

Ministère de l'Enseignement Secondaire,
Supérieur et de la Recherche scientifique

République du Mali

Université de Bamako

Un Peuple – Un But – Une Foi



UNIVERSITE DE BAMAKO

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



Année Universitaire 2009/2010

Thèse N°...../2010

TITRE :

**LES CHANGEMENTS THERAPEUTIQUES CHEZ LES APTIENTS SOUS ARV A
L'HOPITAL ET A L'USAC DU CSREF DE GAO : DE SEPTEMBRE 2006 A
SEPTEMBRE 2009**

Thèse présentée et soutenue publiquement le ----/-----/2010
devant la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie

Par Mme. TOGOLA Mariam B. DOUMBIA

Pour l'obtention du grade de Docteur en Pharmacie(Diplôme d'Etat).

Jury :

Président : Pr. Mamadou KONE

Membre : Dr.Saibou MAIGA

Membre : Dr. Sékou BAH

CO-Directeur : Mamadou TRAORE

Directeur : Pr. Elimane MARIKO

DEDICACES

A mon Papa Bourama DOUMBIA,

Cher père, ta bonté extrême et surtout ta patience font de toi un homme de qualité. Tu m'as tout donné, une éducation exemplaire, tu m'as appris la crainte de Dieu en tout moment, et la loyauté dans la vie quotidienne.

Tu as su m'inculquer très tôt le sens du devoir et de la responsabilité.

Tes encouragements et surtout ta confiance en ma personne ont été une grande fierté pour moi.

Que Dieu te garde longtemps auprès de nous le plus longtemps possible. Ce résultat est le fruit de ton amour et de ta rigueur. Sois en fier. ***Je t'aime papa.***

A ma Maman Fatoumata HAIDARA,

Chère mère, l'amour et l'instruction que j'ai reçus de toi m'ont appris les règles d'or de bonne conduite, le respect de l'humain et la sagesse. Tu m'as toujours conseillé par un seul mot «la patience ».

C'est grâce à ce mot que j'ai pu accomplir cette tâche. Je ne pourrai jamais t'être suffisamment reconnaissante quoi que je dise quoi que je fasse. Je prie le bon Dieu pour que tu puisses vivre auprès de nous le plus longtemps que possible. ***Je t'aime tata.***

A mon cher tendre époux Djibril T. TOGOLA,

Tu es ma raison d'être, nos chemins se sont croisés au moment où j'avais besoin d'un homme comme toi. Ton attention et ton dévouement m'ont accompagnés tout le long de ce travail. Merci pour tout le bonheur que tu me donnes. Que dieu nous accorde une vie paisible et pleine de bonheur. ***I love you Papa chéri.***

A ma fille chérie M'Paye TOGOLA

Ma chérie rien ne me rend plus fière que la vie que DIEU m'a permis de te donner, tu es encore une petite fille que DIEU te donne longue vie.

Tu es un espoir pour moi, ma joie de vivre, tu illumines mes pensées je veux être cette mère attentionnée, idéale et utile pour toi. ***Je t'aime ma belle.***

Remerciements

A Allah : le Tout Puissant, le Miséricordieux, l'omnipotent, l'omniprésent, l'omniscient qui nous a permit de voir ce jour. Seigneur je vous demande de mettre de la sincérité dans ce travail et que vous m'en fassiez bénéficier dans ce monde et dans l'au-delà.

Au prophète Mohamed (paix et salut sur lui : PSL)

Au corps professoral

L'enseignement, la transmission de sa connaissance est un sacerdoce. Et tous ceux qui ont embrassé ce sacerdoce méritent notre respect et nos considérations. Du primaire au supérieur, nous avons eu la chance de rencontrer des hommes et des femmes qui nous ont transmis leur savoir en tout altruisme. C'est le lieu de les remercier.

A mes tontons, oncles, tantes, cousins, cousines, nièces, neveux,

Je ne citerai pas de nom par peine d'oublier certains, pour cela retrouvez toutes et tous mon affection et ma profonde reconnaissance pour votre soutien moral, matériel et financier.

A mes frères Abdoulaye, Seydou, Cheich Tidiane, Abdramane, Aboubacar,

Restons toujours unis et la main dans la main pour soulever le flambeau de la paix, telle est ma demande.

Ce travail est un exemple que vous devez non seulement suivre mais surtout dépasser. Recevez ici ma profonde admiration.

A ma grande mère Kadia DIARRA

Chère grande mère, l'amour si grand que tu m'as portée m'a donné suffisamment de force merci encore de plus.

A la famille HAIDARA,

Merci pour tout ce que vous avez fait pour moi. Je vous en suis très reconnaissante.

A mon beau père Kalifa TOGOLA,

Toute ma reconnaissance pour l'affection et l'aide dont j'ai toujours bénéficié et cela depuis mon arrivée au sein de votre famille.

Recevez ici ma profonde gratitude.

A ma belle mère M'Paye DOUMBIA,

Chère belle mère (Nana), tes encouragements, ton soutien sans cesse, et surtout ta confiance en ma personne ont été un grand stimulus pour moi.

Ce résultat est le fruit de ton amour. Qu'Allah nous garde longtemps afin de bénéficier le fruit de ce travail.

Au Dr Mahamoudou TRAORE

L'accueil a été convivial au sein de votre service, les mots me manquent pour exprimer ce que je ressens aujourd'hui. Vous n'avez ménagé aucun effort en dépit de vos multiples occupations pour la réalisation de ce travail de fin d'études. Votre disponibilité, votre dévouement dans le travail bien fait font de vous un exemple à suivre. Que Dieu vous comble au-delà de vos attentes.

Au Dr Moussa Ibrahim MAIGA

Je ne peux que prier pour vous car vous m'avez respecté et considéré dans mes différentes préoccupations. Merci pour cette disponibilité.

Aux Dr Abdel Karim COULIBALY et Jonas KAMATE

Je ne sais comment vous remercier pour tout ce que vous aviez fait pour moi pendant ma présence au sein de votre service. Que Dieu vous récompense par sa grâce.

Au Personnel de l'Officine Coura de Bamako

Particulièrement au Dr Sangaré Mantala pour l'accueil que vous m'avez réservé. Que le tout puissant Allah vous bénisse.

A mes grands pères et grandes mères paternelles et maternelles,

Je vous aime si fort, qu'ALLAH le tout puissant vous bénisse.

A mes parents disparus

Qu'Allah le tout puissant vous accueille dans son paradis éternel.

A mon amie Dr SAYE Dalané Bernadette COULIBALY

Tu es plus qu'une amie ma chérie, tu es une sœur pour moi. Tu m'as soutenus depuis le jour qu'on s'est connus. Je t'en suis très reconnaissante. Que Dieu consolide notre amitié.

A mes amis et camarades de la faculté : TRAORE Mariam A, Mme SOUNTOURA Fatoumata F, Mme CISSE Oumou T, Mme Dolo Mariam D, Mme WATARA Kandia T, Aminata COULIBALY, Mama, Emmanuel Z BERTHE, Mahamoude GUINDO, NIARE Karaoko, DOUMBIA Sekou...

Compagnons des heures de joie, de peine, nous avons partagé les mêmes rêves et les mêmes aspirations. Merci pour votre amitié.

A tous mes camarades de l'école fondamentale Mamadou KONATE de Bamako ;

Tous mes camarades de la promotion 2000-2003 du Lycée Notre Dame du Niger et mes camarades de la troisième promotion du *numerus clausus* section pharmacie de la FMPOS 2004-2010

Nous avons cheminé ensemble, partagé les rêves d'élèves et étudiants.

Certains sont encore sur les bancs. Qu'ils trouvent ici l'expression de mes encouragements.

Pour ceux qui ont fini, je souhaite à tous bonne chance pour la vie après les études !

A tous les malades suivis à l'hôpital et à l'USAC de Gao,

Je n'oublierai jamais le temps qu'on a passé ensemble. Courage, le monde entier se bat pour vous.

A tous ceux qui ont, de près ou de loin, bien voulu guider ce travail,

Merci pour vos aides morales, financières et matérielles.

A tous ceux qui à travers le monde, œuvrent pour le maintien d'un parfait état de santé. Que Dieu vous récompense par sa grâce. Amen !!!

ABREVIATIONS

ABC : Abacavir
ALAT : Alanine Aminotransférase
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ARV: Antirétroviraux
ASC : Aire Sous la Courbe
AZT : Zidovudine
CCR5 : Récepteurs de β Chemokines
CPK: Créatine Phosphokinase
CS Réf : Centre de Santé de Référence
CXCR4 : Récepteurs de α Chemokines
CYP450 : Cytochrome P450
DDC : Zalcitabine
DDI: Didanosine
D4T: Stavudine
EFZ: Efavirenz
GP: Glycoprotéine
GR : Globule rouge
HTLV: Human T- Cell Leukemia Virus
IDV: Indinavir
IF : Inhibiteur de Fusion
INNTI: Inhibiteur Non Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse
INTI : Inhibiteur Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse
IP : Inhibiteur de Protéase
IO : Infection opportuniste
J : Jour
3TC: Lamivudine
Kg : Kilogramme
LCR: Liquide Céphalo Rachidien
M1 : Premier mois
M2 : Deuxième mois
M3 : Troisième mois
M6 : Sixième mois
M12 : Douzième mois
Nef: negative factor
NFS: Numération Formule Sanguine
N P : Neuropathie périphérique
NVP : Névirapine
OH : Fonction Hydroxyde
ONU/SIDA : Organisation des nations unies pour la lutte contre le Sida

PEC : Prise en charge
pH : Potentiel d'Hydrogène
PPM : Pharmacie Populaire du Mali
RA : Réaction allergique
RR : Rupture répétée
Rev: Regulator Virus factor
RTV : Ritonavir
SIDA : Syndrome de l'Immunodéficience Acquise
Tat: Transactivor
TCD4 : Cellule de Différentiation T4
TDF: Tenofovir
TEP: Tuberculose extra-pulmonaire
UL= micro litre
USA: United States of America
USAC: Unité de Soins d'Accompagnement et de Conseil
VHB: Virus de l'Hépatite B
VHC: Virus de l'Hépatite C
Vif: Virus Infectivity Factor
VIH : Virus de l'immunodéficience humaine
± : plus ou moins
°c : degré Celsius
% : Pourcentage

<u>INTRODUCTION</u>	1
I <u>OBJECTIFS</u>	3
II <u>GENERALITES</u>	5
A- <u>RAPPELS</u>	5
1- Historique et Définition du VIH	5
2- Définition du VIH	5
3- Structure du VIH	5
4- Physiopathologie de l'infection à VIH	7
5- Diagnostic biologique et examens de laboratoire	8
6- Modes de transmission du VIH	10
7- Epidémiologie	10
B - <u>TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL</u>	11
1-But	11
2- Intérêt	11
3- Protocoles thérapeutique du traitement ARV	11
4- Résistance du VIH aux ARV	22
5- Observance	23
C - <u>LES ANTIRETROVIRAUX</u>	24
1- Définition des antirétroviraux	24
2- Historique	24
3- Classification	24
III- <u>METHODOLOGIE</u>	47
IV- <u>RESULTATS</u>	54
V- <u>COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS</u>	62
VI- <u>CONCLUSION- RECOMMANDATIONS</u>	66
VII- <u>BIBLIOGRAPHIE</u>	68
ANNEXES	71

I. INTRODUCTION :

L'infection à VIH qui est une maladie chronique est de nos jours un véritable problème de santé publique dans le monde.

Selon le rapport de l'ONU SIDA/OMS, 33,2 millions de personnes vivaient avec le VIH à travers le monde en décembre 2007. Dans les pays où l'on compte le plus de séropositifs, deux sont d'Afrique noire. Derrière l'Inde qui compte 5,1 millions de séropositifs, arrive l'Afrique du Sud avec environ 5 millions de porteurs du virus puis le Nigeria où près de 3,6 millions de personnes sont touchées [1]. Au Mali la prévalence globale est estimée à **1,3 %** selon le rapport de la quatrième enquête démographique et de santé (**EDS-IV**) réalisé en 2006 [2].

Le SIDA décrit pour la première fois en 1982 chez les homosexuels porteurs chroniques de *Pneumocystis jirovecii* à Atlanta (USA) est devenu l'un des problèmes majeurs de santé publique dans le monde [3].

Après les premières tentatives de monothérapie à l'AZT sans succès, l'espoir est né à partir de 1996 avec la mise au point de molécules antirétrovirales efficaces, dont l'association a permis de réduire significativement la mortalité par le VIH. En effet ces substances entraînent une chute de la charge virale avec pour conséquence une restauration de l'immunité.

En 2001, la disponibilité des antirétroviraux à prix subventionné a été instituée au Mali avec l'initiative malienne d'accès aux antirétroviraux (**IMAARV**) [4].

Depuis juillet 2004 la gratuite des ARV est effective pour tous les patients inclus dans l'IMAARV.

Toute fois une bonne observance au traitement s'avère indispensable pour le succès thérapeutique. Le danger d'une mauvaise observance est l'émergence de résistance du virus aux molécules. [5]

A la suite de quoi, les changements de traitements interviennent. C'est pourquoi les éléments suivants doivent être pris en compte

dans le choix des schémas thérapeutiques antirétroviraux, tant au niveau des programmes qu'au niveau de chaque patient : l'efficacité du traitement antirétroviral, sa disponibilité, son coût, les types d'effets secondaires, la surveillance biologique, les conditions médicales coexistantes et les traitements concomitants [3].

Les changements de traitements portent sur la substitution d'une seule molécule à plusieurs ou toutes les molécules du schéma thérapeutique

Au Mali plusieurs études ont été réalisées dans les sites de PEC du VIH/SIDA sur le changement thérapeutique, plusieurs facteurs expliqueraient ces changements thérapeutiques.

Toute fois, aucune étude de changement thérapeutique n'a été menée à Gao c'est pourquoi nous avons jugé nécessaire de faire cette étude.

II .OBJECTIFS :

1. OBJECTIF GENERAL :

Evaluer les changements de traitement au cours de la trithérapie antirétrovirale chez les patients suivis à l'hôpital et à l'USAC du CS Réf de Gao.

2. OBJECTIFS SPECIFIQUES :

- 2.1. Déterminer la fréquence des changements de traitement ;
- 2.2. Déterminer la nature des changements de traitement ;
- 2.3. Déterminer les motifs des changements de traitement ;
- 2.4. Décrire le profil des patients subissant les changements de traitement ;
- 2.5. Identifier les molécules impliquées dans les changements de traitement.

III. GENERALITES

A. RAPPELS

1. Historique naturelle

Le terme histoire naturelle désigne l'ordre habituel et prévisible dans lequel se déroulent les manifestations cliniques et biologiques de l'infection par le VIH. Grâce aux nombreuses études mises en place dès le début de l'épidémie, cette histoire naturelle est aujourd'hui bien connue. L'évolution de la maladie a connu de nombreuses modifications du fait de l'introduction de plus en plus précoce des traitements ARV efficaces capables d'influencer le cours de l'infection.

L'évolution spontanée de l'infection par le VIH peut être divisée en trois phases :

- La primo-infection ou phase aiguë. (dure quelques semaines)
- La phase chronique. (plusieurs années)
- La phase finale symptomatique

2. Définition du VIH :

Aujourd'hui, le VIH est certainement le virus humain le mieux connu. C'est un membre de la famille des rétrovirus. Ces virus sont définis par leur mode de réplication qui passe par une étape de rétro transcription de leur matériel génétique constitué de deux molécules d'ARN identiques en ADN.

Cette étape indispensable à la multiplication du virus est possible grâce à une **enzyme** présente dans le virus : **la transcriptase inverse**.

3. Structure :

Le VIH est un rétrovirus du genre des lentivirus qui se caractérisent par une longue période d'incubation et par voie de conséquence une évolution lente de la maladie (d'où la racine du nom venant du latin *lenti*, signifiant lent).

Il est d'un aspect globalement sphérique pour un diamètre d'environ 120 nanomètres. Comme de nombreux virus infectant les animaux, il dispose d'une enveloppe composée des restes de la membrane de la cellule infectée. Cette enveloppe est recouverte de deux types de glycoprotéines : le premier est la protéine gp41 recouverte de la gp120. C'est précisément cette dernière qui est le récepteur des marqueurs CD4 présents à la surface des cellules CD4+ du système immunitaire. C'est pour cette raison que le VIH n'infecte pratiquement que ces cellules.

A l'intérieur de l'enveloppe se trouve une matrice protéique composée de protéines p17 et encore à l'intérieur de la capsidie composée de protéines p24. C'est ce dernier type de protéines, avec gp41 et gp120, qui sont utilisés dans les tests VIH western blot. La nucléocapside est composée de protéines p6 et p7.

Le génome du VIH, contenu dans la capsidie, est constitué d'un simple brin d'ARN en double exemplaire accompagné d'enzymes permettant de transcrire l'ARN virale en ADN. La plus importante est la transcriptase inverse p64. Les deux autres enzymes sont la protéase p10 et l'intégrase p32.

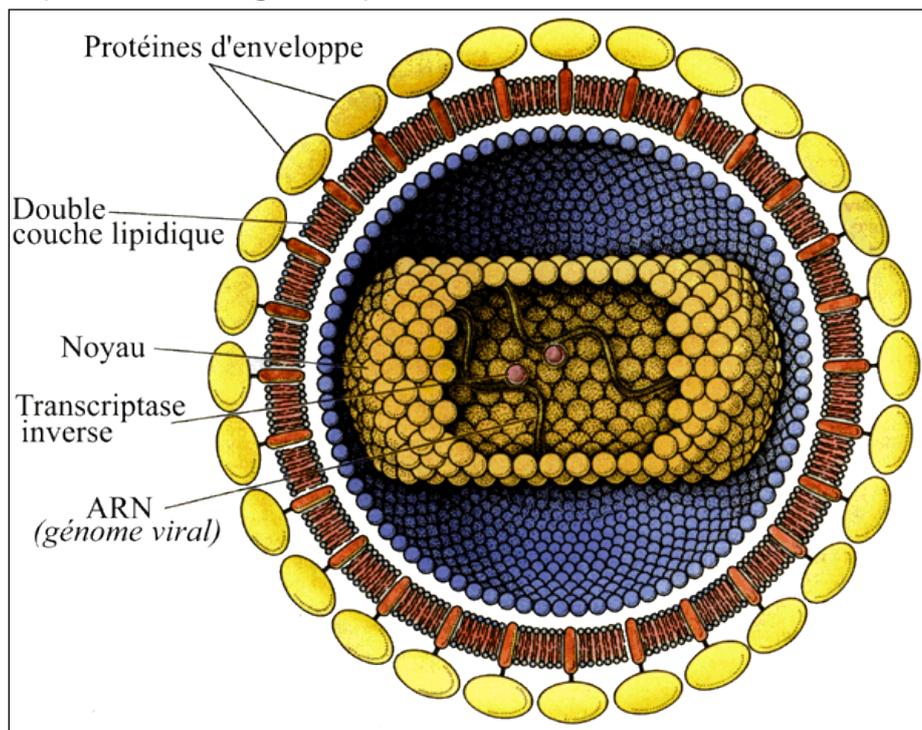


Figure 1 : Schéma organisationnel du VIH ^[5]

4. Physiopathologie de l'infection à VIH :

4.a. Les cellules cibles du VIH

Le VIH est, tout comme les autres virus, un parasite intracellulaire : isolé, la particule virale est inerte. Elle ne nuit que lorsqu'elle pénètre dans la cellule. Les cellules cibles du VIH sont celles présentant des récepteurs CD4 à leur surface. Ainsi, les lymphocytes T CD4+, les macrophages, les cellules dendritiques et les cellules microgliales cérébrales peuvent être infectés par le VIH. Ainsi, la réplication virale a lieu dans de plusieurs tissus.

Le VIH peut cependant infecter des cellules ne possédant pas la molécule

CD4 : astrocytes, cellules hématopoïétiques, myocytes, hépatocytes [9].

4.b. Évolution naturelle de l'infection à VIH

L'évolution des patients infectés par le VIH, et non traités, est variable d'un individu à l'autre (graphique 1); il se passe, en moyenne, de sept à onze ans entre la contamination par le VIH et les premiers symptômes du Sida.

La survenue de certaines maladies opportunistes, fait la gravité de cette affection.

Donc, cette infection peut évoluer de quelques années à plus de 15 années ; et il apparaît que certaines personnes ne feront jamais de Sida (un peu plus de 10%) : il s'agit des **non progressseurs**.

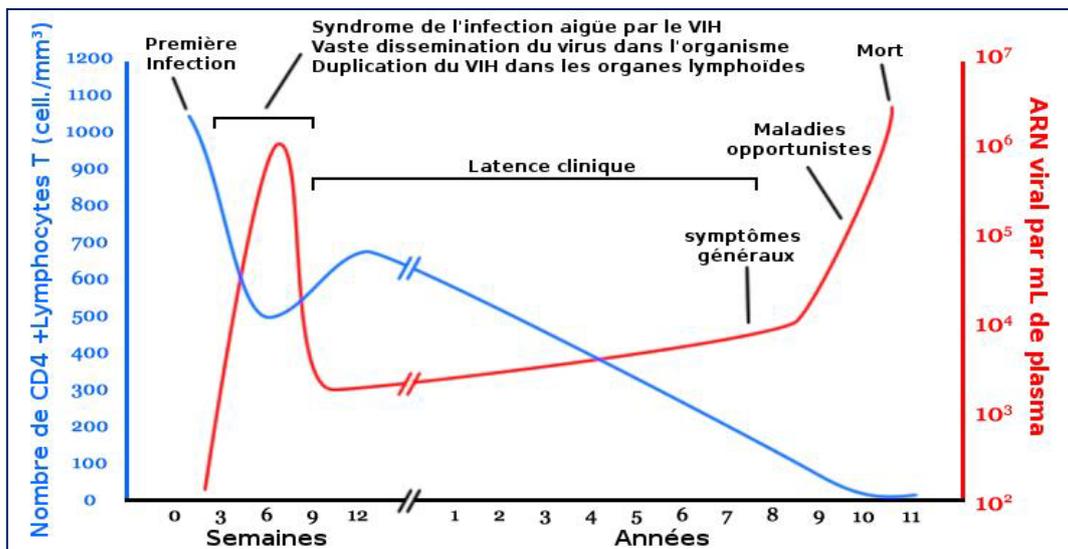


Figure 2 : Evolution naturelle de l'infection à VIH

5. Diagnostic biologique et examens de laboratoire

Le Diagnostic sérologique est un acte médical réalisé.

Test VIH.

Le dépistage ne peut être fait qu'à la demande de la personne ou avec son accord, s'il lui est proposé. Il s'agit d'un acte de biologie médicale confidentiel, protégé par le secret médical et qui doit s'accompagner de conseils, de possibilités de dialogue (counseling pré et post test).

Dépistage

❖ Les tests de dépistage :

A partir d'une prise de sang, selon la méthode utilisée, les tests de dépistage du VIH permettent de détecter : soit le virus lui-même ou soit les anticorps que l'organisme fabrique pour se défendre en cas d'infection et cela à partir du quinzième jour après une situation à risque, c'est à dire très tôt.

Il se repose sur la réalisation d'au moins un test de dépistage des anticorps spécifiques des virus de l'immunodéficience humaine généralement de type ELISA. Ce dépistage est effectué après un comportement à risque et/ou l'apparition de symptômes définissant un syndrome rétroviral aigu : fièvre, fatigue, pharyngite, myalgies (douleurs musculaires), lymphadénopathies (augmentation de la taille des ganglions lymphatiques), et inflammations de la peau dans 50 à 90% des patients^[11]

Les tests rapides utilisés : Immuno CombII*, Génie II*, Clearview*, Détermine* et quelques rare fois Oraquick *

❖ Annonce ou la signification des résultats

Résultat positif

Un résultat positif signifie que la personne a été infectée. Une prise en charge lui est alors proposée. Les traitements actuels sont destinés à ralentir ou à empêcher l'évolution vers la maladie sida. Ils améliorent souvent considérablement la qualité de vie des personnes atteintes.

Ces traitements sont plus efficaces s'ils sont proposés le plus tôt possible après le diagnostic de l'infection. Le traitement de l'infection ne fait pas disparaître le risque de transmission du virus. Dès qu'une personne est atteinte par le VIH, alors même qu'elle ne le sait pas encore, elle peut le transmettre à son (sa) ou ses partenaires, si les rapports sexuels ne sont pas protégés.

Faire une démarche de dépistage c'est donc, en cas de résultat positif, pouvoir bénéficier d'un traitement et aussi pouvoir être informé(e) et encouragé(e) de façon à protéger son (sa) ou ses partenaires en adoptant les moyens de prévention nécessaires.

Résultat négatif

En cas de résultat négatif, on ne peut assurer une personne qu'elle n'a pas été atteinte par le VIH que si trois mois se sont écoulés depuis la dernière situation à risque. C'est pourquoi un test de confirmation doit être pratiqué à la fin de ce délai. Pendant cette période d'incertitude, il est important qu'elle se protège.

Un test de dépistage informe une personne sur sa situation par rapport au VIH à un moment donné ; un test dont le résultat est négatif ne protège pas d'une éventuelle contamination future par le virus, si les précautions nécessaires ne sont pas prises.

❖ Confirmation

Les tests de dépistage lorsqu'ils sont positifs doivent être confirmés par un test dit de *confirmation* (en pratique [western blot](#)).

Les tests de dépistage sont choisis pour leur [sensibilité](#) et leur [spécificité](#) dans le but d'éviter tout cas faussement négatif. Ce n'est que lorsque l'ensemble des tests est positif que l'on puisse affirmer que le patient est infecté par le virus de l'immunodéficience humaine.

6. Modes de transmission du VIH :

Le VIH est présent dans **le sang**, dans **les sécrétions sexuelles** (le sperme, les sécrétions vaginales) et dans le **lait maternel**. Il se transmet de la manière suivante :

- **par voie sexuelle** : lors de rapports sexuels non protégés (sans préservatif) avec une personne porteuse du virus;
- **par voie sanguine** : comme le virus du sida se multiplie dans le sang, il peut se transmettre quand du sang infecté pénètre dans l'organisme, par exemple quand on a une petite blessure et qu'on se trouve en contact avec du sang d'une personne contaminée. Cela peut-être aussi le cas quand on se pique par accident ou qu'un utilise une seringue contaminée. Dans les pays pauvres qui manquent d'infrastructures médicales, il existe des risques importants au cours des transfusions de sang, parce que le matériel médical est mal stérilisé. Enfin, les personnes qui travaillent dans le milieu médical, comme les médecins ou les infirmiers peuvent parfois (mais c'est rare) se couper avec du matériel médical contaminé par le virus ;
- **de la mère à l'enfant au cours de la grossesse et l'allaitement** : une mère séropositive peut transmettre le virus à son bébé pendant la grossesse au cours de l'accouchement et pendant l'allaitement.
- **Autres modes de transmission** : ce sont les pratiques traditionnelles comme le tatouage, la scarification, l'excision, la circoncision, le lévirat et le sororat.

7. Epidémiologie du VIH :

Dans le monde, chaque année, il y a environ 2,5 millions de nouvelles infections. En 2007 il y avait 33,2 millions de personnes vivant avec le virus de l'immunodéficience humaine, la majorité étant en Afrique sub-saharienne et 2,1 millions de morts du sida [1].

Au niveau national la prévalence est de 1,3% c'est-à-dire au Mali, et dans la région de Gao elle est estimée à 1,1% selon l'EDS IV.

B. TRAITEMENT ARV

1. Buts du traitement ARV : [14]

Le traitement ARV ne permet pas à ce jour l'éradication du VIH, ce n'est pas un traitement curatif. Ses buts sont :

- Réduire la mortalité liée au VIH
- Réduire la morbidité liée au VIH
- Améliorer la qualité de vie
- Restaurer et préserver la fonction immunitaire
- Obtenir une charge virale durablement indétectable
- Réduire la transmission.

2- Intérêt :

Les ARV sont des molécules chimiques susceptibles d'entraver et de ralentir la réplication du VIH SIDA dans l'organisme.

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

Par ailleurs en cas de contact accidentel potentiellement infectant avec le VIH, le traitement antirétroviral permet de diminuer le risque de contamination [13].

3. Protocoles thérapeutiques antirétroviraux chez l'adulte et l'adolescent [15]

3.1. Indications du traitement

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

3.1.1. Si la numération des lymphocytes TCD4 est disponible

On se basera sur la clinique et/ou le comptage des lymphocytes TCD4

Stade III ou IV OMS, quelque soit le taux de lymphocytes TCD4
Stade I ou II OMS avec un taux de lymphocytes TCD4 < 350 /mm³

Pour les patients asymptomatiques ou peu symptomatiques ayant un taux de lymphocytes TCD4 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 TCD4 < 15% des lymphocytes totaux

Pour les patients asymptomatiques avec des TCD4 entre 350 et 500/mm³ et une charge virale <100.000copies/ml, le traitement n'est pas recommandé et l'on surveillera les lymphocytes TCD4 tous les 3 à 6 mois.

3.1.2. Si la numération des lymphocytes TCD4 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/mm³

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

3 .2. Schémas thérapeutiques

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

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

3. 2.1. Schémas de première ligne pour le VIH 1

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

Les régimes préférentiels en première intention sont les suivant

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

Les régimes alternatifs suivants sont possibles

- Stavudine (D4T) + Lamivudine (3TC) + Névirapine (NVP)
- Stavudine (D4T) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV)
- Tenofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) + Nevirapine (NVP)
- Abacavir (ABC) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV)
- Tenofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV)

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

Tableau 1 : 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 < 500/mm ³	TDF ou D4T ou ABC
	Intolérance gastro-intestinale sévère	D4T ou ABC
	Acidose lactique	TDF ou ABC
D4T	Acidose lactique	TDF ou ABC
	Neuropathie périphérique	AZT ou TDF ou ABC
	Pancréatite	
	Lipoatrophie/syndrome métabolique	TDF ou ABC
TDF	Toxicité rénale	AZT ou ABC ou d4T
EFV	Toxicité du système nerveux central persistante et sévère	NVP ou TDF ou ABC
	Térogénicité (femme au 1er trimestre de grossesse ou en âge de procréer sans contraception adéquate)	NVP ou ABC
NVP	Hépatite	EFV ou TDF ou ABC
	Réaction d'hypersensibilité	TDF ou ABC
	Rash sévère ou mettant la vie en danger (syndrome de Stevens-Johnson et Lyell)	

Remarque :

- 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
- En cas d'arrêt de la névirapine pour une durée excédant 7 jours, sa réintroduction doit toujours se faire à dose progressive
- Si un traitement contenant un INNTI (longue demi-vie) doit être arrêté, les deux INTI doivent être poursuivis pendant 15 jours.
- Eviter l'utilisation de la stavudine (D4T) en première intention
- Substituer la stavudine D4T 40 mg par la D4T 30 mg
- En cas de toxicité hépatique ou dermatologique imputable à la Névirapine, cette molécule est remplacée par l'éfavirenz.

- En cas de neuropathie imputable à la Stavudine, cette molécule est remplacée par de la zidovudine.
- En cas de troubles neuropsychiatriques graves (hallucination et psychose) imputables à l'éfavirenz cette molécule est remplacée par la Névirapine.
- En cas d'anémie imputable à la zidovudine, cette molécule est remplacée par la Stavudine.
- En cas d'anémie et de neuropathies associées utiliser un schéma à base de d'abacavir et ténofovir ou d'abacavir et Lamivudine.
- Ne pas utiliser le ténofovir (TDF) en cas d'insuffisance rénale (IR)

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+ ddl, TDF+ddl+INNTI en raison de la fréquence élevée des échecs virologiques précoces et de la toxicité pancréatique
- Abacavir (ABC) + Didanosine (DDI) en raison des risques d'accidents cardiovasculaires (infarctus du myocarde)

3.2.2. Cas particuliers

3.2.2.1. Traitement antituberculeux et antirétroviraux

Il existe des interactions médicamenteuses entre les INNTI ou les IP et la rifampicine. La névirapine (NVP) n'est pas recommandée en raison de son hépatotoxicité additive à celle des antituberculeux. Si le traitement antirétroviral doit être débuté en même temps que la rifampicine, on donnera désormais l'éfavirenz à la dose de 600 mg.

Zidovudine (AZT) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV)
Ténofovir (TDF) + Emtricitabine (FTC) + Efavirenz (EFV)

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

- taux de TCD4 < 200/mm³: débiter le traitement anti-tuberculeux ; dès que ce traitement est bien toléré (au bout de 10 à 15 jours), commencer les ARV
- taux de TCD4 compris entre 200 et 350/mm³: terminer la phase intensive du traitement antituberculeux avant de débiter le traitement par les ARV,
- taux de TCD4 > 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 le schéma encours
- Si deux INTI+ NVP substituer la NVP par EFV ou 3 INTI ou
- continuer deux INTI + NVP en renforçant le contrôle des transaminases : J5, J15, M1, M2 et M3.

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

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

3.2.2.2. Prise en charge des patients infectés par le VIH2 ou co-infection VIH1/VIH2 (ou patients infectés par le VIH1 du groupe O)

Le choix thérapeutique doit exclure les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (éfavirenz, névirapine) qui ne sont pas efficaces sur le virus VIH2 ou sur le VIH1 de groupe O.

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

Le traitement de première ligne préférentiel est le suivant:

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

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

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

3-2-2-3-Cas des patients ayant déjà reçu un traitement antirétroviral(non naïf)

3-2-2-3-1-Patients ayant interrompu leur traitement antirétroviral

Certains patients qui ont déjà reçu un traitement ARV dans le passé mais l'ont interrompu peuvent se présenter dans les structures de santé.

Un bilan approfondi (histoire thérapeutique, clinique, TCD4, 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 pourra être reconduit.

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

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

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

Cependant, tous les patients qui étaient au préalable sous un schéma de trithérapie contenant de l'indinavir seul, doivent bénéficier préférentiellement de l'indinavir associé au ritonavir. De même, pour tous les patients qui sont sous un schéma contenant la stavudine depuis 24 mois et plus, il faut substituer la stavudine par une autre molécule.

3-2-2-4-En cas d'hépatites virales

3-2-2-4-1- En cas d'hépatite virale B

En cas d'indication de traitement pour le VIH, il faut privilégier l'association de Ténofovir + Lamivudine ou Emtricitabine dans le schéma thérapeutique.

On privilégiera également l'éfavirenz à la névirapine pour le VIH 1 et lopinavir / ritonavir pour le VIH 2.

3-2-2-4-2- En cas d'hépatite virale C

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

3-2-3-Traitement de 2ème ligne

Il est indiqué chez un patient en échec thérapeutique documenté

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

3-2-3-1-Définition de l'échec thérapeutique

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

3-2-3-1-1-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 (cf. annexes), 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 (TCD4) et, virologique (CV).

3-2-3-1-2-Echec immunologique

- Si le taux de TCD4 reste $< 100 / \text{mm}^3$ à M12
- Retour du nombre de TCD4 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 TCD4 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 TCD4 est immédiatement recommandée.
- Si le taux de TCD4 reste bas après deux dosages consécutifs, il faut considérer qu'il s'agit d'un échec immunologique.

3-2-3-1-3-Echec virologique

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

Un échec thérapeutique sera documenté par deux mesures de la charge virale à un mois d'intervalle, mais la constatation d'un échec clinique et immunologique patent permettra d'affirmer l'échec de la première ligne de traitement.

3-2-3-2-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, le schéma préférentiel de deuxième ligne suivant est recommandé:

Lamivudine (3TC) + Didanosine* (DDI) + Lopinavir/Ritonavir (LPV/r)

*GR = gastrorésistant

Tableau 2 : Les alternatives de seconde ligne possibles en fonction des schémas utilisés en première ligne et en cas de contre-indication ou de toxicité de l'une des molécules du schéma préférentiel.

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

L'association DDI + Ténofovir n'est pas recommandée en raison d'une toxicité cumulée (pancréatique, lymphopénie TCD4) et des échecs virologiques précoces.

3-2-4-Traitements associés aux antirétroviraux

3-2-4-1-Prophylaxie des infections opportunistes

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

Tout adulte symptomatique (stade II, III et IV)
Tout patient ayant un taux de TCD4 < 350 / mm3

En cas de réaction au cotrimoxazole, on procèdera, sous étroite surveillance, à un test de réintroduction progressive à raison de $\frac{1}{4}$ de comprimé à augmenter progressivement de $\frac{1}{4}$ de comprimé tous les deux jours jusqu'à la dose normale. On y associera un traitement symptomatique antihistaminique.

NB : Si le taux de TCD4 est supérieur à 350 / mm³ et reste stable pendant au moins 6 mois, la prophylaxie peut être interrompue.

3-2-4-2-Traitement curatif des Infections Opportunistes

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

En pratique, il est préférable de ne pas débiter au même moment les traitements des infections opportunistes (prophylaxie ou traitement d'attaque) et les antirétroviraux. Par exemple, on évitera de débiter conjointement le cotrimoxazole et la névirapine (risque majoré de rash cutané).

Toutefois, il n'est pas nécessaire d'attendre plus d'un mois pour prescrire la névirapine après le début d'un traitement par cotrimoxazole.

3-2-4-3-Traitement d'entretien des Infections Opportunistes

Les pathologies comme la *cryptococcose neuroméningée*, la *pneumocystose* nécessitent un traitement d'entretien, jusqu'à obtenir une stabilité du taux de TCD4 supérieur à 200 / mm³ pendant au moins 6 mois

3-3-Suivi des patients adultes et adolescents

3-3-1-Information et préparation du patient

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

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

- **Bilan clinique pré-thérapeutique**: examen clinique minutieux (incluant poids, taille, pression artérielle) et recherche d'une grossesse chez les femmes en âge de procréer.
- Pré inclusion : sérologie VIH et TCD4
- Le bilan minimum recommandé à l'initiation du traitement est le suivant :
 - Numération Formule Sanguine (NFS)
 - Transaminases (ALAT)
 - Glycémie
 - Protéinurie par les bandelettes réactives
 - Créatininémie,
 - Radiographie du Thorax
 - Recherche de BAAR en cas de signes d'appel de tuberculose
 - Antigène Hbs
 - Groupage Rhésus
 - Test de grossesse
- L'éducation thérapeutique du patient est indispensable.
- **Jour 15** évaluation de l'observance et de la tolérance, transaminases chez les patients sous névirapine
- **Mois 1** : examen clinique incluant le poids, évaluation de l'observance et le bilan biologique suivant :
 - Numération Formule Sanguine (NFS)
 - Transaminases (ALAT)
 - Protéinurie par les bandelettes réactives
 - Créatininémie
 - Glycémie
 - Recherche de BAAR en cas de signes d'appel

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

- **M2** : examen clinique incluant le poids, évaluation de l'observance,

- **Mois 3** : examen clinique incluant le poids, évaluation de l'observance, et le bilan biologique suivant
 - Numération Formule Sanguine (NFS)
 - Transaminases (ALAT)
 - Protéinurie par les bandelettes réactives
 - Créatininémie
 - Glycémie.
 - Amylase
 - Cholestérol et triglycérides
 - Recherche de BAAR en cas de signes d'appel

Mois 6, M12 et tous les 6 mois : examen clinique incluant le poids, l'évaluation de l'observance, la tolérance, l'efficacité clinique, le bilan biologique standard (NFS, transaminases, Créatininémie, glycémie, lipidémie) et immuno-virologique (TCD4, charge virale), Après le troisième mois de traitement, le suivi clinique sera maintenu à un rythme au maximum trimestriel.

L'évaluation de la réponse immuno-virologique (numération des TCD4 et CV) au traitement ARV sera effectuée tous les six mois et au besoin.

4- Résistance du VIH aux antirétroviraux :

Historique

La résistance à un antirétroviral a été rapportée pour la première fois il y a 12 ans chez des patients sous monothérapie par AZT. Depuis, les thérapeutiques antirétrovirales se sont enrichies mais la résistance est une des principales causes de leurs échecs. En prévenir l'apparition est un des buts principaux des recommandations thérapeutiques régulièrement actualisées. De plus, sont entrés dans la pratique clinique les tests génotypiques de résistance aux antirétroviraux, dont on a démontré l'utilité pour optimiser le choix du traitement de seconde ligne en cas d'échec [20].

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

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

La résistance aux ARV est une conséquence de la variabilité des différents types de VIH [20].

Pour les inhibiteurs de protéase, la résistance ne se manifestera que lorsque plusieurs mutations se seront accumulées sur le gène de la protéase d'un même génome viral [21].

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

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

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

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

Les anti-protéases et les inhibiteurs nucléosidiques sont plus robustes, dans la mesure où plusieurs mutations sont nécessaires pour qu'émerge une résistance aux médicaments de ces deux familles [21].

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

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

5- L'OBSERVANCE [16]

5-1 Définitions :

- Se définit comme étant le degré de concordance entre le comportement d'un individu (en termes de prises médicamenteuses, de suivi du régime thérapeutique ou de changement de style de vie) et les recommandations médicales.
- Le seuil de bonne observance concernant les antirétroviraux se situe au-dessus de **90%**, voire de **95%**.

5-2 Adhésion :

- Correspond à l'ensemble des conditions (motivation, acceptation, information) qui permettent l'observance et reposant sur la participation du patient.
- Elle est jugée par l'adéquation des perceptions du patient aux perceptions du médecin et du traitement.

5-3 Conséquences de la non-observance :

- Echec du traitement antirétroviral.
- Aggravation de la maladie.
- Réapparition des infections opportunistes.
- Altération de la relation soignant-soigné.
- Résistances virales

C-LES ANTIRETROVIRAUX. (ARV)

1. Définition des ARV

Les antirétroviraux constituent un groupe de médicaments anti-infectieux antiviraux actifs sur les virus du syndrome de l'immunodéficience acquise (VIH1 et VIH2). Il s'agit de médicaments essentiellement virostatiques qui agissent par inhibition enzymatique. [11]

2-Historique

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

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

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

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

En 1996 une autre famille d'antirétroviraux fut disponible, les inhibiteurs de la protéase qui feront naître de nouveaux espoirs par la trithérapie. [11]

3-CLASSIFICATION DES ANTIRETROVIRAUX

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

- **Les inhibiteurs de la reverse transcriptase inverse**
 - Les analogues nucléosidiques et nucléotidiques inhibiteurs de la transcriptase inverse (TI)
 - Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse
- **Les inhibiteurs de la protéase.**

- **Les inhibiteurs d'entrée et de fusion**

- **Les inhibiteurs d'intégrase**

3-a-INHIBITEURS NUCLEOS(T)IDIQUES DE LA TI

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

Les analogues nucléosidiques sont, à des degrés divers, des inhibiteurs de l'ADN polymérase mitochondriale. D'où une toxicité mitochondriale mise en évidence dès les phases pré cliniques de leur développement. Cette toxicité a une expression clinique et biologique au niveau de plusieurs organes, se traduisant par des myopathies, des lipoatrophies, des neuropathies périphériques, des pancréatites, voire des défaillances polyviscérales par acidose lactique, parfois fatales. De rares cas de mitochondriopathies sévères ont été observés chez les enfants exposés aux ARV pendant la grossesse.^[12]

➤ **Les différentes molécules :**

- Zidovudine
- Didanosine
- Lamivudine
- Stavudine
- Abacavir300mg
- (Zidovudine300mg+Lamivudine 150mg) en une association fixe.
- (Zidovudine300mg+Lamivudine 150mg+Abacavir300)
- (Lamivudine300mg+Abacavir 600mg)
- Ténofovir disoproxil
- (ténofovir300mg+emtricitabine200mg)
- (ténofovir300mg+emtricitabine200mg+efavirenz600mg)
- Emtricitabine

Avantages:^[14]

- Résistance lente à apparaître
- Synergie avec les autres classes
- Souvent bonne tolérance court terme
- Facilité des prises.

Inconvénients :

- Efficacité modérée
- Toxicité mitochondriale : lipodystrophie moins importante avec abacavir et ténofovir.

ZIDOVUDINE

DCI : Zidovudine (AZT)

Nom commercial : Rétrovir* (GlaxoSmithKline), AMM (première en 1987)

Présentation:

Gélules à 100 mg, 250 mg,
Comprimés à 300 mg en boîte de 60,
Solution buvable à 100 mg/10ml,
Flacon pour perfusion à 200mg /20ml

Posologie recommandée

Chez l'adulte : 600 mg/jour en 2 prises, soit 1 comprimé à 300 mg matin et soir avec un écart de 12heures entre les prises

Chez l'enfant >3mois 180 mg/m²4 fois par jour.

Chez la femme enceinte (après 14 semaines de grossesse)

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

Administration

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

Pharmacocinétique

Résorption digestive à 65%, fixation à 35% aux protéines plasmatiques, assez bonne diffusion dans le LCR (55% des taux sériques), glycuco-conjugaison hépatique, $\frac{1}{2}$ vie de 1 heure, élimination urinaire (dont 80% sous forme glycucoconjuguée). [17]

Principaux effets secondaires

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

Précautions d'emploi

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

Contre indications

- Troubles hématologiques sévères (taux d'hémoglobine < 7,5g/dl, taux de neutrophiles inférieures à 750/mm³).
- Hypersensibilité.
- Association à la stavudine (d4T).

Interactions médicamenteuses

L'emploi de la Zidovudine en association avec le ganciclovir accroît le risque de toxicité hématologique, il en est de même avec l'interféron Alpha, la dapsone, la flucytosine.

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

DIDANOSINE

DCI : Didanosine (DDI)

Nom commercial : Videx* (Bristol-Myers-Squibb), AMM (première en 1992 ; gel. Gastro-résist. En 2000)

Présentation : Gélules gastro résistantes à 125, 200, 250,400mg en boîte de 30.

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

Poudre pour suspension buvable à 2 et ~~4~~ flacon /200 ou 400mg

Posologie recommandée :

Toutes les formes doivent être prises à jeun :

En 2 prises/jour (à 12H d'intervalle) ou en 1 prise/jour (modification d'AMM 1999)

Selon le poids et la clairance de la créatinine :

Clairance de créatinine	Poids	
	≥ 60 Kg	< 60 Kg
50 ml/min	400 mg/j	250 mg/j
26-49 ml/min	200 mg/j	125 mg/j
25 ml/min	100 mg/j	50 mg/j
Hémodialyse	100 mg/j	50 mg/j

Administration :

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

Pharmacocinétique

Résorption digestive réduite de 50% par les aliments (prendre à jeun), dégradation rapide à pH gastrique acide, faible fixation aux protéines plasmatiques (inférieur 5%), bonne diffusion dans le LCR, métabolisation en didéoxyadénosine triphosphate (métabolite

actif), élimination urinaire, passage transplacentaire (passage dans le lait non étudié). [17]

Principaux effets indésirables :

- Pancréatite (clinique ou seulement biologique).
- Neuropathie périphérique.
- Altération de la fonction hépatique.
- Acidose lactique avec hépatomégalie, stéatose.

Précaution d'emploi :

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

Interactions médicamenteuses :

L'association avec la rifampicine entraîne un risque cardiaque grave. Le ganciclovir potentialise le risque anémie.

La Stavudine+Didanosine déconseillé car cette association accentue les effets secondaires (telles que les neuropathies périphériques).

Contre indications :

- hypersensibilité
- pancréatite

Recommandation :

Croqués ou dissous si forme comprimés (dans plus de 30ml d'eau ou de jus de pomme) et à jeun, une heure avant un repas ou plus de deux heures après un repas. Ne pas mélanger à d'autres jus de fruits, ni à l'eau gazeuse, ni à tout autre acide.

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

STAVUDINE

DCI : Stavudine (d4T)

Nom commercial : Zerit* (Bristol-Myers-Squibb), AMM (première en 1996)

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

- Poudre pour suspension buvable à 1mg/ml.

Posologie :

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

Clairance de la créatinine	Poids	
	< 60 Kg	≥ 60 Kg
50 ml/min	30 mg/12 h	40 mg/12 h
26-49 ml/min	30 mg/24 h	40 mg/24 h
25 ml/min	15 mg/24 h	20 mg/24 h
Hémodialyse	15 mg/24 h	20 mg/24 h

Administration :

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

Pharmacocinétique

La biodisponibilité orale est de 86%. La demi-vie plasmatique est de 1heure 30 et la demi-vie intracellulaire nettement plus longue 3-4 heures.

La D4T est éliminée à 40% sous forme inchangée dans les urines par sécrétion tubulaire active et par filtration glomérulaire; métabolisation endogène par des voies métabolique mal connues pour les 60% restant. [17]

Principaux effets indésirables :

- Neuropathie périphérique dose dépendante.
- Elévation des transaminases.
- Pancréatite (clinique ou seulement biologique).
- Acidose lactique avec hépatomégalie, stéatose.
- Lipodystrophie (notamment sur un mode atrophique).

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 car elle inhibe l'activation de la d4T.

L'association Stavudine + Didanosine non conseillée car elle entraîne une majoration des effets secondaires (tel que les neuropathies périphériques).

Contre indications :

- hypersensibilité
- Neuropathie périphérique sévère
- Association à la zidovudine.

LAMIVUDINE

DCI : Lamivudine (3TC)

Nom commercial : Epivir* (GlaxoSmithKline), AMM (première en 1996)

Présentation : comprimés pelliculés à 150mg, 300mg.

Solution buvable à 10mg/ml.

Posologie recommandée :

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

Clairance de la créatinine	Posologie
50 ml/min	300 mg/j
26-49 ml/min	150 mg/j
25 ml/min et Hémodialyse	une fois 150 mg puis 25 à 50 mg/24 h

Administration :

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

Pharmacocinétique

La biodisponibilité orale de 85%, faible fixation aux protéines plasmatiques (inférieur 36%), diffusion dans le LCR, métabolisme hépatique faible (5-10%), élimination urinaire sous forme inchangée essentiellement (par sécrétion tubulaire active via le système de transport cationique, sa demie vie de 5 à 7 heures. [17]

Principaux effets Indésirables :

- Généralement bien tolérée.
- Acidose lactique, avec hépatomégalie, stéatose.
- Cas d'hépatite grave.
- Réactivation d'une hépatite B chronique à l'arrêt de la lamivudine => éviter les interruptions.
- Cytopathie mitochondriale chez le nouveau-né dont la mère a reçu l'association AZT+ 3TC.
- Cas de pancréatite et de neuropathie périphérique.

Précaution d'emploi :

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 trouvée entre la lamivudine et l'interféron alpha.

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

In vitro, son activité est comparable à celle de l'AZT et de la DDI, elle est synergique avec l'AZT, la D4T et additive avec la DDC et la DDI.

Elle est active sur les virus résistants à l'AZT.

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

Contre indications :

- hypersensibilité
- transaminases hépatiques supérieures à cinq fois la limite supérieure normale,
- Clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/minute.

ABACAVIR

DCI : Abacavir (ABC)

Nom commercial : Ziagen* (GlaxoSmithKline), AMM (première en mars 1999)

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

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

En cas d'insuffisance hépatique :

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

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

Pharmacocinétique

Biodisponibilité orale de 83%, métabolisation hépatique par l'alcool déshydrogénase et la glycuronyl transférase, élimination principalement urinaire (83% sous forme de métabolites et 2% sous forme inchangée) et fécale, ½ vie de 1,5 heures, passage transplacentaire et dans le lait maternel. [17]

Principaux effets secondaires :

- Réactions d'hypersensibilité : Chez environ 3,6% des patients généralement avant S6 (médiane=11 jours).
- Troubles digestifs, fatigue, céphalées.
- Acidose lactique, avec hépatomégalie, stéatose.

Contre-indications :

Hypersensibilité connue ou suspectée à l'un des composants du produit et Insuffisance hépatique sévère. [16]

EMTRICITABINE

DCI : Emtricitabine (FTC)

Nom commercial : Emtriva* (Gilead), AMM (première en octobre 2003)

Présentation : - gélule dosé à 200mg
- solution buvable dosée à 10 mg

Posologies : Adulte : 200mg x 1 par jour par voie orale

Enfant et adolescent jusqu'à 18ans :6mg/kg

- Emtriva° ne doit pas être utilisée en monothérapie

Principaux effets secondaires :

- Troubles métabolique et de la nutrition, neutropénie, anémie, hyperglycémie, hypertriglycéridémie sont fréquents.
- Troubles du système nerveux (céphalées très fréquent mais vertiges, asthénie, insomnie peu fréquent)
- Troubles gastro-intestinaux (diarrhée, nausées très fréquentes mais vomissements, douleur abdominales fréquent)
- Troubles hépatobiliaires et cutanés.

Pharmacocinétique :

La biodisponibilité par voie orale est de 95% (gélule) et 75%(solution buvable).

Son élimination se fait par voie rénale (86%) et fécale (14%).

Sa demie vie intracellulaire est de 39heures.

TENOFOVIR

DCI : Ténofovir disoproxil (TDF)

Nom commercial : Viread* (Gilead Sciences), AMM (première en février 2002)

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

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

≥ 50 ml /min => 1 cp x 1 fois/24h

30-49 ml/min => 1 cpx1 fois/48h

10-29 ml/min => 1 cp x 1 fois/72 à 96h

Sous dialyse => 1 cp après 12h de dialyse

Principaux effets secondaires :

- Troubles gastro-intestinaux légers à modérés
- Hypophosphatémie légère à modérée (12% à 24 semaines, 15% à 58 semaines).
- Tubulopathie proximale (y compris syndrome de Fanconi).
- L'effet indésirable de classe est la néphrotoxicité.

Contre-indications :

- Hypersensibilité connue à l'un des composants du produit.
- Enfants, adolescents (manque de données).
- Intolérance au galactose.

3-b INHIBITEURS NON-NUCLEOSIDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE

Les INNTI (ou NNRTI pour non nucléoside reverse transcriptase inhibitor) constituent une famille d'antirétroviraux structurellement et fonctionnellement différents des INTI. En effet, c'est directement, sans transformation intracellulaire, qu'ils inhibent la RT, et cela de façon non compétitive en se fixant dans une petite poche hydrophobe située près du site actif de RT.

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

➤ **Les différentes molécules**

- Efavirenz
- Névirapine
- Etravirine

Les deux premières sont utilisées au Mali.

Avantages : [14]

- . Inhibiteurs puissants de la RT
- . Pas de métabolisme intracellulaire
- . Facilité de prise.

Inconvénients :

- . Résistance rapide de haut niveau si mutation
- . Résistance croisée de classe
- . Hépatotoxicité notamment si atteinte hépatique préalable
- . Inactifs sur le VIH2.

EFAVIRENZ

DCI : Efavirenz (EFZ)

Nom commercial : Sustiva*, Stocrin* (Bristol-Myers-Squibb), AMM (première en mai 1999)

Présentation :

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

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

- . Gélules de 200mg (3gel à 200mg).
- . Comprimés de 600mg (1cp).
- . Solution orale à 720 mg (24ml).

Précaution d'emploi :

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

Pharmacocinétique :

Résorption digestive rapide, liaison supérieure 99,5% aux protéines plasmatiques, métabolisation hépatique intense surtout par les isoenzymes CYP3A4 et CYP2B6 du cytochrome P450, élimination urinaire sous forme de métabolites glycuconjugués, $t_{1/2}$ vie terminale de 40-55 heures, passage transplacentaire et dans le lait maternel. [19]

Principaux effets indésirables :

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

Interactions médicamenteuses :

L'Efavirenz a un effet inducteur sur le CYP3A4. D'autres composés qui sont des substrats pour le CYP3A4 sont susceptibles de voir leurs concentrations plasmatiques diminuer lorsqu'ils sont administrés en association avec l'Efavirenz.

Contre indications :

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

NEVIRAPINE

DCI : Névirapine

Nom commercial : Viramune* (Boehringer-Ingelheim), AMM
(première en février 1998)

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

Posologie (adulte) : En association avec d'autres antirétroviraux :

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

Administration :

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

Pharmacocinétique :

Résorption digestive est rapide (supérieure 90%), liaison à 60% aux protéines, métabolisation hépatique intense surtout par les iso-enzymes CYP3A du cytochrome P450, élimination essentiellement urinaire sous forme de métabolites glycuconjugés, $\frac{1}{2}$ vie terminale de 25-30 heures, passage placentaire et dans le lait maternel. [17]

Principaux effets Indésirables :

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

Précaution d'emploi :

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

Interactions médicamenteuses :

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

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

Contre indications :

- Hypersensibilité connue au produit.
- Insuffisance hépatique sévère.

3-c INHIBITEURS DE LA PROTEASE

Les inhibiteurs de la protéase (IP ou PI pour protéase inhibitor) bloquent la phase tardive de la maturation virale. La protéase du VIH clive les polypeptides précurseurs, produits des gènes *gag* et *pol* codant pour les protéines de structure et les enzymes du virion. Les virions produits sous IP sont immatures et donc incapables d'infecter de nouvelles cellules et sont éliminés de la circulation par un mécanisme encore mal connu [15]. Les inhibiteurs de protéase sont in vitro tous actifs sur le VIH1 et le VIH2 à des concentrations nano molaires. Contrairement aux inhibiteurs nucléosidiques de la reverse transcriptase, les IP sont directement actifs sans nécessité de passer par des étapes de phosphorylation intracellulaire [13].

➤ Les différentes molécules

- Indinavir
- Nelfinavir

- Ritonavir
- Lopinavir
- Association Lopinavir+Ritonavir
- Fosamprenavir.

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

Avantages : [14]

- . Antirétroviraux les plus actifs sur le VIH1 et VIH2
- . Synergie avec les nucléosides
- . Pas de métabolisme intracellulaire
- . Résistance lente à apparaître.

Inconvénients :

- . Résistance souvent croisée de classe
- . Tolérance médiocre (digestif)
- . Souvent effets secondaires
- . Interactions médicamenteuses (cytochrome P450)
- . Nombre de comprimés (en diminution).

INDINAVIR

DCI : Indinavir

Nom commercial : Crixivan* (Merck Sharp & Dohme-Chibret), AMM (première en octobre 1996)

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

Posologie :

- 1) En association avec le ritonavir : l'aire sous la courbe de l'Indinavir est multipliée par 5, ce qui permet 2prises /jour, sans contraintes alimentaires :
(Ritonavir 100 mg + Indinavir 600 à 800 mg) x 2/j

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

Et doser la concentration plasmatique résiduelle d'Indinavir.

- 2) Comme seul IP : (rapport bénéfice/inconvénients moins bon qu'en association au ritonavir) :
800 mg x 3/j (= toutes les 8heures)

- Sans aliments mais avec de l'eau
- A ne pas diminuer ni répartir en deux prises par jour (risque de résistance++)
- Passer à 600 mg x 3/j si associé à l'itraconazole ou au kétoconazole, ou si insuffisance hépatique légère à modérée associée à une cirrhose.

Pharmacocinétique :

Biodisponibilité de 60%, diminuée par les repas riches en calories, lipides et protides, liaison à 60% aux protéines plasmatiques, métabolisation hépatique par le cytochrome P450, élimination essentiellement fécale. [17]

Principaux effets secondaires :

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

Précaution d'emploi :

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

Interactions médicamenteuses :

Les principales interactions médicamenteuses qui limitent l'emploi en clinique de l'Indinavir concernent les substrats du CYP3 A4 dont l'alprazolam le cisapride, les inhibiteurs calciques, l'astémizole, le triazolam, le midazolam, la terféndine.

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

Contre indications :

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

NELFINAVIR

DCI : Nelfinavir

Nom commercial : Viracept* (Agouron, commercialisé par Roche), AMM (première en février 1998)

Présentation : comprimés pelliculés à 250 mg en boîte de 270.
Poudre pour suspension buvable à 50mg /g,
Prévus ultérieurement : comprimés à 625 mg

Posologie : Au cours des repas :

750 mg (=3 cp) x 3/j ou 1250 mg (=5 cp) x 2/j

Pharmacocinétique :

La biodisponibilité du Nelfinavir est estimée à 78%. La liaison aux protéines est importante (>98%). Le Nelfinavir utilise aussi la voie métabolique des cytochromes P450. La demi-vie est évaluée entre 3,5 et 5 heures.

Principaux effets secondaires :

- Diarrhée
- Rashes cutanés
- Elévation des transaminases, des CPK
- Diminution des polynucléaires neutrophiles
- Intolérance au glucose, diabète
- Elévation des triglycérides, cholestérol
- Lipodystrophie
- Hématomes chez l'hémophile.

Interactions médicamenteuses :

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

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

Contre indications :

- Hypersensibilité
- Insuffisance hépatique ou rénale
- Phénylcétonurie
- Grossesse, allaitement.

RITONAVIR

DCI : Ritonavir (RTV)

Nom commercial : Norvir* (Abbott), AMM (première en 1996)

Présentation :

- Capsule molle à 100 mg
- Solution buvable à 600mg /7,5 ml (= 400mg /cuillère à café).

Ces 2 formes peuvent être conservées 30 jours à Une température ambiante inférieure à 25°C après ouverture des flacons ou boîtes. Eviter l'exposition à une chaleur excessive.

- Une forme comprimée n'ayant pas ces contraintes est à l'étude, ce qui permettrait, dans les pays chauds, d'utiliser d'autres IP que le lopinavir...

Posologie :

1) En association avec d'autres IP :

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

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

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

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

J1: 300mg x 2 /j;

J2 et J3: 400 mg x 2 /j;

J4: 500mg x 2/j;

J5 et suivants : 600mg x 2 /j.

Pharmacocinétique :

Biodisponibilité de 60% améliorée par les aliments, liaison à 99% aux protéines plasmatiques, métabolisation hépatique par le cytochrome P450, élimination essentiellement fécale (82 à 86%).

[17]

Principaux effets secondaires :

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

Contre indications :

- Hypersensibilité au produit.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Certains médicaments éliminés par le cytochrome P450 hépatique
- Médicaments à effet antabuse (Disulfiram, métronidazole, etc.) [16]

3-d INHIBITEURS D'ENTREE ET DE FUSION

Les inhibiteurs de fusion interviennent au moment de la pénétration et bloc la protéine gp41 l'empêchant de se lier à la membrane cytoplasmique.

Plusieurs produits sont à l'étude et seul l'Enfuvirtide a reçu une autorisation de mise sur le marché américain en 2003. Son mode d'administration est injectable par voie sous-cutanée [5].

➤ **Les différentes molécules** [16]

- Enfuvirtide
- Maraviroc

Avantages : [14]

Efficacité (en association)

Inconvénients :

Sous cutané (2 injections quotidiennes)

Mauvaise tolérance locale.

ENFUVIRTIDE

DCI : Enfuvirtide (T20)

Nom commercial : Fuzeon* (Triméris, commercialisé par Roche),
AMM (mai 2003)

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

OU intolérance a ces traitements, a utiliser en association a d'autre ARV (en tenant compte de l'histoire thérapeutique et de mutations de résistance).

Posologie :

Fuzeon doit être prescrit par des médecins expérimentés dans la prise en charge de l'infection par le VIH

Fuzeon doit être administré uniquement par injection sous cutanée

La dose recommandée de Fuzeon est de 90 mg deux fois par jour, en injection sous-cutanée dans la partie haute du bras, la face antérieure de la cuisse ou l'abdomen

Pharmacocinétique :

Après injection SC : liaison à 92% aux protéines plasmatiques (albumine surtout, et glycoprotéine alpha-1 acide), catabolisme en ses acides aminés constitutifs (peptide de 36 acides aminés, recyclés dans l'organisme), demi-vie d'élimination de 3,8 heures.

[17]

MARAVIROC

DCI : Maraviroc

Nom commercial : Celsentri* (Pfizer), AMM (septembre 2007)

Présentation : Comprimé pelliculé à 150 mg de maraviroc.

Indications actuelles :

.En association avec d'autres antirétroviraux.

.Chez l'adulte déjà traité par des antirétroviraux.

.Traitement de l'infection par le VIH1 à tropisme détecté **uniquement CCR5** avant de débiter le maraviroc (aucun virus CXCR4 ou double/mixte) sur un échantillon sanguin récent, par un test (phénotypique ou génotypique) sensible et validé.

Posologie : [150 mg, 300 mg ou 600 mg] x 2 fois par jour en fonction des associations médicamenteuses :

Effets indésirables :

- . Diarrhées, nausées, céphalées.
- . Elévation des ASAT
- . Les anti-CCR5 pourraient diminuer la réponse immunitaire à certaines infections (tuberculose active, infections fongiques incisives).
- . Possible syndrome de restauration immunitaire.

Contre-indications :

- . Hypersensibilité à l'un des composants.
- . Grossesse : à n'utiliser que si le bénéfice attendu justifie le risque potentiel chez le foetus. [16]

3-e LES INHIBITEURS D'INTEGRASE

Les différentes molécules

- Raltegravir

Avantages : [14]

- . Efficacité sur des virus multi résistants... mais pas trop !

Inconvénients :

- . Encore mal connus, peu de recul
- . Résistances

RALTEGRAVIR [16]

DCI : Raltegravir

Nom commercial : Isentress* (Merck and Co), AMM (première en décembre 2007)

Présentation : Comprimé pelliculé à 400 mg (α 26 mg de lactose)

Indications actuelles :

- . En association avec d'autres antirétroviraux
- . Traitement de l'infection à VIH1

. Chez des adultes déjà traités et ayant un ARN VIH plasmatique détectable sous traitement.

Posologie :

- . En association avec d'autres antirétroviraux, dont au moins 1 actif (GSS 0)
- . 1 comprimé (400 mg) x 2 fois par jour
- . Au cours ou en dehors des repas
- . IL déconseille de croquer, écraser ou couper les comprimés.

Principaux effets indésirables :

- . Sensation vertigineuse, vertiges
- . Douleur abdominale, flatulence, constipation
- . Prurit, lipodystrophie acquise, hyperhidrose
- . Arthralgie, asthénie
- . Cas de myopathie et de rhabdomyolyse
- . Elévation des ASAT/ALAT, des CPK
- . Possibilité de syndrome de restauration immunitaire.

Contre-indications :

- . Hypersensibilité au produit
- . Intolérance au galactose, déficit en lactose de Lapp, malabsorption du glucose-galactose.
- . Grossesse (absence de données), allaitement.

3-f Les combinaisons fixes :

COMBIVIR

DCI : ZIDOVUDINE 300mg+ LAMIVUDINE 150mg

Nom commercial : Combivir* (GlaxoSmithKline), AMM (première en janvier 1998)

Présentation : Comprimé pelliculé à :

300 mg de Zidovudine + 150mg de lamivudine.

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

Contre-indications :

-Hypersensibilité connue à l'un des composants ;

-Troubles hématologiques sévères (Hb <7,5 g/dl, PNN <750/mm)

Pharmacocinétique :

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

TRIZIVIR

DCI : Zidovudine300mg+Lamivudine 150mg+Abacavir300

Nom commercial : Trizivir* (GlaxoSmithKline), AMM (première en décembre 2000)

Présentation : Comprimé pelliculé à :

300 mg de Zidovudine + 150mg de Lamivudine+300mg Abacavir

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

Pharmacocinétique :

Les caractéristiques pharmacocinétiques sont celles de l'AZT, de la 3TC et de la ABC. [16]

KALETRA

DCI : Lopinavir+Ritonavir

Nom commercial : Kaletra* Aluvia* (Abbott), AMM (première en mars 2001)

Présentations : .Comprimés se conservant à température ambiante (y compris en pays tropicaux) et contenant :

200 mg de lopinavir + 50 mg de ritonavir

100 mg de lopinavir + 25 mg de ritonavir

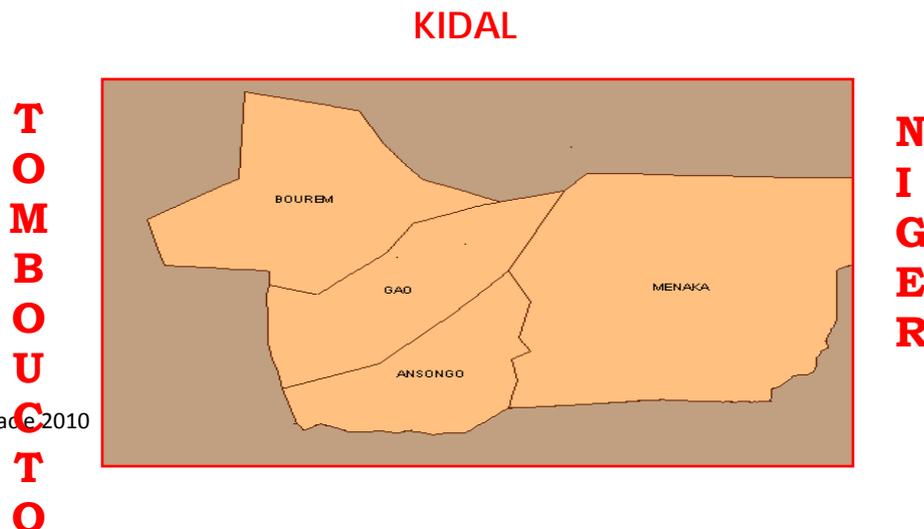
Posologie (adulte) : 2 comprimés à 200/50 mg x 2 fois/jour, au cours ou en dehors d'un repas.

IV.METHODOLOGIE

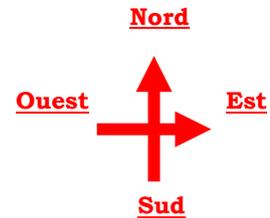
1- LIEU D'ETUDE :

La présente étude s'est déroulée au service de consultation des PVVIH et de dispensation des ARV au niveau de l'hôpital régional de GAO et à l'USAC du centre de santé de référence de GAO.

1-1-PRESENTATION GEOGRAPHIQUE DE LA REGION DE GAO ^[19]



BURKINA FASO



Graphique 1 : Carte de la région de Gao

- 7ème région administrative;
- Superficie: 176 063 km²;
- Limites: Kidal (Nord), Burkina Faso (Sud), Niger (Est), et Tombouctou (Ouest);
- Population en 2008: 511 370 habitants (DRSP 2008);
- Densité : 2,47 habitants/km²;
- Taux d'accroissement naturel: 1,2%
- Nombre de communes: 24 dont 2 urbaines;
- Nombre de districts sanitaires: 4;
- Nombre d'aires de santé prévues (PDSC 2006-10): 95 (Gao: 31; Bourem: 28, Ménaka: 19 et Ansongo: 17)

Les structures sanitaires de la région

- 1 Établissement Public Hospitalier;
- 4 Centres de santé de référence;
- 54 Centres de santé communautaires;
- 1 Cabinet médical privé;
- 1 Centre médical interentreprises INPS;
- 10 Infirmeries de garnisons militaires;
- 1 Dispensaire catholique;
- 1 École des infirmiers de Gao;
- 1 Dépôt régional de médicaments;
- 7 Officines de Pharmacie privée;
- 3 Dépôts privés de médicaments

Particularités du VIH dans la région

Selon les résultats de l'EDS-M-IV, la prévalence du VIH/SIDA est estimée à 1,1% en 2006.

La région comprend:

- 12 sites PTME concentrés à Gao et Ansongo;
- 1 Centre de Conseil Dépistage Volontaire;
- 2 structures de prise en charge dont l'USAC
- 4 ONG fonctionnelles pour la prévention;
- Zone de forte migration vers les pays à forte prévalence (Ghana, RCI, Nigeria);
- Zone de transit des migrants vers l'Europe.

Le climat est sahélien et fortement saharien au-delà de l'Azaouad. La région est traversée par le fleuve Niger sur près de 450 Km.

1-2 - PRESENTATION DE L'HOPITAL DE GAO : [18]

1-2-1 Historique :

Créé en 1957 comme dispensaire colonial militaire, il a été érigé en Hôpital secondaire à l'indépendance en 1960 ensuite en Hôpital régional en 1972 et en Hôpital de Gao en 2003 ou Etablissement Public Hospitalier et placé sous la tutelle du ministre de la santé.

L'Hôpital de Gao a été entièrement rénové en 1996. Il est le centre hospitalier de référence des cercles de la 7^{ème} région et de Kidal.

L'Hôpital de Gao est situé dans le 7^{ème} quartier (Sosso-Koïra) sur la route menant à l'Aéroport.

L'Hôpital couvre une superficie de 7730 m² et comprend 13 bâtiments répartis entre les différents services techniques, administratifs et les annexes.

Il est composé des services suivants :

- Le service administratif et financier : administration, comptabilité, surveillance Générale, salle de réunion ;
- Le service de Médecine Générale et les unités de spécialité : Médecine interne, Ophtalmologie, Dermatologie, Oto-rhino-laryngologie, l'Odontostomatologie, le Centre d'Appareillage

Orthopédie et de Rééducation Fonctionnelle (CAORF) qui se trouve en dehors de l'Hôpital ;

- Le service de Pédiatrie ;
- Le service des Urgences ;
- Le service de Gynéco-Obstétrique ;
- Les services médico-techniques constitués d'une part par l'imagerie médicale (échographie et radiographie) et d'autre part par le Laboratoire et la Pharmacie ;
- Le service de Chirurgie qui comprend le pavillon d'hospitalisation, l'unité du bloc opératoire, l'unité de l'anesthésie réanimation et l'unité de la Petite chirurgie ;
- Un hall de consultations externes (Chirurgie, Dermatologie, Ophtalmologie, Pédiatrie, ORL, médecine générale et l'Odontostomatologie) ;
- La morgue, la cuisine, la buanderie, les magasins, les toilettes,
- Les latrines

*** Personnel socio sanitaire :**

- Deux chirurgiens,
- Un gynécologue accoucheur,
- Un pharmacien,
- Quatre médecins généralistes
- Un chirurgien dentiste.

L'Hôpital bénéficie de l'appui de la coopération technique cubaine à travers :

- Un chirurgien,
- Un dermatologue,
- Une pédiatre,
- Un médecin généraliste,
- Une technicienne anesthésiste,
- Un gynécologue obstétricien.

*** Les Assistants Médicaux :**

- Un Assistant Médical en Anesthésie Réanimation
- Un Assistant Médical en Radiologie.
- Un Assistant Médical en ORL,
- Trois Assistants Médicaux en Ophtalmo,

*** Les Techniciens Supérieurs de Santé au nombre de 9 :**

- Trois Techniciens de Labo Pharmacie,
- Un en médecine,
- Deux en chirurgie,
- Un en kinésithérapie,
- Un orthopédiste prothésiste,
- Un en anesthésie -réanimation,

*** Les Techniciens de Santé, 13 infirmiers de santé dont 9 contractuels :**

- Trois infirmières obstétriciennes,
- Deux infirmiers en labo pharmacie,
- Un en ophtalmologie

*** Les Agents Techniques de Santé :**

- Deux en médecine,
- Un en chirurgie,
- Trois aides soignants,
- Une matrone.

1-3 ORGANISATION DU SERVICE DE LABO PHARMACIE

1-3-1 Présentation du service :

Le service de Labo Pharmacie est fait d'un seul bloc et est presque situé au centre de l'hôpital. Il est en ligne droite de la porte d'entrée principale de l'hôpital.

Il comprend :

- Une grande salle d'attente pour les patients de la pharmacie, du laboratoire et un bureau pour secrétariat ;
- Deux bureaux pour pharmacien dont un pour le chef de service avec une toilette et un pour le pharmacien d'appui ;
- Un bureau pour le major du laboratoire;
- Deux toilettes.

1-3-1-1 La pharmacie hospitalière comporte :

Une salle de vente avec une ouverture sur la grande salle d'attente ouverte 24H/24.

Une salle de saisie équipée d'un ordinateur ;

Un grand magasin divisé en deux :

Une partie pour les médicaments du dépôt de vente,
L'autre pour les produits des gratuités (gratuité césarienne,
gratuité du paludisme des enfants et des femmes enceintes,
gratuité méningite, dons aux enfants malnutris, des médicaments
pour infections opportunistes et les ARV).

1-3-1-2 Le laboratoire biomédical comporte :

Une salle de prélèvement pour les examens biomédicaux ;
Une salle de prélèvement avec toilette pour la transfusion ;
Une salle pour les examens d'hématologie ;
Une salle pour les examens de biochimie et de sérologie ;
Une salle pour les examens de bactériologie et de parasitologie ;
Une salle pour le dépôt de produits sanguins labiles, des appareils
ABX et FACS COUNTS ;
Une salle pour la culture bactérienne ;
Une salle de stérilisation ;
Un magasin ;

Présentation du personnel :

Un pharmacien chef de service du labo pharmacie;
Un pharmacien appui qui s'occupe de la transfusion sanguine.
Un technicien supérieur avec des infirmiers

1-4 PRESENTATION DE L'USAC ^[19]

Créée le 31 août 2006 par ARCAD/SIDA sous le financement du
fonds mondial dans le cadre de la décentralisation et de l'accès
aux soins pour les malades.

Elle est intégrée au centre de santé de référence de Gao situé au
3^{ème} quartier.

Les objectifs de L'usac

- **Objectif général :**

Contribuer à la prise en charge médicale et psychosociale des personnes vivant avec le VIH et les malades atteints du VIH/SIDA au niveau du CS Réf de Gao

- **Objectifs spécifiques :**

- ◆ Assurer le conseil pour le dépistage volontaire et ou au décours d'une recherche diagnostique
- ◆ Assurer la prise en charge médicale (IO et ARV) des personnes infectées et affectées par le VIH/SIDA
- ◆ Faciliter le soutien social et économique des personnes infectées par le VIH.
- ◆ Instaurer un système dynamique de référence et de contre référence pour la prise en charge de la PVVIH au niveau du CS Réf de GAO

L'USAC dispose d'un personnel composé :

- 1 médecin responsable des activités médicales et coordinateur des activités de l'unité
- 1 pharmacien responsable de la pharmacie et des activités de laboratoire
- 1 infirmier responsable des soins infirmiers
- 1 chauffeur

L'USAC se compose de :

- une salle de consultation pour le médecin
- une salle pour l'accueil
- une salle pour la pharmacie

2- PERIODE ET TYPE D'ETUDE

C'est une étude rétro-prospective sur le changement thérapeutique chez les patients sous ARV à l'hôpital et l'USAC du CS Réf de Gao de Septembre 06 à Septembre 09.

3- POPULATION D'ETUDE

PVVIH suivis à l'hôpital et à l'USAC du CS Réf de Gao.

3-1-Critères d'inclusion : Seront inclus dans notre étude

- PVVIH sous ARV.

- Etre âgées de 18 ans et plus.
- Tout patient ayant fait au moins un changement thérapeutique.
- Patient acceptant d'adhérer à l'étude.

3-2-Critères de non inclusion :

- PVVIH pas sous ARV.
- Agées de moins de 18 ans.
- Patients sous ARV n'ayant pas subi de changement thérapeutique
- Refus du patient.

4- Méthodes de collecte des données

Les données ont été collectées à partir des dossiers médicaux des patients et de l'interrogatoire des patients.

5- Outils de collecte

Les données ont été colligées sur une fiche d'enquête, saisie et analysée sur le logiciel SPSS version 12.0

6-Données collectées et définition opérationnelles

Motifs du changement : N P, Anémie etc.....

Nature du changement : un, deux ou échec thérapeutique

Données socio démographiques : sites de PEC , sexe, fonction

Données thérapeutiques :fréquence de changement, schéma thérapeutique...

Données virologiques :type du VIH

7- Considérations éthiques

La confidentialité et l'anonymat ont été garantis pour toutes les informations collectées au cours de cette étude.

8- Saisie et analyse des données

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

Les données ont été saisies et analysées sur SPSS version 12.0.

V.RESULTATS

Au cours de notre étude nous avons récolté les informations concernant 32 patients sur 173 soit une fréquence de 18,5%. Pour la présentation des résultats nous avons scindé les informations en caractéristiques socio démographiques, caractéristique virologique, et caractéristiques thérapeutiques.

V.1.Caractéristiques socio démographiques

A la fin de notre étude, Nous avons obtenu les résultats suivants:

Tableau III : Répartition des patients selon les sites de prise en charge.

Site de prise en charge	Fréquence	Pourcentage
USAC/CSREF	19	59,4
HOPITAL	13	40,6

Total	32	100
--------------	-----------	------------

La plus part de nos patients étaient de l'**USAC/CSREF** avec **59,4%** contre **40,6%** de l'**hôpital**.

Tableau IV : Répartition des patients selon le sexe

Sexe	Fréquence	Pourcentage
Féminin	17	53,1
Masculin	15	46,9
Total	32	100

Le sexe **féminin** était prédominant avec **53,1%**.

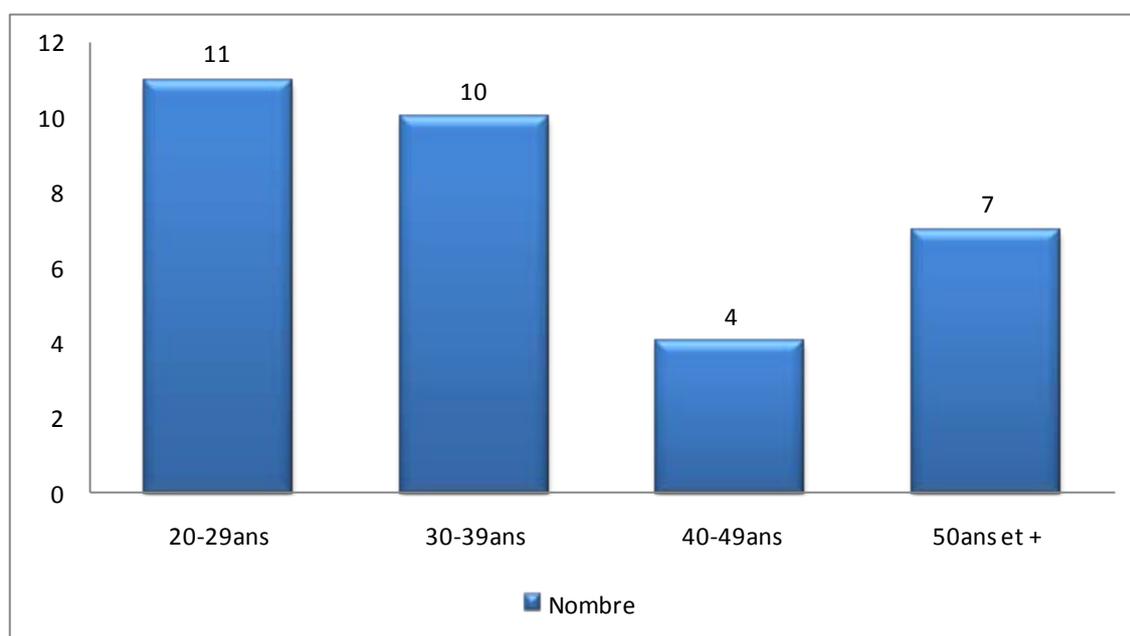


Figure 3 : Répartition des patients selon la tranche d'âge.

Les patients de la tranche d'âge **[20 - 29] ans** étaient les plus représentés avec **34,4%(11/32)**. L'âge moyen était de 38,03, Ecart-type 11,583 ; avec des extrêmes de 20ans pour le plus jeune et 60 ans pour le plus âgé.

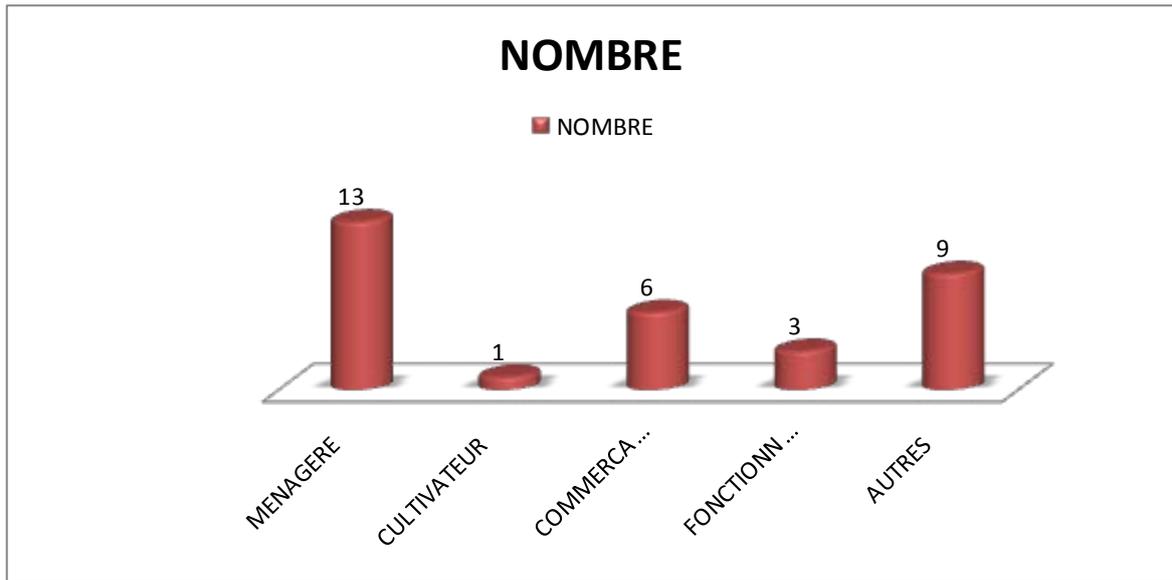


Figure 4 : Répartition des patients selon l'activité menée.

Les **ménagères** étaient les plus nombreuses avec **40,6%(13/32)**.

Comme autres : vendeuse, matrone, artisan, maçon, serveuse, tradipraticien de santé.

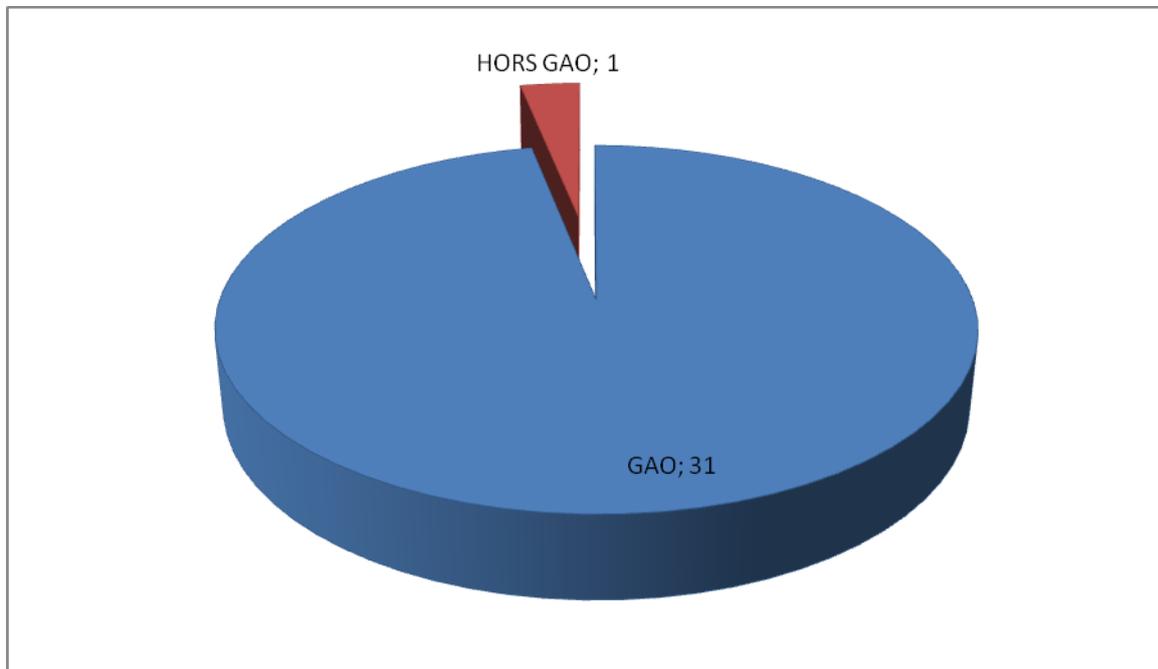


Figure 5 : Répartition des patients selon la provenance.

La majorité des patients résidait à Gao avec **96,9%(31/32)** des cas.

Tableau V : Répartition des patients selon le statut matrimonial.

Statut matrimonial	Fréquence	Pourcentage
Mariés	16	50
Divorcés	7	21,9
Célibataire	6	18,7
Veuf(ve)	3	9,4
Total	32	100

Les **mariés** ont représenté la moitié des patients avec **50%**.

V.2. Caractéristique virologique

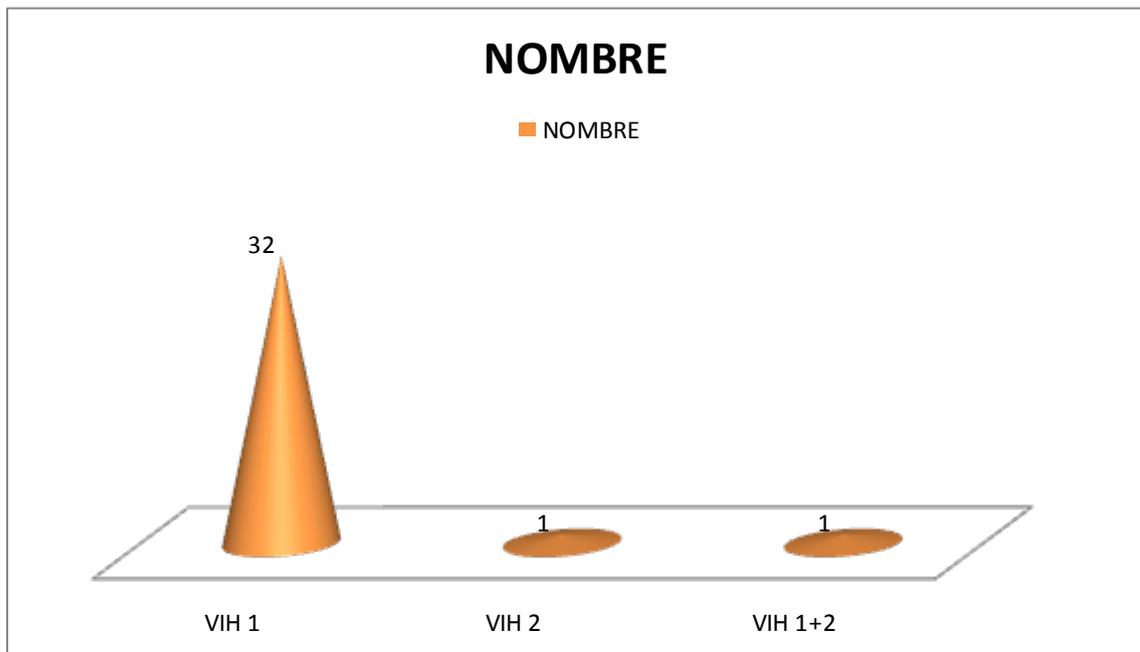


Figure 6 : Répartition des patients selon le type de VIH.

Les patients porteurs du **VIH1** seul étaient les plus nombreux avec **93,8%(30/32)**.

V.3. Caractéristiques thérapeutiques

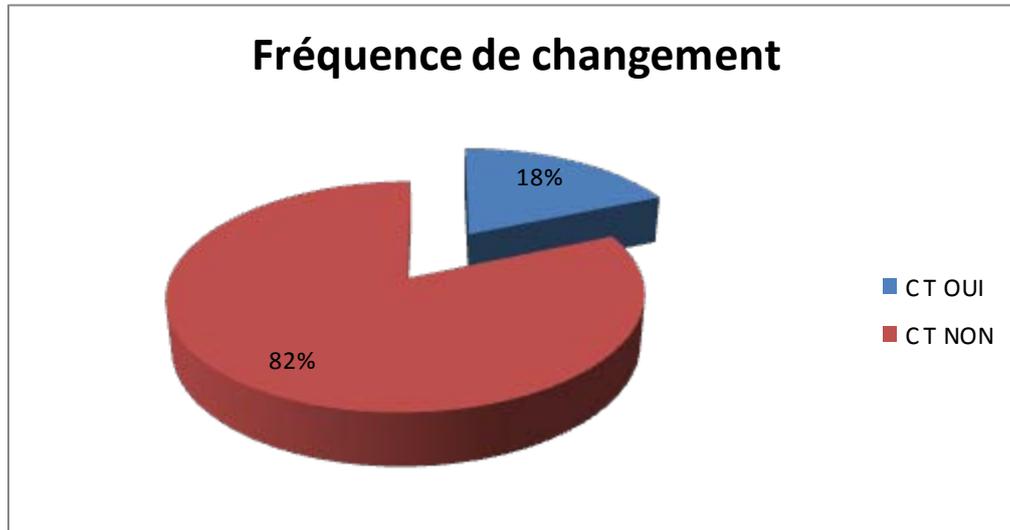


Figure 7 : Fréquence de changement

Les patients qui ont fait au moins un changement de traitement s'élevaient à **18%**.

Tableau VI : Répartition des patients selon le schéma thérapeutique.

Schéma de traitement	Fréquence	Pourcentage
2 INTI+1 INNTI	30	93,7
2 INTI+ 1 IP/r	2	6,3
Total	32	100

Les patients ayant **2INTI+1INNTI** comme schéma de départ étaient majoritaires avec **93,7%**.

Tableau VII : Répartition des patients selon le nombre de substitution.

Nombre de substitution	Fréquence	Pourcentage
Un	28	87,6
Deux	2	6,2
Echec	2	6,2

Total	32	100
--------------	-----------	------------

Les patients ayant subi **un seul changement** de traitement étaient les plus représentés avec **87,6%** des cas.

Tableau VIII : Répartition des patients selon le schéma initial.

Sexe	Fréquence	Pourcentage
3TC+D4T+NVP	15	47
AZT+3TC+NVP	8	25
3TC+AZT+EFV	4	12,5
3TC+AZT+IDV	1	3,1
3TC+D4T+LP/r	1	3,1
3TC+AZT+LP/r	1	3,1
3TC+D4T+EFV	1	3,1
3TC+D4T+IDV	1	3,1
Total	32	100

3TC+D4T+NVP était le schéma le plus utilisé avec **47%**.

Tableau IX : Répartition des patients selon la molécule en cause.

Molécules en cause	Fréquence	Pourcentage
Stavudine	10	31,3
Zidovudine	9	28
Nevirapine	8	25
Lamuvudine	2	6,3
Indinavir	2	6,3
Efavirenz	1	3,1
Total	32	100

La **Stavudine** et la **Zidovudine** étaient les molécules les plus changées avec respectivement **31,3%** et **28%**.

Tableau X : Répartition des motifs de substitution selon les changements.

Motifs du changement	Fréquence	Pourcentage
Neuropathie pérephérique	10	31,3
Anémie	9	28,1
Réaction allergique	4	12,5
Echec thérapeutique	2	6,3
Problème de conservation	2	6,3
Vertige/Ebriété	1	3,1
Tuberculose extra-pulmonaire	1	3,1
Dermite	1	3,1
Inadéquation schéma type VIH	1	3,1
Rupture répétée	1	3,1
Total	32	100

La **neuropathie périphérique** et l'**anémie** étaient des motifs les plus fréquents avec respectivement **31,3%** et **28,1%**

Tableau XI: Répartition selon les molécules de substitution.

Molécules en cause	Fréquence	Pourcentage
Stavudine	9	28,1
Zidovudine	8	25
Efavirenz	6	18,8
Abacavir	5	15,6
Lopinavir /ritona vir	4	12,5
Total	32	100

La **Stavudine** et la **Zidovudine** étaient les plus utilisées en substitution avec respectivement **28,1%** et **25%**.

Tableau XII : Répartition selon le motif et le délai de changement.

Motif	-M1	M1-M3	M4-M6	M7-M12	M12- et +	Total
N P	1	0	2	3	4	10
Anémie	3	3	1	1	1	9
V/E	0	0	1	0	0	1
TEP	0	0	1	0	0	1
Echec T	0	0	0	0	2	2
R A	1	3	0	0	0	4
Dermite	0	0	1	0	0	1
In VIH	0	1	0	0	0	1
P C	0	1	0	1	0	2
R R	0	0	0	1	0	1
Total	5	8	6	6	7	32

La **neuropathie périphérique** était plus fréquente **après 12 mois et plus** de traitement antirétroviral, par contre l'apparition de l'**anémie** était plus précoce **avant 1 mois et/ou entre 1 à 3 mois** de traitement antirétroviral.

Tableau XIII: Récapitulatif des changements de traitement à une molécule.

Schéma initial	Molécules en causes	Motifs	Molécules substituant	Effectif n=28
3TC+D4T+NVP	D4T	Neuropathies périphériques	AZT	8
3TC+D4T+LP/r	D4T		ABC	1
AZT+3TC+NVP	AZT	Anémies	D4T	6
3TC+AZT+EFV				2
3TC+AZT+LP/r				1
3TC+D4T+NVP	NVP	Réactions allergiques	EFV	2
3TC+AZT+NVP				1
3TC+AZT+NVP	NVP		ABC	1
3TC+D4T+NVP	NVP	Tuberculose extra-pulmonaire	EFV	1
3TC+D4T+NVP	NVP	Dermite	EFV	1
3TC+D4T+EFV	EFV	Vertige/ébrriété	LP/r	1
3TC+D4T+Indinavir	Indinavir	Problème de	LP/r	1

3TC+AZT+Indinavir		conservation		1
3TC+D4T+NVP	NVP	Rupture répétée	EFV	1

La **Stavudine** et la **Zidovudine** étaient les molécules les plus changées pendant la substitution d'une molécule, en remplaçant la **Zidovudine** avec comme motif l'**anémie** et en remplaçant la **Stavudine** avec comme motif la **neuropathie périphérique**.

Tableau XIV: Récapitulatif des changements de traitement à deux et à trois. Molécules.

Schéma initial	Molécules en causes	Motifs	Molécules substituant	Effectif n=4
3TC+D4T+NVP	NVP et D4T	Inadéquation et Neuropathie périphérique	LP/r et AZT	1
3TC+D4T+NVP	D4T et NVP	Neuropathie et Tuberculose extra-pulmonaire	ABC et EFV	1
3TC+AZT+EFV	3TC, AZT et EFV	Echec thérapeutique	ABC, DDI et LP/r	2

NVP et **D4T** étaient les molécules échangées chez les deux patients qui ont fait **deux fois le changement** de traitement. Les molécules utilisées en substitutions pour le premier patient étaient **LP/r** et **AZT**, puis **ABC** et **EFV** pour l'autre.

Deux cas d'échec thérapeutique ont été observés.

Tableau XV : Répartition des patients selon leur devenir à la fin de l'étude.

Devenir des patients	Fréquence	Pourcentage
Réguliers	29	90,6
Décédés	2	6,3
Perdu de vue	1	3,1
Total	32	100

Nos patients **réguliers** étaient de **90,6%**.

VI.COMMENTAIRES ET DISCUSSION

Pendant la période de notre étude de septembre 2006 à septembre 2009, 173 patients suivis réguliers au niveau de l'hôpital et à l'USAC du CS Réf de Gao; parmi lesquels 32 ont subi au moins un changement de traitement.

1. Fréquence de changement :

Cette étude nous a permis d'établir la fréquence des changements de traitement qui a été de 18,5%.

Dogoni [22] au CESAC de Bamako dans son étude avait obtenu une fréquence de 8,6% sur 2251 patients. Youmma[23] au CESAC de Mopti avait obtenu 14,48% sur 290 patients. Ce taux élevé dans notre étude pourrait s'expliquer par la petite taille de notre échantillon. Ainsi que la différence du lieu d'étude, de la période d'étude, de la jeunesse de notre centre, tous ces facteurs pourraient expliquer l'élévation de la fréquence de changement.

2. Sexe :

Nous avons constaté une prédominance féminine avec un taux de 53,1%.

Par ailleurs Youmma [23], Dogoni [22] et Thiam [4] ont eu respectivement 81%, 68,4% et 57,6% en faveur des femmes ; Ce taux élevé de femme s'explique du fait qu'elles sont très occupées par des travaux ménagers et d'autre part du fait que les femmes prédominent dans la société malienne et chez les patients VIH positifs.

3. Tranche d'âge :

Les patients de la tranche d'âge [20 - 29] ans ont été les plus représentés avec 34,4%, l'âge moyen était de 38,03, Ecart-type 11,583 ; avec des extrêmes de 20 à 60 ans.

Par contre Youmma [23] avait trouvé pour la tranche d'âge [30 - 39] ans un taux de 45,2%.

La différence observée pourrait s'expliquer par le fait que la tranche d'âge [20-29] ans était la plus importante dans notre cohorte.

4. Statut matrimonial :

Les mariés polygames et les divorcés étaient les plus représentés avec respectivement un taux de 31,3% et 21,9%.

Youmma [23] avait trouvé que les mariés polygames et monogames étaient les plus représentés avec respectivement un taux de 38,1% et 35,7%.

5. Provenance :

Les résidents de Gao sont les plus nombreux avec 96,9% contre 3,1% résident hors Gao

Ceci pourrait s'expliquer par le faite que tous les centres de prises en charge et de dépistage sont installés à Gao ville.

6. Profession :

Les ménagères ont occupé un taux de 40,6%. Youmma[23] avait trouvé 61,9%, et Thiam [4] 38,8% comme aussi majoritaire en faveur des ménagères.

Notre résultat pourrait s'expliquer par le fait que les ménagères sont très vulnérables sur le plan économique et les charges sont très élevées tous facteurs favorisant la mauvaise prise des médicaments pouvant engendrer des changements de traitement.

7. Type de VIH :

Les patients infectés par le VIH1 étaient les plus représentés 93,8% contre 3,1% pour le VIH2 et pour le VIH1+2.

Youmma^[23] avait trouvé pour le VIH1 73,8% contre 21,4% par VIH2 et 4,8% par le VIH1+2.

Dogoni ^[22] avait trouvé pour le VIH1; VIH2 et VIH1+2 respectivement un taux de 92,2% ; 6,2% et 1,6%.

Cette prédominance du VIH1 s'explique par sa prévalence au sein de la population.

8. Schéma thérapeutique :

Le schéma thérapeutique associant 2INTI + 1NNTI était le plus utilisé chez 93,8%. Ce constat a été fait dans plusieurs études ^[4,22, 23]. Ce schéma était recommandé en première ligne dans la politique nationale des antirétroviraux au Mali ce qui expliquerait sa prédominance.

9. Schéma initial :

L'association Nevirapine + Lamivudine + Stavudine a été la plus représentée avec 46,9%.

Youmma^[23] et Dogoni ^[22] avaient eu respectivement 64,3% et 72% avec le même schéma, par contre Thiam ^[4] avait trouvé que c'est le schéma (Zidovudine, Lamivudine) + Efavirenz qui était la plus représentée avec 36,2 %.

10. Molécule incriminée :

La Stavudine était la plus changée avec 31,3%.

Youmma^[23] avait eu par contre la Névirapine avec un taux de 40%, et Thiam^[4] l'Efavirenz avec un taux de 35,3%.

11. Motif de changement :

La neuropathie périphérique et l'anémie étaient les motifs les plus fréquents avec respectivement un taux de 31,3% et 25,0%.

Youmma^[23] avait eu 14,6% avec comme motif neuropathie périphérique et la grossesse, Dogoni^[22] avait eu 40,9% avec comme motif intolérance à la Nevirapine et Thiam^[6] avait un taux de 27,1% avec l'anémie comme motif de changement.

12. Molécule de substitution :

La Stavudine était la molécule la plus utilisée dans les substitutions avec 28,1%. Car en cas d'anémie due à la Zidovudine, la Stavudine était recommandé.

La Nevirapine et la Stavudine étaient les molécules les plus échangées suite à une neuropathie périphérique ou à l'apparition d'une tuberculose parmi les patients qui ont fait deux fois le changement. Les molécules utilisées sont l'Efavirenz et l'Abacavir

13. Délais d'apparition :

La neuropathie périphérique était plus fréquente après 12 mois et plus de traitement antirétroviral, par contre l'apparition de l'anémie était plus précoce avant 1 mois et/ou entre 1 à 3 mois de traitement antirétroviral.

VII. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

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

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

Notre étude a été effectuée à l'hôpital et à l'USAC du CS Réf de Gao. Le but de notre étude était d'évaluer les changements de traitement au cours de la trithérapie antirétrovirale.

Il s'agissait d'une étude rétro-prospective de Septembre 2006 à Septembre 2009 ayant porté sur les patients sous traitement antirétroviral dans ces services.

Ils concernaient le plus souvent une seule molécule mais aussi deux et trois molécules du schéma thérapeutiques. Les motifs de changement les plus fréquents ont été la neuropathie périphérique et l'anémie.

Malgré ces changements de traitement, les résultats obtenus à la fin de notre étude encouragent à la prescription des ARV.

Ces résultats nous amènent à faire les recommandations suivantes :

AUX MEDECINS PRESCRIPTEURS

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

AUX PHARMACIENS

- La réalisation de bonne dispensation afin que les patients n'interrompent pas le traitement devant certains effets secondaires car ce sont des effets généralement passagers.

- L'organisation des séances d'éducation thérapeutique afin d'aider le patient a renforcé l'observance au traitement.

AUX PATIENTS

- De respecter les heures de prises des médicaments pour une bonne observance.
- De ne pas interrompre le traitement face a certains effets secondaires qui sont passagers.

A L'HOPITAL DE GAO

- Besoin de formation des prescripteurs d'ARV.
- Nécessité de moyens logistique pour la recherche active des perdus de vue.

AU MINISTERE DE LA SANTE

- Renforcer la campagne de prévention de l'infection par le VIH/SIDA.
- L'organisation d'un approvisionnement régulier, et diversifié des ARV, des médicaments contre les infections opportunistes et des médicaments contre les effets secondaires.
- L'organisation de la participation du personnel médical aux fora internationaux et nationaux pour la formation et un enrichissement dans les bonnes pratiques de la prescription et de la dispensation.

VII-REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

1- ONUSIDA/OMS.

Le point sur l'épidémie de SIDA : novembre 2007

2-ONUSIDA/OMS.

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

3-DELFRAYSJ.JF

Traitement ARV dans la prise en charge thérapeutique des personnes infectées

Par le VIH.

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

4 THIAM P.

Les changements des schémas thérapeutiques au cours du traitement antirétroviral de l'infection par le VIH
Thèse, Pharma, Bamako, 2006 n°38.

5-Un article de Wikipédia, l'encyclopédie
http://fr.wikipedia.org/wiki/Virus_de_l'immunodéficience_humaine
. 18 avril 2009 à 16H

6-TRAORE A. B.

Suivi de la prescription de l'association 3TC/D4T/NVP chez les patients adultes vivant avec le VIH à l'hôpital de Sikasso et au CERKES.
Thèse, Pharma, Bamako, 2009

7-COFFIN. J M

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

8-KLATZMANN D. BARRE SINOUSI F. NUGEYRE M.T. et al 1984

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

9-[htt-www.snv.jussieu.-vie-dossiers-sida-images-cycle-swf.url](http://www.snv.jussieu.fr/vie-dossiers-sida-images-cycle-swf.url)

20 avril 2009 à 15h

10-Office fédéral de la santé publique

www.admin.ch/bag/

11-GORE-BI

Suivi de la dispensation des ARV au service des maladies infectieuses et tropicales du CHU-Treichville d'octobre à décembre 2000.

These, Pharma, Abidjan 2001, n 560.

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

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

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

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

14- DIU/VIH OUAGADOUGOU 2009. Y. J. Drabo.

Principes et stratégies du traitement antirétroviral

15- Ministère de la santé

Enquête Démographique de la Santé EDS IV 2006 Mali.

16-MEMENTO THERAPEUTIQUE DU VIH/SIDA EN AFRIQUE 2009

(deuxième édition)

17-GUIDE PRATIQUE DES MEDICAMENTS

26^{ème} édition DOROSZ 2006.

18- Dr KAMATE J.

Rapport de fin de stage probatoire.HOP GAO 2009

19- Dr TRAORE M.

Communication personnelle.

20-Molla A, KORNEYVA M, GAO Q et AI

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

21- DIABY. D

de Gao. Le but de notre étude était d'évaluer les changements de traitement au cours de la trithérapie antirétrovirale.

Il s'agit d'une étude rétro-prospective allant de Septembre 2006 à Septembre 2009 ayant porté sur les patients sous traitement antirétroviral à l'hôpital et l'USAC du CS Réf de Gao.

Au terme de cette étude, 32 patients dont 17 femmes et 15 hommes. Les ménagères (40,6%) étaient les plus représentées. Le schéma comportant 2 INTI + 1INNTI était le plus utilisé (93,8%). L'association (Stavidine + Lamivudine+Nevirapine) a été la plus représentée (46,9%). La plupart des malades ont subi un seul changement (87,5%). Parmi les molécules en cause de substitution, la Stavudine et la Zidovudine ont été les plus représentées avec 31,3% et 28,1%. La Neuropathie Périphérique et l'anémie ont été les motifs de substitution les plus significatifs avec chacune un taux de 31,3% et 28,1%. Nous avons constaté que la majorité des motifs de changement de traitement antirétroviral était due aux effets secondaires.

A la fin de notre étude les patients réguliers étaient de 90,6% avec les décédés qui étaient de 6,250% et les perdus de vu 3,1%.

Mots clés : Changement, traitement, motifs, antirétroviral, Mali.

Contact : doumbiam95@yahoo.fr

Serment de Galien.

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

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

D'exercer dans l'intérêt de la santé publique ma profession avec conscience et respecter non seulement

la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur,
de la probité et de désintéressement

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

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

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

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

Je le jure !