurs aux chémokines du lymphocyte TCD4 et de certains autres types de cellules (macrophages, monocytes, cellules dendritiques etc....)

Selon leurs mécanismes d'action les inhibiteurs d'entrée du VIH se répartissent en:

3-2-Inhibiteurs de fixation agissant ainsi sur la protéine gp120 et la molécule CD4;

***Raltegravir : Isentress®**

C'est un inhibiteur de l'intégrase du VIH-1

-Présentation : il se présente sous forme de :

Comprimé pelliculé à 400 mg (+26mg de lactose)

-Posologie : 1comprime (400mg) en 2 prises par jour

Effets secondaires :

.Clinique : sensation vertigineuse, vertiges, douleur abdominale, flatulence, constipation, prurit, lipodystrophie acquise, hyperhidrose, arthralgie, asthénie.

.Biologiques : élévation des ASAT/ALAT, des CPK

-Pharmacocinétique :

Liaison aux protéines plasmatiques à 83%

Le temps de demi-vie d'élimination terminale d'environ 9 heures

Élimination dans les fèces (51%) et l'urine (32%)

-Précaution d'emploi :

Insuffisance rénale, insuffisance hépatique légère ou modérée

-Contre indication :

Hypersensibilité au produit

Intolérance au galactose, déficit en lactase de Lapp, malabsorption du glucose galactose

-grossesse

3-3-Les antagonistes des co-récepteurs CXCR4 et CCR5 :

***Maraviroc : Celsentri®**

-Présentation : comprimé à 150 mg de Maraviroc

-Posologie : [150mg, 300mg ou 600mg] en 2 prises par jour en fonction des associations médicamenteuses.

-Pharmacocinétique :

Biodisponibilité absolue : 33% de 300 mg

Liaison aux protéines plasmatique : 76%

La demi vie d'élimination 1302 heures

-Effets secondaires :

Clinique : diarrhée, nausée, céphalée

Biologique : élévation des ASAT

-Précaution d'emploi :

Insuffisance hépatique

Antécédant d'hypotension orthostatique

-contre indication :

Hypersensibilité à l'un des composants

Grossesse

3-4-Les inhibiteurs de fusion.

L'inhibiteur de fusion le plus connu et actuellement disponible est l'enfuvirtide. Initialement appelé T20 il se fixe sur la gp41 empêchant ce dernier de remplir son rôle, inhibant ainsi la fusion des membranes et donc l'entrée du virus dans les cellules hôtes. C'est un polypeptide de synthèse formé de 36 acides aminés; il s'administre par voie sous-cutanée matin et soir (deux fois/j). Afin d'éviter l'apparition rapide de résistances; il faut toujours l'utiliser en association avec d'autres antirétroviraux.

Avantages: Diminution de la virémie et augmentation du taux de lymphocytes TCD4.

Exemple : Enfuvirtide : Fuzeon®

C'est un inhibiteur de fusion de la gp41 à la cellule cible.

-Présentation :

Poudre pour solution injectable

-Posologie :

Par voie sous cutanée : 90mg (1ml) en 2 prises par jour.

-Pharmacocinétique :

- ✓ Biodisponibilité de 70 à 100%
- ✓ pas d'interaction avec le CYP450
- ✓ liaison aux protéines plasmatiques

-Effets secondaires :

Clinique :

Réaction (papule érythémateuse)

Une fréquence accrue d'infections bactériennes en particulier de pneumonies

Biologiques : amylasémie, enzymes hépatiques.

-Précaution d'emploi :

.La peau aux sites d'injection

.Signes de pneumonie

.Signes d'hypersensibilité systémique

.Amylasémie

-Contre indication :

Hypersensibilité au produit

Allaitement

Grossesse

Prise en charge thérapeutique du VIH

- Objectifs :

L'objectif du traitement anti rétroviral est de rendre et maintenir la charge virale indétectable afin de restaurer l'immunité, permettant d'augmenter l'espérance de vie et d'améliorer la qualité de vie des patients.

- Principes :_

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

Politique et protocole National du Mali :

Indications du traitement.

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

Si la numération des lymphocytes CD4 est disponible.

Stade 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.

Si la numération des 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 $< 1200/\text{mm}^3$.

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

Schémas thérapeutiques.

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

Est considéré comme schéma de deuxième ligne tout schéma après **échec thérapeutique**.

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 suivants.

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. Ténofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) + Névirapine (NVP).
4. Abacavir (ABC) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV).
5. Ténofovir (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. 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	
	Lipoatrophies/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)	

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'Efavirenz.
 - 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'efavirenz 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)

- Cas particuliers

Traitement antituberculeux et anti rétroviraux

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 hépato toxicité additive à celle des antituberculeux.

Si le traitement antirétroviral doit être débuté en même temps que la rifampicine, on donnera désormais l'Efavirenz 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 antituberculeux ; 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'efavirenz 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.

- Prise en charge des patients infectés par le VIH 2 ou coïnfection 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 (Efavirenz, 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).

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

- 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.

- 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.

- 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'Efavirenz 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.

- 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.

- Définition de l'échec thérapeutique

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

- Echec clinique

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

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 (CV).

- Echec immunologique.

- Si le taux de CD4 reste $< 100 / \text{mm}^3$ 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.
- **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 permettront d'affirmer l'échec de la première ligne de traitement.

- 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 suivants sont recommandés:

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

*GR = gastro résistant

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

Schéma 1er 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 + Ténofovir n'est pas recommandée en raison d'une toxicité cumulée (pancréatique, lymphopénie CD4) et des échecs virologiques précoces.

-OBSERVANCE :

-DEFINITION : L'observance est définie comme [38]

Un comportement selon lequel la personne prend son traitement médicamenteux avec l'assiduité et la régularité optimale, selon les conditions prescrites et expliquées par le médecin :suivi exact des modalités de prises médicamenteuses en terme de dosage , de forme, de voie d'administration , de la quantité par prise et par jour , respect des intervalles entre les prises et les conditions spécifiques d'alimentation , de jeun de boissons ou de substances pouvant modifier la cinétique du traitement.

-LES FACTEURS INFLUENCANT LA BONNE OBSERVANCE :

Dans les pays à ressources limitées, les obstacles à l'observance sont récurrents et dépendent encore plus des contextes politique, économique et social. De nombreux facteurs influencent le degré d'observance du patient :

- La complexité des traitements (nombre élevé de comprimés et horaires difficiles à respecter).
- Les représentations et les connaissances que le patient possède sur sa maladie.
- Les compétences qu'il développe pour gérer son traitement de façon autonome.
- Son état psychologique ou sa manière de faire face à la maladie.
- La qualité de son environnement social.
- Ses moyens économiques.
- Les moyens mis en œuvre par les soignants pour accompagner et aider le patient dans sa prise en charge.

AUTRES ;

- Oubli.
- Manque de domicile fixe.
- Les effets secondaires.
- Les voyages.
- Les personnes très malades.
- La dépression.
- La peur de la stigmatisation, barrières culturelles et sociales.

-COMMENT GERER L'OBSERVANCE ? [7]

Dès le début du traitement il faut tenir compte :

- De la représentation psychique et de l'acceptation de l'infection à VIH.
- De la représentation psychique et de l'acceptation du traitement antirétroviral.
- De ses l'entourage affectif.
- Du niveau de connaissance et d'éducation.
- De ses conditions de vie.
- De ses antécédents psychologiques.
- Du contexte culturel et de la barrière linguistique.

Pour améliorer l'observance il faut nécessairement la mise en place des séances d'éducation thérapeutique car elles permettent au patient d'adhérer au traitement.

L'éducation thérapeutique étant un ensemble d'activités, d'informations, de conseils et d'apprentissage permettant au patient de mobiliser des compétences et des attitudes dans le but de vivre le mieux possible sa vie avec sa maladie et son traitement [37].

L'Adhésion : Engagement réfléchi et volontaire pour adopter le comportement de prendre les médicaments selon la posologie, l'ordre établi, et en tenant compte des conditions alimentaires c'est-à-dire une bonne observance. Cet engagement implique une coopération et une approche réfléchie plutôt qu'une soumission aux ordres médicaux [35].

Une bonne observance est le résultat de l'adhésion au traitement.

Selon les études 90-95% d'adhésion est nécessaire pour une suppression optimale de la charge virale [7].

- LES RISQUES D'UNE MAUVAISE OBSERVANCE [7].

- Augmentation du contrôle de la charge virale.
- Diminution des CD4.
- Réapparition des infections opportunistes et donc augmentation de la mortalité et de la morbidité.
- Apparition des résistances.

- MESURES DE L'OBSERVANCE [7].

Il n'existe pas de mesures standards mais des méthodes possibles, on distingue :

✓ **Méthodes dites « Subjectives ».**

*Évaluation par le prescripteur : cette méthode est rarement utilisée et peu fiable car dépendante des représentations des médecins et de leurs relations avec leurs patients.

*Auto questionnaire (évaluer par le patient) : la plus simple et la plus utilisée dans les champs de la recherche. Elle se fonde sur la déclaration des patients, recueillies soit par un questionnaire auto administré ou au cours d'un entretien.

Cette méthode semble présenter une bonne fiabilité car on observe une meilleure relation statistique entre l'observance auto déclarée et le succès virologique.

✓ **Méthodes dites « objectives ».**

*Compte des comprimés : Le comptage des comprimés emportés et ramenés dans les pharmacies hospitalières paraît plus sensible pour détecter les problèmes de non observance que les autos questionnaires mais la signification de l'oubli de ramener les boîtes vides à la pharmacie est mal connue.

*Piluliers électroniques : difficile dans la pratique.

Il s'agit d'un outil technique, où certains experts biomédicaux espèrent trouver une mesure plus objective de la prise réelle de médicament. Cette technique est plus sensible pour détecter le non observance plus que les deux précédents mais n'est pas à l'abri du détournement de la part des Patients.

✓ **Les Marqueurs biologiques.**

*Dosage des ARN VIH plasmatiques : La charge virale n'est pas le Marqueur biologique des comportements d'observance des patients.

D'autres facteurs sont associés au succès virologique, comme l'histoire pré thérapeutique du patient, le niveau d'immunodépression lors de l'initiation du traitement ou encore la puissance de la combinaison antirétrovirale.

- LES FACTEURS PREDICATEURS DE NON ADHERENCE AU TRAITEMENT ARV [7].

- Manque de confiance du patient envers le clinicien.
- Usage d'alcool et drogues.
- Instabilité psychique (ex : dépression).
- Bas niveau d'éducation avec incapacité du patient à identifier ses médicaments.
- Inaccessibilité aux soins de santé primaire fiable et médicaments.
- Traitement d'un malade asymptomatique.
- Traitement complexe et coût du traitement.

-Manque de confiance dans le bénéfice du traitement.

-LES FACTEURS PREDICATEURS D'ADHERENCE AU TRAITEMENT ARV [7].

-Disponibilité d'un soutien émotionnel et dans la vie courante,

-Capacité du patient à introduire ses horaires de médicament dans sa vie quotidienne,

-Capacité de comprendre qu'une mauvaise adhérence entraîne l'apparition des résistances,

-Reconnaître que la prise de toutes les doses est cruciale,

-Absence de gêne à prendre ses médicaments devant les autres,

- Respect des rendez-vous médicaux.

-LES STRATEGIES POUR OPTIMALISER L'ADHERENCE [7].

***Concernant le patient :**

-Négocier avec le patient un plan de traitement qu'il comprend et auquel il adhère.

-Eduquer le patient sur les objectifs de la thérapie, les résultats attendus, les raisons et mécanismes d'adhérence.

-Faire comprendre au patient que le premier régime a plus de chance d'aboutir à un succès durable,

-Informé le patient sur les effets secondaires possibles et quand ils peuvent survenir,

-Evaluer le niveau d'éducation du patient avant toute prescription pour adopter un plan spécifique (audio-visuelle pour les illettrés, infos écrites pour les mieux éduqués

-Encourager le patient à intégrer les associations des PV/VIH ou de soutien.

***Concernant le personnel de santé :**

-Les relations de confiance entre le malade et le clinicien ou l'équipe de soins sont essentielles.

-doit soutenir le patient et s'abstenir des attitudes de jugement.

-Toute absence ou remplacement du clinicien doit être signifiée clairement au patient à l'avance.

-La surveillance régulière de l'adhérence est impérative pour détecter l'apparition et mise à jour régulière des connaissances de l'équipe de soins concernant l'adhérence

***Concernant le régime de traitement :**

-Il doit être le plus simple possible en réduisant le nombre de comprimé, la fréquence de doses et les effets secondaires.

-Discuter des interactions avec les aliments et les autres traitements.

IV-METHODOLOGIE

***MATERIEL**

1. Cadre et Lieu de l'étude :

Notre étude s'est déroulée à Bamako, capitale du Mali, dans l'USAC du centre de santé de référence (CSRéf) de la commune I du district de Bamako.

Historique de la structure

Le centre de santé a été créé en 1980 et inauguré le 7 février 1981 et s'appelait Maternité de Korofina –Nord. Il est situé à Korofina –Nord sur la rue : 136 portes : 439.

Dans le cadre de la politique sectorielle de santé le centre a connu les évolutions suivantes : Il a pris successivement les noms suivants

- complexe dispensaire maternité à sa création
- maternité-PMI
- centre de santé de la commune I
- service socio sanitaire de la commune I de 1995 à 1999
- centre de santé de référence de la commune I baptisé Docteur KONIBA PLEAH à partir de 1999.

L'UNITE USAC

Rattaché au Csref de la commune I, l'USAC fut créée le 19 mars 2007, et comporte 3 salles en tout dont une salle pour le médecin consultant, une pour le pharmacien et une autre pour les conseillères psycho-sociales.

Le personnel est constitué de :

- un médecin
- un pharmacien
- une assistante sociale
- 2 conseillères psycho-sociales

A cela s'ajoute :

- deux médecins stagiaires
- un interne en pharmacie
- une stagiaire assistance sociale.

2. Période d'étude :

Notre étude s'est déroulée du 19 mars 2007 au 31 décembre 2008 soit une durée de 22 mois.

3. Type d'étude

Notre étude a été rétrospective prenant en compte tous les malades VIH1 positifs suivis sous traitement à base de l'association 3TC/D4T/NVP à l'USAC de la commune I du centre de santé de Référence de la commune I.

4. Population d'étude :

Il s'agissait de l'ensemble des patients séropositifs à VIH 1 suivis sous traitement à base de l'association 3TC/D4T/NVP au niveau de l'USAC de la commune I du district de Bamako, sans distinction de race, de sexe, de nationalité, de résidence durant la période d'étude.

Critère d'inclusion

Etait concerné par notre étude tout patient adulte VIH1 positif sous traitement à base de l'association 3TC/D4T/NVP suivi pendant au moins 1 mois au niveau de l'USAC de la commune I.

Critères de non inclusion :

N'étaient pas inclus dans notre étude :

- Les femmes enceintes VIH1+ sous traitement prophylactique à base de l'association 3TC/D4T/NVP
- Les patients référés d'une autre structure sous traitement à base de l'association 3TC/D4T/NVP
- Les patients VIH1+ sous traitement par l'association 3TC/D4T/NVP ou pas, âgés de moins de 15 ans
- Les patients VIH+ sous traitement ARV et suivis à l'USAC de la commune I dont le schéma thérapeutique est différent de l'association 3TC/D4T/NVP.

Echantillonnage

Il s'agissait des patients sous le régime 3TC/D4T/NVP durant la période d'étude soient 263 patients.

Variables mesurées

-Variables qualitatives :

Sexe, Activité menée, résidence, situation matrimoniale, observance et motifs de changement de traitement

-Variables quantitatives :

Posologie et examens biologiques.

Les médicaments utilisés dans notre étude :

INTI :

La lamivudine 150mg : 300mg en 2 prises, espacées de 12 h d'intervalle.

La stavudine 30mg : 60mg en 2 prises, espacées de 12h d'intervalle, quelque soit le poids des malades.

INNTI

La névirapine 200 mg : 200mg/jour pendant 2 semaines en 1 prise, puis 400mg en 2 prises après le 14^{ème} jours de traitement, espacées de 12 h d'intervalle.

***METHODES**

A la phase retrospective :

Les données ont été recensées à partir des dossiers des malades de l'USAC de la Commune I du district de Bamako.

Analyse de résultats :

Les données ont été recueillies sur une fiche d'enquête. Elles ont été saisies et analysées sur le logiciel EPI.6.

V-RESULTATS

Au cours de notre enquête rétrospective de mars 2007 à décembre 2008, sur la prescription de l'association 3TC/D4T/NVP, nous avons recensé 263 patients suivis au niveau de l'USAC de la commune I soit une fréquence de 48,25%.

Tableau I: Répartition des patients selon le sexe

Sexe	Fréquence	Pourcentage (%)
Féminin	207	78,71
Masculin	56	21,29
Total	263	100

La majorité de nos patients était des femmes avec 78,71% des cas.

Tableau II: Répartition des patients selon l'âge

Age (ans)	Fréquence	Pourcentage (%)
15-18	11	04,18
19-24	29	11,03
25-34	112	42,59
35-44	69	26,23
45-63	42	15,97

Total	263	100
-------	-----	-----

Les patients de la tranche d'âge [25-34] ont été les plus représentés avec 42,59% des cas.

L'âge médian des patients était de 38 ans avec des extrêmes de 15 ans et de 63 ans.

Tableau III: Répartition des patients selon le statut matrimonial

Statut matrimonial	Fréquence	Pourcentage (%)
Célibataire	32	12,20
Divorcé(e)	18	06,90
Marié (e)	188	71,40
Veuf (ve)	25	09,50
Total	263	100

Les mariés représentaient 71,40% de l'échantillon.

Tableau IV: Répartition des patients selon l'activité menée

Activité Menée	Fréquence	Pourcentage (%)
Ménagère	148	56,27
Fonctionnaire	07	2,67
Commerçant	57	21,68
Thèse Pharmacie 2010 DIAKITE	61	Sourakata

Chauffeur	15	5,70
Ouvrier	17	6,46
Elève	04	1,52
Cultivateur	14	5,32
Professionnelle sexe	01	0,38
Total	263	100

Les ménagères étaient les plus représentées avec 56,27% de l'échantillon.

Tableau V: Répartition des patients selon la résidence

Résidence	Fréquence	Pourcentage (%)
Commune I	178	67,70
Commune II	24	09,12
Commune III	8	03,04
Commune IV	16	06,08
Commune V	2	00,76
Commune VI	7	02,66
Hors de Bamako	28	10,64
Total	263	100

Les patients résidants en commune I ont été les plus représentés avec 67,70% des cas.

Tableau VI: Répartition des patients selon le taux de TCD4 à l'inclusion

Taux de TCD4 à l'inclusion (nombre de cellules/mm ³)	Fréquence	Pourcentage (%)
0 -200	169	64,25
201-350	94	35,75

Total	263	100
-------	-----	-----

La majorité des patients avait un taux de TCD4 compris entre [0-200] avec 64,25 % des cas.

Le taux de TCD4 médian était de 184 cellules/mm³ avec des extrêmes de 2 cellules/mm³ et de 350 cellules/mm³.

Tableau VII: Répartition des patients selon leurs devenirs à M1

Devenir à M1	Fréquence n =263	Pourcentage (%)
Abandon	25	9,50
Décès	3	1,14
Vivants réguliers	235	89,36
Total	258	100

Les patients vivants réguliers ont été les plus représentés avec 89,36% des cas.

Tableau VIII: Répartition des patients selon le changement de traitement à M1

Changement à M1	Fréquence	Pourcentage (%)
Oui	10	4,26
Non	225	95,74
total	235	100

Le changement de traitement a été observé chez 10 patients, soit 4,26% des cas.

Tableau IX: Répartition des patients selon la substitution de molécules et /ou le changement de ligne thérapeutique

Motifs de changement à M1	Fréquence	Pourcentage (%)
Rashs cutanés	9	90
Transaminases élevées	1	10
Total	10	100

Les rashes cutanés ont été les motifs de changement les plus représentés, soit 90% de notre échantillon.

Tableau X: Répartition des patients selon l'observance à M1

Observance M1	Fréquence n=235	Pourcentage (%)
Oui	222	94,47
Non	13	5,91
Total	235	100

La majorité de nos patients était observante, soit 94,47% des cas.

Tableau XI: Répartition des patients selon les motifs d'inobservance à M1

Motifs d'inobservance à M1	Fréquence	Pourcentage (%)
Oubli	4	30,77
Problème social (deuil)	2	15,38
Voyage	7	53,85
Total	13	100

Le voyage était la principale cause d'inobservance avec 53,85 % des cas.

Tableau XII: Répartition des patients observants en fonction du sexe à M1

Observance /Sexe à M1	Homme	Femme
Oui	39 (90,70%)	183 (95,30%)
Non	4 (9,30%)	9 (4,70%)
Total	43 (100%)	192 (100%)

Khi : 11,94 ; ddl : 4 ; p : 0,01783547

Les hommes sont les mauvais observants soit 9,30% des cas.

Tableau XIII: Répartition des patients selon leurs devenirs à M6

Devenir à M6	Fréquence n =164	Pourcentage (%)
Transféré	1	0,61
Perdu de vue	13	7,93
Abandon	1	0,61
Vivants réguliers	149	90,85
Total	164	100

Les patients vivants réguliers ont représentés 90,85 % des cas.

Tableau XIV: Répartition des patients selon le changement de traitement à M6

Changement à M6	Fréquence	Pourcentage (%)
Oui	3	2,01
Non	146	97,99
total	149	100

Le changement de traitement a été observé chez 3 patients, soit 2,01 % des cas.

Tableau XV: Répartition des patients selon la substitution de molécules et /ou le changement de ligne thérapeutique

Motifs de changement à M6	Fréquence	Pourcentage (%)
Rashs cutanés	2	66,67
Transaminases élevées	1	33,33

Total	3	100
-------	---	-----

Les rashes cutanés ont été les motifs de changement les plus représentés, soit 66,67% de notre échantillon.

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

Observance à M6	Fréquence n=146	Pourcentage (%)
Oui	131	89,73
Non	15	10,27
Total	146	100

La majorité de nos patients était observante, soit 89,73 % des cas.

Tableau XVII: Répartition des patients selon les motifs d'inobservance à M6

Motifs d'inobservance à M6	Fréquence	Pourcentage (%)
Oubli	5	33,33
Perte	1	6,67
Manque de moyen de transport	1	6,67
Problème social (deuil)	2	13,33
Voyage	6	40
Total	15	100

Le principal motif d'inobservance était le voyage 40% des cas.

Tableau XVIII: Répartition des patients selon le taux de TCD4 à M6

CD4 à M6 (cellules/mm ³)	Fréquence n = 121	Pourcentage (%)
Thèse Pharmacie 2010 DIAKITE	66	Sourakata

0-200	18	14,88
201-350	44	36,36
> 350	59	48,76
Total	121	100

Sur les 149 patients à M6, les taux de TCD4 pour 121 patients ont été disponibles dont 59 avaient leurs taux de TCD4 >350 cellules/mm³ soit 48,76% des cas.

Tableau XIX: Répartition des patients selon la charge virale à M6

Charge virale à M6 (copies/ml)	Fréquence n = 121	Pourcentage (%)
>10 000	07	5,79
[10 000-400]	05	4,13
Indétectable	109	90,08
Total	121	100

Sur les 149 patients à M6, 121 patients ont eu leurs charges virales disponibles dont 109 avaient leurs charges virales indétectables soit 90,08% des cas.

Tableau XX: Répartition des patients observants en fonction du sexe à M6

Observance /Sexe à M6	Homme	Femme
Oui	21 (91,30%)	113 (89,68%)
Non	2 (8,70%)	13 (10,32%)
Total	23 (100%)	126 (100%)

Khi : 4,61 ; ddl : 4 ; p : 0,32974310

Les femmes sont les plus mauvaises observantes soit 10,32% des cas.

Tableau XXI: Répartition des patients selon leurs devenir à M12

Devenir à M12	Fréquence n = 68	Pourcentage (%)
Perdu de vue	1	1,47
Abandon	1	1,47

Décès	1	1,47
Vivants réguliers	65	95,59
Total	68	100

Les patients vivants réguliers ont représentés 95,59 % des cas.

Tableau XXII: Répartition des patients selon le changement à M12

Changement à M12	Fréquence	Pourcentage (%)
Oui	2	3,08
Non	63	96,92
total	65	100

Le changement de traitement a été observé chez 2 patients, soit 3,08% des cas.

Tableau XXIII: Répartition des patients selon la substitution de molécules et/ou le changement de ligne thérapeutique

Motifs de changement à M12	Fréquence	Pourcentage (%)
Neuropathie périphérique	1	50
Echec thérapeutique	1	50
Total	2	100

La neuropathie périphérique et l'échec thérapeutique ont été les motifs de changement les plus représentés dans 50% chacun.

Tableau XXIV: Répartition des patients selon l'observance à M12

Observance à M12	Fréquence n=65	Pourcentage (%)
Oui	48	73,85
Non	17	26,15
Total	65	100

Les plus observants étaient au nombre de 48, soit 73,85% des cas.

Tableau XXV: Répartition des patients selon les motifs d'observance à M12

Motifs d'observance à M12	Fréquence	Pourcentage (%)
Oubli	5	29,41
Perte	1	5,88
Problème social	5	29,41
Voyage	6	35,30
Total	17	100

Le voyage a été le principal motif d'observance dans 35,30% des cas.

***Problème social :**

- Décès en famille (3)
- Baptême en famille (2)

Tableau XXVI: Répartition des patients selon le taux de CD4 à M12

TCD4 à M12	Fréquence n = 29	Pourcentage (%)
0-200	01	3,45
201-350	06	20,69
> 350	22	75,86
Total	29	100

Sur les 65 patients à M12, le taux de TCD4 pour 29 patients ont été disponible dont 22 avaient leurs taux de TCD4 >350 cellules/mm³ soit 75,86% des cas.

Tableau XXVII: Répartition des patients selon la charge virale à M12

Charge virale M12 (copies/ml)	Fréquence n = 29	Pourcentage (%)
>10 000	01	3,45
[10 000-400]	04	13,79

Indélectable	24	82,76
Total	29	100

Sur les 65 patients à M12, 29 patients ont eu leurs charges virales disponibles dont 24 avaient leurs charges virales indélectables soit 82,76% des cas.

Tableau XXVIII: Relation entre l'observance et le sexe à M12

Observance /Sexe à M12	Homme	Femme	Total
Oui	7 (70%)	41 (74,50%)	48 (73,85%)
Non	3 (30%)	14 (25,50%)	17 (26,15%)
Total	10 (100%)	55 (100%)	65 (100 %)

Khi : 3,19 ; ddl : 4; p : 0,52614646

Les hommes sont les mauvais observants soit 30% des cas.

Tableau XXIX : Récapitulatif du devenir des patients au cours du traitement

Devenirs	M1	M6	M12	Total	Pourcentage (%)
Transféré	00	1	0	1	2,18
Perdu de vue	0	13	1	14	30,43
Abandon	25	1	1	26	56,52
Décès	3	0	1	4	8,70
Total	28	15	03		

Les abandons ont été les plus représentés avec 56,52 % des cas.

Tableau XXX: Récapitulatif de l'ensemble de substitution de molécules et /ou le changement de ligne thérapeutique.

Motifs de changements	M1	M6	M12	Total	Pourcentage (%)
Thèse Pharmacie 2010 DIAKITE			70		Sourakata

Rashs cutanés	9	2	0	11	73,33
Transaminases élevées	1	1	0	2	13,33
Neuropathie périphérique	0	0	1	1	6,67
Echec thérapeutique	0	0	1	1	6,67
Total	10	3	2	15	100

Les Rashs cutanés ont été les plus représentés avec 73,33 % des cas.

Tableau XXXI: Fréquence de la molécule incriminée lors du changement de schéma

Durée du traitement	D4T	NVP		Echec	Total
	Neuropathie	Rashs cutanés	Transaminas e Elevée		
M1	00	09	01	00	10
M6	00	02	01	00	03
M12	01	00	00	01	02
Total	01	11	02	01	15

La névirapine a été la molécule la plus incriminée au cours des changements avec 13/15 cas

VI-COMMENTAIRES ET DISCUSSION

Au cours de notre étude rétrospective du 19 mars 2007 au 31 décembre 2008 portant sur le suivi du traitement antirétroviral (ARV) à base de l'association 3TC/D4T/NVP au niveau de l'USAC de la commune I du District de Bamako, nous avons recensé 263 patients.

Les femmes sont les plus nombreuses avec 78,71% des cas.

Cette prédominance féminine a été aussi retrouvée dans les études de Niangado, et Siby [22,7].

La grande surface de contact génital et les infections génitales récurrentes rendent les femmes vulnérables à cette infection [24,25]. Cette constatation peut être liée à leur niveau d'instruction.

La tranche d'âge la plus représentée a été de 25-34 ans avec 42,59%. Niangado [22] avait trouvé la même tranche d'âge comparable à notre résultat.

L'âge médian de nos patients était de 38 ans avec des extrêmes de 15 ans et de 63 ans. Niangado [22] a rapporté un âge médian de 40 ans, avec comme extrême 17 ans et 63 ans.

Cette période correspond à celle d'une activité sexuelle maximale souvent non protégée exposant au risque de transmission des infections sexuellement transmissibles et le VIH/SIDA.

La prédominance des ménagères 56,27% de l'échantillon est aussi constatée par d'autres études, Malle [26] et Doumbia [30].

Les mariés représentent 71,40% de notre échantillon, ce résultat est comparable à celui obtenu par Malle [26] qui était 76,5% des cas, ceci pose un problème inquiétant à cause du risque de propagation du virus dans les familles polygames.

Les patients résidants en commune I étaient les plus nombreux avec 67,7% des cas, ceci pourrait s'expliquer par le fait que l'étude s'est déroulée à l'USAC de la commune I. Ce constat a été aussi observé par Gore [31] en côte d'ivoire avec une prédominance des abidjanais.

Les patients ayant le taux de TCD4 à l'inclusion compris entre [0-200] étaient de 64,25% des cas. Ce résultat est comparable à celui de Haïdara [27].

Au premier mois du traitement, nous avons constaté que 4,26% de nos patients ont subi au moins un changement de traitement dont les causes les plus fréquentes étaient dues aux rashes cutanés. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que la névirapine étant un inhibiteur non nucléosidique de la transcription inverse, composant particulier de la ligne en question a des effets secondaires [25,36].

Au cours de cette étude nous avons défini le changement thérapeutique comme étant la substitution d'une ou plusieurs molécules d'un schéma thérapeutique.

Le taux d'inobservance était de 5,53% de nos patients à M1 de notre étude. Ce résultat est comparable à ceux de Niangado [22] et Idrissa B [28] qui étaient respectivement de 5,4% et de 8,88%.

Le motif d'inobservance était dû au voyage dans 53,85% des cas.

Les hommes sont les mauvais observants soit 9,3% des cas.

Au sixième mois du suivi, nous remarquons que 2,01% de nos patients ont subi un changement de schéma dont la plupart était due aux rashes cutanés comme à M1.

Le taux d'inobservance de nos patients était de 10,27% des cas, Thiam [25] a rapporté 15,9% d'inobservant et Idrissa B [28] a eu 2,77% des cas.

Le voyage était le principal motif d'inobservance.

Le taux de perdus de vue a été de 7,93% des cas.

Les femmes sont les mauvaises observantes soit 10,32% des cas.

Sur les 149 patients à M6, 121 ont eu leurs charges virales disponibles dont 109 avaient leurs charges virales indétectables soit 90,08%. Ceci avait été retrouvé par Houda [29] avec 71,1% des cas.

Parmi ces 149 patients 121 patients seulement ont disposé d'un taux de TCD4, néanmoins ce taux était supérieur à 350 cellules/mm³ dans 48,76% des cas. Ce résultat est comparable à celui de Haidara [27] qui était 51,06% cellules/mm³.

Le douzième mois du traitement a été dominé par la neuropathie périphérique (50%) et l'échec thérapeutique (50%) ; la neuropathie était due à l'intolérance de la stavudine [34,35].

Les changements de schéma étaient liés à la neuropathie périphérique et à l'échec thérapeutique à M12.

Nous avons recensés 26,98% des patients inobservants à M12, Molla [30] et Idrissa [28] ont eu respectivement 4,6% et 8,85% des cas, le voyage était le principal motif d'inobservance.

Ce motif d'inobservance a été constaté par d'autres études [22,30].

Le taux de TCD4 a significativement augmenté, 75,86% de nos patients ont eu un taux de TCD4 supérieur 350 cellules/mm³ comparativement à celui du sixième mois qui était de 48,76%.

La charge virale était indétectable avec 82,76% des cas.

Dans notre étude 73,85% des patients étaient observants au bout de 12 mois du traitement. Ce résultat est comparable à celui de Kengne [34] qui avait obtenu 88,14%. Il est établi qu'une observance continue garantit une meilleure réponse thérapeutique comme l'attestent certaines études [33,32].

Au terme de notre étude, nous avons recensé au total 4 décès, 26 abandons, 14 perdus de vue, 2 transférés dans notre échantillon durant la période d'étude.

Ces cas de décès ont été constatés au premier et au douzième mois (1,14% et 1,47%) sur l'ensemble des patients et de façon liés à l'évolution naturelle de la maladie.

Les motifs de changements les plus recensés étaient dus aux rashes cutanés.

La névirapine a été la molécule la plus incriminée au cours des changements.

Au bout de 12 mois de suivi 95,59% des patients sont encore vivants réguliers.

Ce résultat nous amène à dire que l'association fixe 3TC/D4T/NVP est efficace.

VII- CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

1-CONCLUSION

Notre étude rétrospective a permis d'apprécier le suivi du traitement antirétroviral (ARV) à base de l'association 3TC/D4T/NVP au niveau de l'unité de soins d'accompagnement et de conseil (USAC) de la commune I du district de Bamako.

Nous avons pu recenser 263 patients au cours de notre étude.

Les femmes étaient les plus nombreuses. L'âge médian était 38 ans.

Les ménagères sont les plus nombreuses.

Les patients résidants en commune I représentaient la majorité de l'échantillon.

Les mariés étaient prédominants.

Nous avons constaté que l'observance était bonne du début de traitement et à la fin du traitement.

Nous avons enregistré 4 décès, 26 abandons, 14 perdus de vue, 2 transférés, nous estimons que ces malades perdus de vue et abandons ont dû être prise en charge par d'autres sites dont l'information faite défaut.

Les effets secondaires les plus rencontrés ont été les rashes cutanés, la transaminase élevée et la neuropathie périphérique; avec quelques cas d'inobservance, le bénéfice du traitement par l'association 3TC/D4T/NVP est quasi constant chez les malades observants.

Les motifs de changements les plus recensés étaient dus aux rashes cutanés.

La névirapine a été la molécule la plus incriminée au cours des changements.

2- RECOMMADATIONS

AUX AUTORITES :

- Eviter les ruptures de stock des ARV.
- Former et recycler les médecins prescripteurs et pharmaciens dispensateurs dans le domaine de la prise en charge globale des personnes vivant avec le VIH/SIDA,
- Décentraliser la prescription et la dispensation des ARV.
- Renforcer les campagnes de prévention de l'infection par le VIH/SIDA dans les établissements scolaires ainsi que dans la population générale afin de minimiser l'incidence de la maladie.
- Informer suffisamment sur les comportements sexuels à moindre risque.
- Encourager au dépistage volontaire.

-Pérenniser les moyens de diagnostic et la disponibilité de médicaments contre les infections opportunistes liées au VIH/SIDA.

AUX MEDECINS PRESCRIPTEURS :

- Renforcer l'information et la sensibilisation des patients,
- Se conformer aux recommandations nationales sur la prise en charge du VIH/SIDA.
- Etre particulièrement attentif aux symptômes des patients sous traitement ARV
- Etablir une relation de confiance avec le patient pour lui permettre d'aborder sans tabous les éventuelles difficultés liées à la prise des antiretroviraux.
- Convaincre le patient pour qu'il puisse partager sa séropositivité avec au moins un proche afin qu'il soit plus adhérent au traitement.
- Développer des stratégies thérapeutiques simplifiées et des programmes d'éducation thérapeutique afin d'améliorer l'observance.

AUX PHARMACIENS :

Bien gérer les stocks d'ARV afin d'éviter les ruptures.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. OMS

Le point sur la pandémie mondiale du VIH/SIDA FIN 2002
REH, 2002, 77 :417-434.

2 .ONUSIDA/OMS

Le point sur l'épidémie de SIDA, Rapport annuel sur le VIH/SIDA, décembre 2006.

3. Jackson H.

Sida Afrique, continent en crise,

Avril 2004 :26p.

4. [Anekthananon T](#), [Ratanasuwan W](#), [Techasathit W](#), [Sonjai A](#), [Suwanagool S](#).

Safety and efficacy of a simplified fixed-dose combination of stavudine, lamivudine and nevirapine (GPO-VIR) for the treatment of advanced HIV-infected patients: a 24-week study.

[J Med Assoc Thai](#). 2004 Jul; 87(7):760-7.

5. [Idigbe EO](#), [Adewole TA](#), [Eisen G](#) , [Kanki P](#) , [Odunukwe NN](#), [Onwujekwe DI](#), [Audu RA](#), [Araoyinbo ID](#), [Onyewuche JI](#), [Salu OB](#), [Adedoyin JA](#), [Musa AZ](#). Management of HIV-1 infection with a combinaison of nevirapine, stavudine and lamivudine: a preliminary report on the Nigerian antiretroviral program.

[J Acquir Immune Defic Syndr](#). 2005 Sep 1; 40(1):65-9

6. Coulibaly S.

Tolérance clinique et biologique de la névirapine chez les malades du SIDA sous traitement à l'hôpital national du Point G.

Thèse pharm Bamako 2006 P1

7. Siby M.

« Suivi de l'observance des patients sous antirétroviraux au service de Médecine du CHU Gabriel Touré

Thèse pharmacie Bamako, 2006, P 2 ; 06-P-37

8. Samake F.

Les effets secondaires de la trithérapie antiretrovirale au cours de l'infection par le VIH de l'adulte

Thèse med, Bko, 2005,48p;05-M-220

9. ROZENBAUM W.

Guide sida, Impact médecin, 1997 ; 193p, France

10. Paterson DL, Swindells S ,Mohr J,Brester M ,Vergis E N, Squier C et coll.

Adherence to protease inhibitor therapy and out comes in patients With HIV infection.

Paris: impact medecin, 1997; 193P Ann Intern Med 2000; 133(1): 21-30

11. Dormat J.

Stratégie d'utilisation des Antiretroviraux dans l'infection par le VIH

Paris : Flammarion ,2000 :540P

12. OMS ; ONU/Sida

Présentation des traitements antiretroviraux ;
Geneve-Module1 ; 1998 :12

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. CYCLE DE REPLICATION DU VIH (Anonyme)

www.snv.fussieu.fr/vie/Dossiers/sida/3cycles.htm

15. Gosse TB.

Suivi de la dispensation des antirétroviraux du service de maladies infectieuses
et tropicales du CHU Treichville d'Octobre 1998 à Décembre 2000
Thèse pharmacie, Abidjan, 2001, P 563

16. Ischrive, ss Parfel, Ballereau F.

Les médicaments du sida ; Paris Marketing SA, 1995; P 12

**17. TUOMALA RE, SHAPIRA D E, MAFENSION L M, BRYSONY
Culnane M, Hugues M Detal**

An0tiretroviral therapy during pregnancy and the risk of and adverse one tcone
N England Med 2002-346(24)/1863-70

18. MEOTTI PG TAHA; KUMWENDA NI ET AL

HIV Transmission through breath feeding: a study in Malawi,
Jama 1999-282,744-9

19. Sanogo O.

Dispensation des ARV à l'hôpital Régional Nianankoro Fomba de Ségou;
Thèse de pharmacie; 2007; n° 38

20. Sissoko M.

Complications rénales au cours du VIH et du traitement antiretroviral à l'hôpital
national du point G
Thèse, Med, Bamako, 2005 n° 05-M-81

21. Knobel H, Guelar A, Vallecilo G, Carmona A, Gonzalez A, Saballo p et al.

Simplified antiretroviral therapy with zidovudine Lamivudine and Abacavir as Salvage therapy for heavily non adherence patients in XIV international AIDS conference Barcelona, Spain, July 7-12, 2002.

22. Niangado O.

Suivi de l'observance des patients sous ARV au CESAC de BAMAKO
Thèse pharmacie, Bamako ; 2008 ; P 1

23. MOLLA A, KORNEYVA M, GAO Q et AL.

Ordered accumulation of mutation in HIV protease confers resistance to ritonavir. Nature Médecine 1996:2(7), 760-6.

24. S. COULIBALY.

Evaluation d'un test de dépistage rapide VIH/VHB/VHC combiné et d'un test unique rapide (MIRAWELL).
Thèse pharmacie Bamako 2006.

25. THIAM P (Mme Keita).

Les changements de schémas thérapeutiques au cours du traitement antiretroviral de l'infection par le VIH.
Thèse pharmacie Bamako 2006.

26. Malle A.

Efficacité et tolérance de la Triomune® : bilan de trois mois de suivi dans le service des Maladies Infectieuses du CHU du Point G.
Thèse, Med, Bamako, 2007; N°242

27. Haïdara Y.

Evolution de la charge virale et du taux de CD4 Dans une population de malades traités par l'association fixe de 3TC /D4T /NVP
Thèse pharmacie Bamako 2008. N°89

28- AMADOU I B.

La trithérapie antirétrovirale au cours de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de l'adulte.
Thèse, Med, Bamako, 2005.

29- Mohamed Abdoul Latif H.

Etude comportementale face à la sexualité et à l'observance aux antirétroviraux au CHU du point G.

Thèse Med ; 2007 ; N°182

30. Doumbia L K.

Prescription de l'association 3TC/D4T/NVP chez une cohorte de patients Adultes infectés par le VIH dans le service d'Hepato-Gastro-Enterologie du CHU Gabriel Touré de Mai 2006 Mars 2007

Thèse pharmacie Bamako 2007

31. GORE-BI.

Suivi de la dispensation des ARV au service de maladies infectieuses et tropicales du CHU-Treichville.

Thèse pharmacie Abidjan 2001.n°330

32-RESEAU D'INFORMATION FRANCOPHONE (Anonyme).

www.sidanet.asso.fr

33. D.DAOUDA.

Evaluation de l'efficacité immunité virologie des traitements ARV en usage dans trios centre de soins accrédités en Cote d'Ivoire: CIRBA, CAT d'Abdjamé; pédiatrie du CHU de Yopougon.

Thèse Pharmacie Bamako, 2001, n°25.

34-KENGNE MENBOT G G.

Evaluation de la trithérapie antirétrovirale au cours de l'infection par le virus de l'immuno déficience humaine de l'adulte.

Thèse med, Bamako, 2004,28

35-J.F.DELFRAISY.

Prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH.Rapport 1999, ministère de l'emploi et de la solidarité,

Secrétariat d'état à la santé, paris, Flammarion.Médecine Science, 1999 ; P-53-62.science.

36-P.Leclercq et al.

Réanimation

13(2004)238-248.

37-MAIGA ZH.

Suivi à court terme des patients sous traitement ARV :

Thèse Pharmacie, Bamako, 2003, n°44.

38- O. DOGONI.

Les changements de schémas thérapeutiques au cours du traitement antirétroviral de l'infection par le VIH (CESAC).

Thèse pharmacie Bamako 2007.

FICHE D ENQUETE

I. Identification du malade

Q1 : Numéro du dossier.....
Q2 : Sexe (1=M ; 2=F) /...../
Q3 : Age..... (Ans)
Q4 : Activité
menée.....
Q5 : Statut matrimonial (1=marié ; 2=célibataire ; 3=veuf ; 4=divorcé) /
...../
Q6 :
Résidence.....

II. Examens biologiques à l'inclusion

Q7 : Transa : GOT..... (UL/l) ; GPT..... (UL/l)
Q8: Taux de CD4..... (cellules/mm3)
Q9 :CV.....(Copies/ml)

III Date d'inclusion.....

IV. Evaluation

M1

Q10 : Observance du traitement (1=oui ; 2=non) /..... /
Q11: Si non raison /...../ (1=oubli ; 2=effets secondaires ; 3=ignorance ;
4=autres à préciser)
.....
Q12 : Posologie respectée (1=oui ; 2=non) /..... /
Q13 : Nombre de prise manquée : comprimés

Examens biologiques

Q14 : Transa : GOT..... (UL/l) ; GPT..... (UL/l)
Q15: Motifs de changement de traitement /...../ (1=neuropathie
périphérique ;
2=Réaction dermique ; 3=Syndrome Lyell ; 4=autres à préciser)

.....
....

M6

Q16 : Observance du traitement (1=oui ; 2=non) /..... /

Q17 : Si non raison /...../ (1=oubli ; 2=effets secondaires ; 3=ignorance ; 4=autres à préciser)

.....

Q18 : Posologie respectée (1=oui ; 2=non) /..... /

Q19: Nombre de prise manquée : comprimés

Examens biologiques

Q20: Transa : GOT..... (UL/l) ; GPT..... (UL/l)

Q21 : Taux de CD4 (Cellules/mm³)

Q22 : CV (Copies/ml)

Q23: Motifs de changement de traitement /...../ (1=neuropathie périphérique ;

2=Réaction dermique ; 3=Syndrome Lyell ; 4=autres à préciser)

.....

M12

Q24 : Observance du traitement (1=oui ; 2=non) /..... /

Q25 : Si non raison /...../ (1=oubli ; 2=effets secondaires ; 3=ignorance ; 4=autres à préciser)

.....

Q26 : Posologie respectée (1=oui ; 2=non) /..... /

Q27 : Nombre de prise manquée : comprimés

Examens biologiques

Q28 : Transa : GOT..... (UL/l) ; GPT..... (UL/l)

Q29 : Taux de CD4 (Cellules/mm³)

Q30 : CV (Copies/ml)

Q31: Motifs de changement de traitement /...../ (1=neuropathie périphérique ;

2=Réaction dermique ; 3=Syndrome Lyell ; 4=autres à préciser)

.....

M18

Q32: Observance du traitement (1=oui ; 2=non) /..... /

Q33 : Si non raison /...../ (1=oubli ; 2=effets secondaires ; 3=ignorance ; 4=autres à préciser)

.....

Q34 : Posologie respectée (1=oui ; 2=non) /..... /

Q35 : Nombre de prise manquée : comprimés

Examens biologiques

Q36:Transa : GOT..... (UL/l); GPT..... (UL/l)

Q37 : Taux de CD4 (Cellules/mm³)

Q38: CV (Copies/ml)

Q39: Motifs de changement de traitement /...../ (1=neuropathie périphérique ;

2=Réaction dermique ; 3=Syndrome Lyell ; 4=autres à préciser)

.....

Fiche signalétique

Nom : Diakité

Prénom : Sourakata

Contact : tél. (00223) 76 16 35 26

Nationalité : Malienne

Titre : Suivi du traitement antirétroviral (ARV) à base de l'association 3TC/D4T/NVP dans l'USAC de la commune I du District de Bamako

Année académique : 2009-2010

Ville de soutenance : Bamako

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la faculté de médecine, de pharmacie, et d'Odonto-Stomatologie (FMPOS), Bamako.

Secteur d'intérêt : Santé publique, gastro-entérologie, Maladies infectieuses.

Résumé

Notre étude a été effectuée à l'Unité, de soins, d'accompagnement, et de conseils (USAC) de la Commune I du district de Bamako. Le travail avait pour but d'étudier : la détermination de la fréquence de prescription 3TC /D4T/NVP, déterminer le motif de changement, déterminer le taux d'observance pendant la période d'étude.

Cette étude rétrospective, a été menée sur une période allant de mars 2007 à décembre 2008.

Au total 263 patients dont 207 femmes et 56 hommes, avec un âge médian 38 ans, ont été recensés. La majorité des patients était mariée (71,40%) ; les ménagères (56,27%) ont été les plus représentées.

Parmi les effets secondaires recensés, le rash cutané était majoritairement observé au premier mois (90%) ; au sixième mois (66,67%) ; tandis que les malades développaient des neuropathies périphériques au douzième mois du traitement avec respectivement (50%).

L'augmentation des lymphocytes TCD4 a été observée au sixième et au douzième mois du traitement. Les patients étaient observant au bout de douze mois soit 73,85%. Le voyage était à M1, M6, M12 le principal motif d'inobservance.

Au cours de notre étude, nous avons recensé 2 transférés, 14 perdus de vue, 26 abandons, 4 décès.

La névirapine a été la molécule incriminée lors du changement au cours des traitements.

Au bout de 12 mois de suivi 95,59% de nos patients sont encore vivants.

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 de 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.