

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT  
SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE

REPUBLIQUE DU MALI

Un Peuple- Un But –Une Foi



**U.S.T.T-B**



**FACULTE DE MEDECINE ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE**

Année Universitaire 2018 – 2019

Thèse N° \_\_\_\_\_ /Med

TITRE

**ECHEC THERAPEUTIQUE DE PREMIERE LIGNE  
CHEZ LES PATIENTS ADULTES VIH1 SUIVIS SOUS  
ARV AU CESAC DE BAMAKO**

Présentée et soutenue publiquement, le / / 2019

Devant la Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie

PAR :

*Mme. Coulibaly Sogoba Jacqueline DAKOVO*

Pour l'obtention du grade de Docteur en MEDECINE (Diplôme d'état

Président: Pr Ibrahim I MAIGA

Membres : Dr Aboubacar Alassane Oumar

Dr Mamadou KEITA

Co-directeur de thèse : Dr Zoumana DIARRA

Directeur de thèse : Pr Soukalo DAO

## DEDICACES

Nous dédions ce travail :

### **A toi Eternel ! Dieu de grâce et de bonté.**

Tu es notre appui, notre forteresse ! c'est toi qui donne le don de l'intelligence et de la sagesse, que toute la gloire te revienne.

### **A mon père : ELOI DAKOUO**

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

### **A ma mère : Salimata Sabine DIARRA**

Maman, les mots me manquent pour te remercier infiniment.

Femme modeste et humble, l'admiration que j'ai pour toi est sans limite. L'amour que tu as porté à tes enfants, la dignité et le sens de l'honneur, l'amour pour le travail bien fait nous servent de modèle. En acceptant ma scolarisation, l'objectif est pleinement atteint. Une bonne éducation est au-dessus de tout. Ce travail est le tien. Que Dieu te protège et te donne longue vie et plein de santé pour récolter le fruit de ce travail. Merci d'être toujours à mes côtés, et je ne cesserai jamais de te dire «Maman, fait encore et toujours des bénédictions pour moi !».

### **A ma grande mère :Sogoba Diarra**

Je rends grâce au Tout Puissant de t'avoir permis de voir ce jour Plus qu'une grande mère tu es une mère.

Ton encouragement, ton soutien tant morale que financier, tes bénédictions font de moi ce que je suis aujourd'hui, Que Dieu te donne longue vie et plein de santé, merci d'être toujours à mes côtés.

## **A mon très cher époux Benjamin Coulibaly**

Aucune dédicace ne pourrait exprimer mon amour et mon attachement à toi. Depuis que je t'ai connu, tu n'as cessé de me soutenir et de m'épauler.

Ton amour ne m'a procuré que confiance et stabilité. Tu as partagé avec moi les meilleurs moments de ma vie, aux moments les plus difficiles de ma vie, tu étais toujours à mes côtés,

Je te remercie de ne m'avoir jamais déçu.

Aucun mot ne pourrait exprimer ma gratitude, mon amour et mon respect. Je remercie le bon Dieu qui a croisé nos chemins.

Puisse le bon Dieu nous procurer santé, bonheur et longue vie.

**A ma fille Dana Carolina** : Ta venue au monde n'a pas été un hasard. Il te fallait pour égayer ma vie et me redonner du courage. Je rends grâce au Tout Puissant et le prie pour qu'il te protège et te guide toute ta vie. Amen.

## **A mes frères et sœur : Jeanne Marie, Jean Paul, Julien et Jean Pierre**

L'union, la solidarité et l'amour sont la plus grande richesse de la famille. Vous avez tous été d'un soutien inestimable tout au cours de mes longues années d'études. L'occasion m'est offerte pour vous rappeler que les liens de sang sont sacrés. Je vous prie d'accepter ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

A mes amis : Kancou Cissoko, Mamadou Sidibe, Timongo Sanogo

Les mots ne suffisent pas pour vous exprimer toute ma reconnaissance. Vous êtes pour moi des personnes très chères sur qui je peux compter.

En témoignage de l'amitié qui nous unit et des souvenirs de tous les moments que nous avons passés ensemble je vous dédie ce travail.

Que Dieu vous comble de sa grâce et vous aide également dans ce noble métier qui est la médecine.

**A TOURE Brehima et BORE Bourema** : vous êtes des frères. Si j'en suis la aujourd'hui ce en partie grâce à vous, vos conseils et encouragement n'ont jamais fait défaut.

Que Dieu le tout puissant vous comble de sa grâce et de sa protection

## REMERCIEMENTS

Mes sincères remerciements vont :

### **A mes oncles, et à toutes mes Tantes**

Vous n'avez ménagé aucun effort pour voir l'aboutissement du travail de votre nièce, vous avez toujours été à mes côtés. Que Dieu vous récompense pour tout ce que vous avez fait pour moi et renforce nos liens familiaux.

**A mes cousins, cousines :** ce travail est aussi le vôtre .merci pour tout.

**A mes neveux et nièces** puisse ce travail être un exemple pour vous et faire naître en chacun de vous l'amour des études.

### **A mes beaux-parents :**

Je ne pourrais jamais exprimer le respect que j'ai pour vous. Vos prières, vos encouragements et votre soutien m'ont toujours été d'un grand secours. Puisse Dieu le tout Puissant vous combler de sante et vous procurer une longue vie.

**A mes belles sœurs et beaux frères :** je me suis senti bien à vos côtés. Que ce travail vous procure satisfaction.

### **A toutes les personnes vivant avec le VIH SIDA,**

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

### **A tous mes camarades de promotion**

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

### **Au corps professoral de la FMPOS**

Pour la qualité de l'enseignement que vous m'avez offert.

### **A Docteur Dogoni O.**

### **A tout le personnel du CESAC**

**A tous ceux qui m'ont souris, encouragé, partagé mes peines... ou qui ont de près ou de loin contribué à la réalisation de ce travail...**

## HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY

**A notre Maître et Président du Jury**

**Professeur Ibrahim Izetiégouma MAIGA**

- **Professeur titulaire de Bactériologie-Virologie à la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie (FMOS).**
- **Ancien vice-doyen de la FMOS.**
- **Chef de service de laboratoire de Biologie médicale et d'Hygiène Hospitalière au CHU du Point-G.**

Cher maître ;

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider ce jury malgré vos multiples occupations. Vous n'avez cessé de nous fasciner par l'étendue de vos connaissances scientifiques. Votre sagesse, votre disponibilité et votre intégrité ne constitue qu'une partie de vos qualités.

Veillez trouver ici l'expression de notre profonde gratitude. Puisse Dieu le tout puissant vous garder aussi longtemps que possible afin que nous profitons de la légende que vous êtes.

## **A notre Maître et Juge**

### **Docteur Aboubacar Alassane Oumar**

- ✓ **Maitre-assistant en pharmacologie clinique a la FMOS**
- ✓ **Chef du laboratoire biologie-médical du CHU Pr Bocar Sidi SALL de Kati;**
- ✓ **Membre de l’American Society of Pharmacologie Expérimental et Therapeutic;**
- ✓ **Membre du collège American Of Clinical Pharmacologie**
- ✓ **Chercheur senior au Laboratoire de SEREFO**

Cher maître ;

Nous vous remercions vivement de l’honneur que vous nous faites en acceptant de siéger dans ce jury de thèse.

Nous sommes très reconnaissants de la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de juger ce travail.

Veillez accepter, cher Maître l’expression de notre profonde gratitude.

**A notre Maître et Juge**

**Docteur Mamadou KEITA**

- ✓ **Spécialiste des maladies infectieuses et tropicales**
- ✓ **Chef de service des maladies infectieuses de l'hôpital mère –enfant le Luxembourg**
- ✓ **Chargé de recherche**

**Cher maître**

C'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant de siéger dans ce jury, malgré vos nombreuses occupations.

La clarté de votre enseignement, votre simplicité et votre sens élevé du devoir ont forcé notre admiration.

Veillez accepter l'expression de notre profonde gratitude.

**A notre Maître et co-directeur de thèse,**

**Dr Zoumana DIARRA**

- **Médecin coordinateur du centre d'écoute de soins d'accompagnement et de conseil (CESAC) de Bamako ;**
- **Ex médecin coordinateur de l'unité de soin d'accompagnement et de conseil (USAC) des personnes infectées par le VIH et le SIDA au CSREF de la commune V du district de Bamako.**

Cher Maître ;

Vous nous avez honorés en acceptant de codiriger ce travail.

Nous avons beaucoup apprécié votre bon sens et votre amour pour le travail bien fait.

Votre simplicité, vos connaissances scientifiques et vos qualités humaines font de vous un modèle pour nous les étudiants.

Nous vous remercions sincèrement.

Que Dieu le tout puissant éclaire votre chemin.



**A notre Maître et Directeur de thèse**

**Professeur Soukalo DAO**

- **Professeur titulaire de Maladies Infectieuses et Tropicale à la FMOS ;**
- **Ancien Chef de DER en médecine et spécialités médicales à la FMOS Coordinateur du D.E.S. de maladies infectieuse et tropicales ;**
- **enseignant chercheur à l'USTTB ;**
- **Président de la Société Malienne de Pathologie Infectieuse et Tropicale (SOMAPIT)**
- **Membre de la Société Africaine de Pathologie Infectieuse (SAPI)**
- **Membre de la Société Française de Pathologie Infectieuse et Tropicale (SFPIT).**
- **Chef de service des maladies infectieuses au CHU du Point G.**

**Cher Maître ;**

- ☞ En acceptant ce travail, nous avons pris conscience de la confiance que vous avez place en nous. Votre amour du travail bien fait, votre culture de l'excellence, votre souci de transmettre le savoir, votre humilité et humanisme font de vous un homme respectueux et respectable et d'une immense grandeur.
- ☞ Cher maitre veuillez recevoir en toute modestie l'expression e notre immense gratitude.

## LISTE DES ABREVIATIONS

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché  
ARV: Antirétroviraux  
ADN : Acide désoxyribonucléique  
ARN : Acide ribonucléique  
AES : Accident d'exposition au sang  
ASC : Aire Sous la Courbe  
AZT : Zidovudine  
CCR5 : Récepteurs de  $\beta$  Chemokines  
CESAC: Centre d'Ecoute de Soins d'Animation et de Conseils  
CPK: Créatine Phosphokynase  
CV : Charge Virale  
CXCR4 : Récepteurs de  $\alpha$  Chemokines  
DDC : Zalcitabine  
DDI: Didanosine  
D4T: Stavudine  
EFV: Efavirenz  
GP: Glycoprotéine  
GR: Globule rouge  
HTLV: Human T- Cell Leukemia Virus  
IDV: Indinavir  
INNTI: Inhibiteur Non Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse  
INTI : Inhibiteur Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse  
3TC: Lamivudine  
LCR: Liquide Céphalo Rachidien  
Nef: négative factor  
NFS: Numération Formule Sanguine  
NVP : Névirapine

ONU/SIDA : Organisation des nations unies pour la lutte contre le Sida

pH : Potentiel d'Hydrogène

PPM : Pharmacie Populaire du Mali

Rev: Regulator Virus

Tat: Transactivor

TCD4: Cluster de Differentiation T4

USA: United States of America

USAID: United States Agency international development

USAC: Unité de soins d'accompagnement et de conseil

SSAC : Service de soins d'accompagnement et de conseil

VS : Vitesse de sédimentation

VIH : Virus de l'immunodéficience Humaine

OMS: (World Health Organisation )

WB: Western Blot

VHB: Virus de l'Hépatite B

VHC: Virus de l'Hépatite C

Vif: Virus Infectivity Factor

## **LISTE DES TABLEAUX :**

**Tableau 1 : Toxicité des antirétroviraux de première ligne et substitutions recommandées (OMS)**

**Tableau 2 : Proposition des schémas de 1<sup>ère</sup> ligne et 2<sup>ème</sup> ligne**

**Tableau 3 : 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**

**Tableau 4 : Répartition des patients en fonction du type d'échec**

**Tableau 5: Répartitions des patients en fonction de la profession**

**Tableau 6 : Répartition des patients en fonction du statut matrimoniale**

**Tableau 7 : Répartition des patients en fonction de l'âge et du sexe**

**Tableau 8 : Répartition des patients en fonction de l'indice de karnofsky et des périodes du traitement**

**Tableau 9: Répartition des patients en fonction de la charge virale et des périodes du traitement**

**Tableau 10: Répartition des patients en fonction du taux de CD4 et du nombre de mois de traitement**

**Tableau 11 : Répartition des patients en fonction de l'échec virologique, immunologique et clinique**

**Tableau 12: Répartition des patients en fonction de l'échec virologique et immunologique**

**Tableau 13 : Répartition des patients en fonction de l'échec virologique et clinique**

**Tableau 14 : Répartition des patients en fonction de l'échec immunologique et clinique**

**Tableau 15 : Répartition des patients en fonction de la présence des infections opportunistes et des périodes de traitement**

**Tableau 16 : Répartition des patients en fonction de différentes infections opportunistes et des périodes de traitement**

**Tableau 17 : Répartition des patients en fonction de la tranche d'âge et les infections opportunistes**

**Tableau 18 : Répartition des patients en fonction de la profession et des infections opportunistes**

**Tableau 19 : Répartition des patients en fonction du sexe et des infections opportunistes**

**Tableau 20 : Répartition des patients en fonction du type de schéma et les effets secondaires**

**Tableau 21 : Répartition des patients en fonction des causes d'inobservance thérapeutique**

## **LISTE DES FIGURES**

**Figure 1 : Schéma organisationnel du VIH**

**Figure 2 : Cycle de réplication du VIH**

**Figure 3 : Image 1 du CESAC**

**Figure 4 : Image 2 du CESAC**

**Figure 5 : Diagramme de Flux**

**Figure 6 : Répartition des patients en fonction de l'Age**

**Figure 7 : Répartition des patients en fonction du sexe**

## SOMMAIRE

<b>I-INTRODUCTION/OBJECTIFS.....</b>	<b>16</b>
<b>OBJECTIFS.....</b>	<b>19</b>
<b>II-GENERALITES.....</b>	<b>21</b>
<b>IIIMETHODOLOGIE.....</b>	<b>62</b>
<b>IV-RESULTATS.....</b>	<b>75</b>
<b>V- COMMENTAIRES ET DISCUSSION .....</b>	<b>89</b>
<b>VI-CONCLUSION.....</b>	<b>95</b>
<b>VII-RECOMMANDATIONS.....</b>	<b>97</b>
<b>VIII-REFERENCES.....</b>	<b>100</b>
<b>IX-ANNEXES.....</b>	<b>105</b>

# I .INTRODUCTION



Depuis sa première description jusqu'au jour d'aujourd'hui la pandémie du syndrome d'immunodéficience acquise ( SIDA ) demeure un problème de santé publique [1].

Selon l'ONUSIDA ;

En 2018 il y avait 37, 9 millions de personnes vivants avec le VIH dans le monde

- 36 ,1 millions d'adultes ;
- 62% des adultes âgés de 15 ans et plus vivant avec le VIH avaient accès au traitement. [2]

Selon l'Enquête Démographique et de Santé (EDS-V) réalisée au Mali en 2012, la prévalence du VIH était estimée à 1,1% dans la population des hommes et des femmes de 15 à 49 ans contre 1,6% en 2006 faisant du Mali un pays à faible prévalence [3].

Après les premières tentatives de monothérapies à la zidovudine (AZT) sans succès, l'espoir dans le traitement antirétroviral (ARV) est né en 1996 avec l'avènement des HAART (Highly Active Antirétroviral Thérapie) comprenant les nouvelles molécules telles que les inhibiteurs de la protéase(IP) [4].

Ces molécules actives ont permis d'atteindre l'objectif du traitement antirétroviral, qui est de réduire au maximum la charge virale (< 50 copies/ml ou 20 copies/ml selon les seuils des techniques utilisées) afin d'arrêter la progression de l'infection, et de restaurer au mieux et le plus tôt les différentes fonctions immunitaires atteintes par le VIH[4].

Le traitement antirétroviral a considérablement amélioré l'espérance et la qualité de vie des patients vivants avec le VIH. Cependant, pour rester efficace ce traitement doit être administré à vie. Aussi, il nécessite un monitoring continu pour diagnostiquer et prendre en charge précocement les effets secondaires et les échecs thérapeutiques.

De nombreux patients souhaitent interrompre le traitement de façon temporaire ou permanente pour des raisons personnelles ou même sans raisons spécifiques

dans le cadre d'une lassitude générale vis-à-vis des traitements au long court causant souvent un échec de traitement. [5].

Dans l'étude de DOGONI, les changements de traitement suite aux échecs clinique, immunologique, et virologique représentaient 1,6% par contre dans l'étude d'Arribas Lopez J1 en Espagne sur 401 patient, un cinquième des patients avaient fait un changement suite aux échecs [6]

Au cours de ces études les causes des échecs n'avaient pas été développées

L'échec thérapeutique regroupe des situations très diverses, qu'il s'agisse d'un échec virologique, d'un échec immunologique, ou d'un échec clinique [7].

C'est ainsi que nous avons entrepris cette étude pour mieux comprendre les échecs de traitement ARV de 1<sup>er</sup> ligne chez les patients adultes au Centre d'Ecoute de Soins, d'Animation et de Conseil des personnes vivant avec le VIH /SIDA (CESAC) de Bamako.

Le but de cette étude est de connaître les causes de cet échec ; en évaluant cette situation, la question suivante se pose :

Quels sont les facteurs qui favorisent l'échec ?

**Hypothèse :**

Une bonne gestion de certains facteurs joue un rôle important dans l'échec thérapeutique.

# OBJECTIFS

### ❖ -Objectif général

Evaluer l'échec thérapeutique de 1<sup>ère</sup> ligne chez les patients adultes suivis sous ARV au CESAC de Bamako.

### ❖ -Objectifs spécifiques

1. Déterminer le profil socio démographique des patients en échec de 1<sup>ère</sup> ligne ;
2. Décrire le type d'échec chez les patients en échec de 1<sup>ère</sup> ligne ;
3. Identifier les éventuelles causes de l'échec thérapeutique ;
4. Décrire les situations cliniques, immunologiques et virologiques des patients en échec thérapeutique.

## **II GENERALITES**

## **1-Définition et historique du VIH/SIDA**

### **▪ Définition**

Le SIDA (syndrome d'immunodéficience acquise) est une infection chronique causée par la destruction du système immunitaire par un virus à l'ARN appelé VIH (virus de l'immunodéficience humaine) [8].

### **▪ Historique**

Le virus du SIDA a été découvert en 1983 à l'institut Pasteur de Paris, par l'équipe du Pr Luc MONTAGNIER [9]. L'origine virale de l'affection a été découverte en 1982 [10]. Le lien de causalité entre ce virus et le sida restait en effet à démontrer [11]. De 1983 à 1986, l'identification des deux variabilités génétiques du VIH (VIH1 et VIH2) a été faite [12]. La mise au point des tests de diagnostic sérologique chez des patients infectés a été fait en 1985 [5]. En 1996 : Développement de la trithérapie antirétroviral.

## **2-Epidémiologie**

On estime que 4 932 personnes contractaient le VIH tous les jours en 2017, ce qui correspond à 1,8 millions de nouvelles infections par le VIH dans le monde cette année-là. Le nombre de nouvelles infections a chuté de 16 % depuis 2010.

D'après les estimations, 36,7 millions de personnes vivaient avec le VIH dans le monde en 2017 [2].

En 2016, le Mali avait 5900 (3800 - 8600) nouvelles infections à VIH et 6100 (4800 - 7500) décès liés au sida. Il y avait 110 000 (89 000 - 130 000) personnes vivant avec le VIH en 2016, parmi lesquelles 35% (25% - 44%) avaient accès au traitement antirétroviral. Parmi les femmes enceintes vivant avec le VIH, 35% (28% - 42%) avaient accès à un traitement ou à une prophylaxie pour prévenir la transmission du VIH à leurs enfants. Environ 1600 (1100 - 2300) enfants ont été nouvellement infectés par le VIH en raison de la transmission de la mère à l'enfant. Parmi les personnes vivant avec le VIH, environ 9% (7% - 11%) avaient supprimé les charges virales [2].

### **3-Classification et structure du VIH/SIDA**

#### ▪ Classification

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

Il est classé dans le groupe VI des virus, famille des *Retroviridae*, sous-famille des *Orthoretrovirinae* et genre *Lentivirus* [13]. Ils ont été identifiés dans de nombreuses espèces de mammifères, ce sont des virus enveloppés, à ARN qui possèdent une reverse-transcriptase. Cette enzyme spécifique permet de transformer l'ARN viral en ADN double brin (provirus) [14].

#### ✓ Les *Lentivirinae* (*Lentivirus*)

Ce sont des virus cytopathogènes.[15]

Il existe 2 types de VIH : [13]

- le type 1 découvert en 1983 est classé en trois groupes : M (subdivisé en dix sous-types de A à J), N et O ;
- le type 2 découvert en 1986.

#### ▪ Structure du VIH/SIDA [15]

La structure du VIH comporte :

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

La gp120 qui se fixe au récepteur cellulaire ;

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

- Un core viral ou nucléocapside ;
- Un génome.

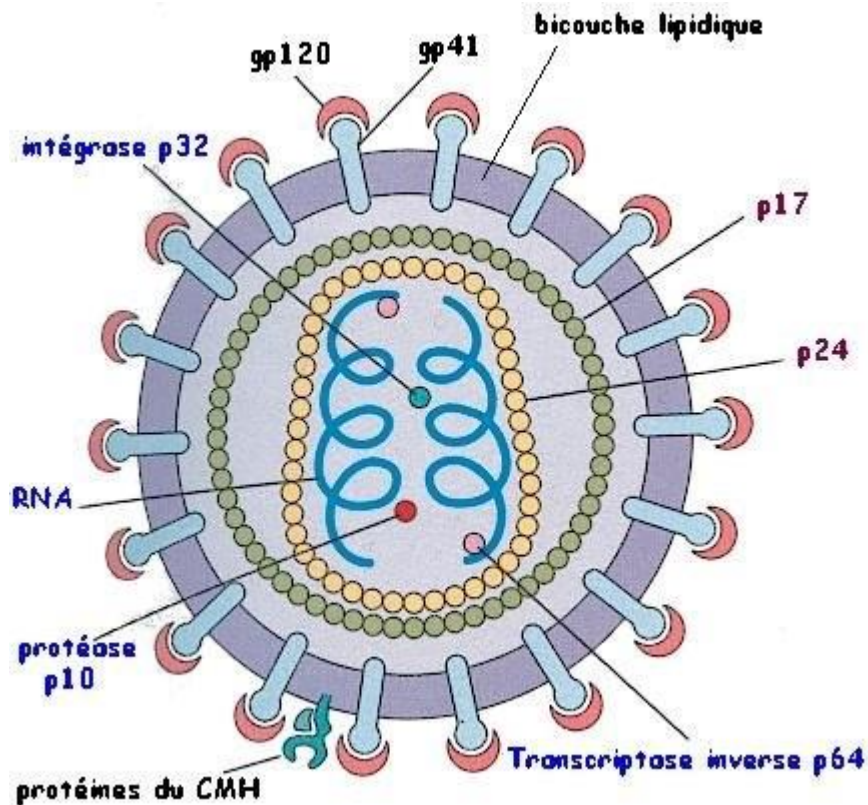


Figure I : Schéma organisationnel du VIH [15].

#### 4. Organisation génétique

Le génome du VIH est un ARN simple brin d'approximativement 9200 paires de bases. Les génomes du VIH1 et du VIH2 partagent entre eux globalement 42% d'homologie [16]

Comme tous les rétrovirus, les VIH possèdent trois gènes de structure qui vont coder pour les protéines structurales du virus [17]. Ces trois gènes sont :

- ◆ Le gène *gag* (regroup antigen) qui code pour les protéines internes (P25, P18, P15 pour le VIH1),

- ◆ le gène *pol* (polymérase) qui code pour la reverse transcriptase

(Protéase, polymérase, intégrase),



◆ le gène *env* (enveloppe) qui code pour les glycoprotéines d'enveloppe.

En plus de ces trois gènes habituels, la structure génétique des VIH est particulière par le très grand nombre de gènes régulateurs. Ces gènes sont : *tat*, *rev*, *nef*, *vif*, *vpr*, *vpu*

### **5-Stabilité physico-chimique [10] :**

Les VIH sont des virus fragiles, inactivés rapidement par les agents physico-chimiques tels que : l'eau de javel (solution 10%), l'alcool (70%), l'exposition à des pH > 10 ou < 6, le chauffage à 56°C pendant 30 minutes. A haute concentration ils pourraient survivre 15 jours à 20°C et presque 11 jours à 37°C.

### **6-Physiopathologie de l'infection à VIH :**

**a- LES CELLULES CIBLES DU VIH :** Le VIH est, tout comme les autres virus, un parasite intracellulaire : isolé, la particule virale est inerte. Elle ne nuit que lorsqu'elle pénètre dans la cellule. Les infections virales débutent par la fixation des particules virales sur un récepteur membranaire des cellules cibles : c'est la molécule CD4<sup>+</sup> des lymphocytes T *helper* pour le VIH [18].

Bien qu'en faible quantité, le récepteur CD4<sup>+</sup> est présent à la surface membranaire de nombreuses autres cellules : monocytes/macrophages, les cellules dendritiques, cellules folliculaires ganglionnaires, cellules microgliales du système nerveux central (SNC). Le VIH peut cependant infecter des cellules ne possédant pas la molécule CD4<sup>+</sup> : astrocytes, cellules hématopoïétiques, myocytes, hépatocytes [19].

### **b- Cycle de réplication du VIH**

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

Les principales étapes du cycle de réplication du VIH sont communes à tous les rétrovirus [17].

Chacune de ces étapes constitue une cible potentielle pour une thérapeutique anti rétrovirale [19].

**Etape A** : fixation du virus sur les lymphocytes CD4<sup>+</sup>.

Ici, interviennent les inhibiteurs de fusion empêchant le VIH de s'attaquer au récepteur CD4<sup>+</sup> et de se fusionner à la surface cellulaire ; aussi les antagonistes du CCR5 bloquant l'interaction entre le VIH et le récepteur CCR5 des lymphocytes CD4<sup>+</sup> [20]

**Etape B** : correspond à l'adsorption et à la pénétration du virus dans la cellule.

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

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

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

Il existe une classe d'ARV appelée inhibiteur de la transcriptase inverse qui ralentissent ou bloque l'action de l'enzyme TI (INTI, INNTI). [20]

**Etape C** : comporte plusieurs phases :

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

Les étapes suivantes conduisent à l'expression de nouvelles particules virales et dépendent du type et de l'état de la cellule infectée, A ce niveau, les inhibiteurs de l'intégrase empêchent le VIH de s'intégrer dans les cellules humaines. [20]

**Étape D** : qui est la transcription du pro virus en ARN génomique par l'ARN polymérase II de l'hôte : le taux de cette synthèse est contrôlé par les protéines de régulation codées par les gènes tat et rev, cet ARN messenger viral migre alors du noyau vers le cytoplasme et est épissé en différents ARN messagers codant pour les protéines de régulation tat, rev et nef.

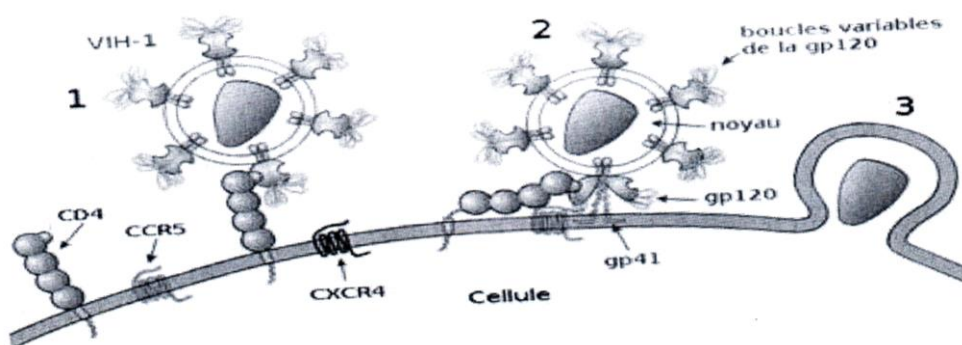
Les inhibiteurs de la protéase bloquent l'activité de l'enzyme protéase du VIH empêchant ainsi l'infection d'autre cellule. [22]

**Étape E** : c'est la synthèse des protéines virales à partir des ARN messagers Viraux.

Les chercheurs travaillent à la mise au point de nouveau médicament et de nouvelles classes de médicament conçus pour bloquer les dernières étapes, y compris l'assemblage final des particules virales et le bourgeonnement. [22]

**Étape F** : correspond à l'assemblage des poly protéines virales et de l'encapsulation de l'ARN virale.

Cette dernière étape conduit à la maturation des protéines virales et à la formation de nouvelles particules virales qui bourgeonnent à la surface de la cellule avant d'être libérées dans le milieu extra cellulaire, prêt à infecter de nouvelles cellules cibles.



**Figure 2** : cycle de réplication du VIH [21]

## **7-Transmission du VIH/SIDA**

Par voie de conséquence, les trois modes de contaminations sont :

- les rapports sexuels non protégés, qu'ils soient hétérosexuels ou homosexuels représentent la part la plus importante de contamination de 90%
- le contact avec du matériel contaminé est de 4% et concerne :
  - ❖ Les toxicomanes par injections ;
  - ❖ Les transfusés ;
  - ❖ Le personnel de santé ;
- la transmission mère-enfant durant la grossesse, pendant l'accouchement et lors de l'allaitement. C'est durant l'accouchement que les risques d'infection sont les plus élevés (65%) [21].

## **8-Diagnostic biologique du VIH/SIDA**

Le diagnostic est l'élément le plus important pour la prise en charge du patient infecté. Il permet :

- De déterminer le moment idéal pour l'introduction et l'adaptation d'un traitement antirétroviral ;
- Prévenir certaines infections opportunistes ;
- Prévenir la transmission ;

➤ Diagnostic indirect :

- ❖ Test de dépistage : Les méthodes immunoenzymatiques (ELISA). La détection des anticorps anti-VIH repose sur des tests immunoenzymatiques de types ELISA. Les tests de quatrième génération utilisés actuellement dans les pays développés sont très sensibles. Ils permettent la détection combinée de la protéine P24 du VIH-1 et des anticorps anti-VIH-1 et anti-VIH-2. Ces tests permettent de réduire à quelques jours

la fenêtre sérologique pendant laquelle la sérologie est négative en début de primo-infection. Par ailleurs, des tests dits rapides avec une réponse en quelques minutes sont aussi disponibles et facilement réalisables sans appareillage sophistiqué (Immuno CombII, Génie II, Détermine). Utilisés tout d'abord dans un contexte d'urgence ou d'accident d'exposition, ils sont actuellement plus largement utilisés et permettent notamment de recourir au dépistage communautaire médicalisé ou non médicalisé (dépistage du VIH en dehors des structures de soins).

❖ Tests sérologiques de confirmation :

La technique de référence est le western blot, où les protéines virales sont séparées par électrophorèse avant d'être transférées sur une membrane de nitrocellulose. Les anticorps dirigés contre chacune des protéines sont détectés sur ce support par une réaction immuno-enzymatique qui matérialise la protéine sous forme de bande colorée.

➤ Diagnostiques direct :

❖ Détection de l'antigène p24 :

La recherche d'antigène p24 dans le sérum est aujourd'hui essentiellement indiquée chez le nouveau-né de mère séropositive pour le VIH-1 et lors d'une suspicion de primo-infection.

❖ Amplification génique :

La PCR (Polymérase Chain Réaction) permet la détection de faibles quantités plasmatiques d'ADN du VIH. Il permet également de rechercher le VIH dans les différents tissus ou cellules et de quantifier la charge virale.

## **9- LES ANTIRETROVIRAUX. (ARV)**

### **a. Définition des ARV**

Les antirétroviraux constituent un groupe de médicaments anti-infectieux actifs sur les virus du Syndrome de l'Immunodéficience Acquisée (VIH1 et VIH2). Il s'agit de médicaments essentiellement virostatiques qui agissent par inhibition enzymatique [22].

### **b. 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 SIDA) fut démontrée en 1975 ; celle contre le VIH a été démontrée au National Cancer Institute (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 d'un 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 [23].

### **c. CLASSIFICATION DES ANTIRETROVIRAUX**

Les antirétroviraux actuellement disponibles sont classés en :

#### **- Les inhibiteurs de la transcriptase inverse**

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

#### **-Les inhibiteurs de la protéase.**

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

#### **-Les inhibiteurs de l'intégrase.**

#### **-Les inhibiteurs des récepteurs CCR5 (piation)**

### **c-1. INHIBITEURS NUCLEOSIDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE**

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

Les analogues nucléosidiques sont, à des degrés divers, des inhibiteurs de l'ADN polymérase mitochondriale. D'où une toxicité mitochondriale mise en évidence dès les phases pré 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 [19].

□ **Les différentes molécules utilisées au Mali :**

- La Zidovudine
- La Lamivudine
- L'Abacavir
- (Zidovudine 300mg /Lamivudine 150mg) en une molécule fixe.
- Le Ténofovir.
- Abacavir/lamivudine 300 mg en molécule fixe
- Lamivudine 300/Ténofovir 300 mg en molécule fixe



## **ZIDOVUDINE**

**DCI** : Zidovudine (AZT)

**Classe** : Inhibiteur nucléosidique de la reverse transcriptase.

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

### **Posologie recommandée**

**Chez l'adulte** : 600 mg/jour en 2 prises, soit 1 comprimé à 300 mg /12h

### **Chez l'enfant >3mois**

180 mg/m<sup>2</sup> 4 fois par jour.

### **Chez la femme enceinte (après 14 semaines de grossesse)**

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

### **Administration**

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

## **LAMIVUDINE**

**DCI** : Lamivudine (3TC)

**Classe** : Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse.

**Présentation** : comprimés pelliculés à 150 mg, 300 mg.

Solution buvable à 10 mg/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 :

> 50 ml/min ==> 300 mg /j

26 à 49 ml/min ==> 150 mg/j

≤ 25 ml/min ==> une fois 150mg ; Hémodialyse puis 25 à 50 mg/24h

### **Administration**

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

## **ABACAVIR**

**DCI** : Abacavir, ABC

**Classe** : Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse

**Présentation** : - comprimé à 300 mg

- Solution buvable à 20 mg / ml

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

En cas d'insuffisance hépatique :

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

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

## **TENOFOVIR (TDF)**

**Classe** : Analogue nucléotidique de l'adénine, inhibiteur de la reverse transcriptase. Nucléotidique car il subit une double phosphorylation avant d'être actif sur le virus tandis que les autres inhibiteurs de la transcriptase inverse subissent une triphosphorylation.

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

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

≥ 50 ml /min => 1 cp x 1 fois/24h

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

10-29 ml/min => 1cp x 1 fois/72 à 96h

Sous dialyse => 1cp après 12h de dialyse

### **Association fixe**

**DCI** : ZIDOVUDINE 300 mg+ LAMIVUDINE 150 mg

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

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

. **Posologie** (adulte) : Un comprimé /12h au cours ou en dehors des repas.

### **Pharmacocinétique**

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

## **c-2.INHIBITEURS NON-NUCLEOSIDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE**

Les INNTI (ou NNRTI pour non nucléoside reverse transcriptase inhibitor) constituent une famille d'antirétroviraux structurellement et fonctionnellement différents des INTI. En effet, c'est directement, sans transformation intracellulaire, qu'ils inhibent la RT, et cela de façon non compétitive en se fixant dans une petite poche hydrophobe située près du site actif de la RT. Ce sont des inhibiteurs puissants et très sélectifs de VIH-1, inactifs sur le VIH-2. Ces produits peuvent présenter une activité anti-rétrovirale importante mais ils se caractérisent tous par l'émergence rapide de résistance en situation d'échec virologique [26].

### □ **Les différentes molécules**

- Efavirenz
- Névirapine
- Delavirdine

Les deux premières sont utilisées au Mali.

## **EFAVIRENZ**

**DCI** : Efavirenz (EFV)

**Classe** : inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse.

**Présentation** : - comprimé à 200 et 600 mg.

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

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

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

### **Précaution d'emploi**

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

## **NEVIRAPINE**

**DCI** : Névirapine (NVP)

**Classe** : Inhibiteur non nucléosidique de RT (VIH-1).

**Présentation** : - Comprimés à 200 mg

- Suspension orale à 50 mg/5ml

**Posologie (adulte)** :

- Pendant les 14 premiers jours : 1 cp par jour.

- Puis : 1 cp x 2 fois par jour (1/12h), sauf si un rash est survenu durant la première période.

-Si arrêt supérieur à 7j : réintroduire selon le même schéma

-la parturiente : 200 mg en prise unique au début du travail, si possible à domicile.

-nouveau-né : dose unique de 2 mg/kg 48 à 72h après la naissance.

**Administration**

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

### - 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 [5]. Les inhibiteurs de protéase sont in vitro tous actifs sur le VIH1 et le VIH2 à des concentrations nano molaire. Contrairement aux inhibiteurs de la reverse transcriptase, les IP sont directement actifs sans nécessité de passer par des étapes de phosphorylation intracellulaire [24].

#### □ Les différentes molécules utilisées au Mali :

- Ritonavir
- Lopinavir
- Atazanavir
- Association Lopinavir/Ritonavir
- Association Atazanavir/Ritonavir
- Darunavir



## **RITONAVIR**

### **Présentation**

**DCI** : Ritonavir (RTV)

**Classe** : Inhibiteur de la protéase virale : IP

**Présentation** : comprimé sec à 100 mg (AMM 1999)

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

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

### **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.

## LOPINA VIR/RITONAVIR

Nom commercial : KALETRA®(Abbott).

### Classe :

Association d'inhibiteur de protéase du VIH

**Présentation** : comprimé sécable contenant 133,3mg deLlopinavir+33,3mg de Ritonavir,

La solution buvable contenant 42% d'alcool +80 mg / ml Lopinavir+ 20mg /ml de Ritonavir

**Indication** : adulte et enfant inférieur à 3 ans infecté par le VIH1 en association à d'autre A R V .

**Posologie** : 2 capsules x2/jour.

Chez les enfants la posologie est donnée en fonction du poids

Les aliments accroissent l'absorption du lopinavir (de 48 à 130%) donc à prendre pendant les repas.[15]

### **Atazanavir/Ritonavir :**

**Indication** : Le REYATAZ gélule co-administré avec le ritonavir a faible dose est indiqué, en association avec d'autre antirétroviraux, dans le traitement de l'infection par le VIH-1 chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant âgé de 6 ans ou plus.

**Posologie** : 300mg une fois par jour associe a 100mg de ritonavir une fois par jour avec de la nourriture.

## **-Les inhibiteurs de l'intégrase.**

-Raltegravir

-Elvitégravir

-Bictegravir

-Dolutegravir

## **-Les inhibiteurs des récepteurs ccr5 (piation)**

Le maraviroc

### **-Les inhibiteurs de fusion**

L'enfuvirtide injectable est le seul inhibiteur de fusion disponible en ce jour.

## **10. Protocoles :**

### **A. Prise en charge thérapeutique du VIH au Mali [16]**

#### **A. 1. Principes du traitement antirétroviral**

##### **A.1.1. Objectif**

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

##### **A.1.2. Principes**

- C'est un traitement à vie, qui nécessite une excellente observance de la part des patients et un suivi régulier par le personnel soignant et par les organisations communautaires.
- Le traitement antirétroviral est une multi thérapie associant généralement deux inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI) à un inhibiteur non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) ou un inhibiteur de protéase (IP) et / ou un inhibiteur d'intégrase ou d'autres classes thérapeutiques

- Les combinaisons thérapeutiques fixes doivent être privilégiées pour favoriser l'observance et diminuer le coût de la prise en charge.
- Les molécules utilisées doivent figurer sur la liste des médicaments essentiels du Mali ou bénéficier d'une autorisation spéciale de mise sur le marché et doivent être nécessairement pré-qualifiées par l'OMS et le PEPFAR.
- Le traitement prendra en compte la prise en charge des comorbidités.

## **B Protocoles thérapeutiques antirétroviraux chez l'adulte et l'adolescent**

### **B.1 Indications du traitement**

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

#### **B.1.1. Si la numération des lymphocytes T CD4<sup>+</sup> est disponible :**

**Stade II ou III ou IV OMS, quelque soit le taux de lymphocytes T CD4<sup>+</sup>**

**Stade I OMS avec un taux de lymphocytes T CD4<sup>+</sup> ≤ 500 /mm<sup>3</sup>**

Pour les patients stade I OMS ayant un taux de lymphocytes T CD4<sup>+</sup> supérieur à 500/mm<sup>3</sup>, le traitement sera instauré en fonction de :

- L'évolution clinique ;
- L'existence de comorbidité : Hépatite B, Hépatite C, néphropathie ou autre atteinte d'organe liée au VIH ;
- La charge virale quand elle est disponible (charge virale supérieure ou égale à 100000 copies/ml à deux contrôles (à trois mois d'intervalle) ;
- La motivation du patient.

Pour les patients asymptomatiques avec des lymphocytes T CD4<sup>+</sup> supérieur à 500/mm<sup>3</sup> et une charge virale <100.000copies/ml, le traitement n'est pas recommandé et l'on procédera à une surveillance des lymphocytes T CD4<sup>+</sup> et de la charge virale tous les 6 mois

### **B.1.2. Si la numération des lymphocytes T CD4<sup>+</sup> n'est pas disponible**

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

**Stade IV ou III ou II de l'OMS quel que soit le taux des lymphocytes totaux**  
**Stade I OMS avec un taux des lymphocytes totaux < 2100/mm<sup>3</sup>**

### **C. Schémas thérapeutiques<sup>1</sup>**

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

Est considéré comme schéma de deuxième ligne tout schéma prescrit après **échec thérapeutique de 1<sup>ère</sup> ligne**.

#### **C.1. Schémas de première ligne pour le VIH1**

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

Le régime préférentiel en première intention est le suivant :

**Tenofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV)**

Les régimes alternatifs suivants sont possibles :

**Zidovudine (ZDV, AZT) + Lamivudine (3TC) + Névirapine (NVP)**

**Zidovudine (ZDV, AZT) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV)**

**Tenofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) + Névirapine (NVP)**

**Abacavir (ABC) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV)**

**TABLEAU I :** Toxicité des antirétroviraux de première ligne et substitutions recommandées (OMS)

<b>ARV 1ère ligne</b>	<b>TOXICITE LA PLUS FREQUENTE</b>	<b>CHANGEMENT</b>
<b>ABC</b>	Réaction d'hypersensibilité	<b>AZT ou TDF</b>
<b>AZT</b>	Anémie sévère ou neutropénie < 500/mm <sup>3</sup>	<b>TDF ou ABC</b>
	Intolérance gastro-intestinale sévère	<b>ABC</b>
	Acidose lactique	<b>TDF ou ABC</b>
<b>TDF</b>	Toxicité rénale	<b>AZT ou ABC</b>
<b>EFV</b>	Toxicité du système nerveux central persistante et sévère	<b>NVP ou TDF ou ABC</b>
<b>NVP</b>	Hépatite	<b>EFV ou TDF ou ABC</b>
	Réaction d'hypersensibilité	<b>TDF ou ABC</b>
	Rash sévère ou mettant la vie en danger (syndrome de Stevens-Johnson et Lyell)	

**Remarque :**

- Ne pas utiliser le Tenofovir (TDF) en cas d'insuffisance rénale (IR)
- En cas de troubles neuropsychiatriques graves (hallucination et psychose) imputables à l'Efavirenz cette molécule est remplacée par la Névirapine
- 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.
- En cas de toxicité hépatique ou dermatologique imputable à la Névirapine, cette molécule est remplacée par l'Efavirenz (surveillance régulière)
- En cas d'anémie imputable à la zidovudine, cette molécule est remplacée par le Tenofovir (TDF) ou Abacavir (ABC) en tenant compte de leur compatibilité

- En cas d'association Abacavir + Névirapine/Efavirenz il faut une surveillance clinique accrue.
- En cas d'anémie et/ou de neuropathies utiliser un schéma à base d'Abacavir et Tenofovir ou d'Abacavir et Lamivudine.

Il faut proscrire les associations suivantes :

Tenofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) + Abacavir (ABC), en raison de la fréquence élevée des échecs virologiques précoces et de la toxicité pancréatique.

## C.2. Cas particuliers

### a. Traitement de la coïnfection VIH/TB

Le traitement antirétroviral doit être systématique chez toute personne vivant avec le VIH et présentant une tuberculose active quel que soit le taux de lymphocyte T CD4.

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. L'Efavirenz (EFV) sera préféré parmi les INNTI.

Les schémas de 1<sup>ère</sup> ligne proposés sont :

**1 ère option : Tenofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV)**

**2 eme option : Zidovudine (AZT) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV)**

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

- Tuberculose révélatrice d'une infection à VIH : Commencer d'abord par le traitement antituberculeux, puis le TARV dès que possible dans 8 jours.
- En cas de découverte de la tuberculose sous traitement ARV, adapter le traitement :
  - Si deux INTI + EFV ne pas changer le schéma en cours

- 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 VIH-2, utiliser préférentiellement **Tenofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) + LPV/r**

Une ligne temporaire composée de 3 INTI : AZT+3TC+ABC pendant les deux premiers mois pourrait être une alternative au schéma préférentiel.

Les schémas de 2<sup>ème</sup> ligne suivants sont proposés :

**Tableau II** : Proposition des schémas de 1<sup>ère</sup> ligne et 2<sup>ème</sup> ligne

Schéma 1ère ligne	Schéma 2 <sup>ème</sup> ligne	
	INTI	IP
TDF +3TC +EFV	AZT+3TC	LPV/r ou ATV/r
AZT + 3TC + EFV	TDF + 3TC	
ABC+ 3TC + EFV	TDF + 3TC AZT+ 3TC	

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

Le choix thérapeutique doit exclure les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse qui ne sont pas efficaces sur le VIH-2 ou sur VIH-1 de groupe O.

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



Le traitement préférentiel de première ligne est le suivant :

**Tenofovir (TDF) + 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) + ATV/r ou ;
- Abacavir (ABC) + Lamivudine (3TC) + ATV/r ou ;
- Zidovudine (AZT) + Lamivudine (3TC) + Abacavir (ABC).

#### **c. Cas des patients ayant déjà reçu un traitement antirétroviral**

- **Patients ayant interrompu leur traitement antirétroviral de 1<sup>ère</sup> ligne**

Certains patients qui ont déjà reçu un traitement ARV de 1<sup>ère</sup> ligne dans le passé mais l'ont interrompu peuvent se présenter dans les structures de santé.

Un bilan approfondi (histoire thérapeutique, clinique, TCD4, charge virale) sera effectué afin de leur proposer le meilleur traitement en fonction des molécules disponibles.

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

S'il y a une résistance, il faut le considérer comme en échec thérapeutique et proposer un schéma de 2<sup>ème</sup> ligne.

- **Patients déjà sous traitement avec d'autres régimes ARV**

Les patients observants et traités efficacement par un schéma thérapeutique différent des schémas préférentiels actuels seront maintenus sous cette ligne thérapeutique ou adaptés en tenant compte de la disponibilité des ARV.

#### **d. Coïnfections VIH/ hépatites virales**

- **En cas de coïnfection VIH et hépatite virale B**

Un traitement antirétroviral doit être mis en route chez tout patient coïnfecté par le VIH et le VHB quel que soit le stade clinique VIH ou quand le taux de lymphocytes TCD4

$\leq 500/\text{mm}^3$  ou le taux de lymphocytes TCD4  $> 500/\text{mm}^3$  en présence d'une maladie hépatique sévère.

La définition opérationnelle de la maladie hépatique sévère est l'association de 2 signes cliniques (ictère ou ascite ou hépatomégalie) plus :

- Un signe biologique (albumine basse, bloc beta gamma, TP  $< 70\%$ , ALAT  $> 2$  fois la limite supérieure de la normale, CV du VHB  $> 2000$  UI/ml, Bilirubinémie conjuguée  $> 30 \mu\text{mol/l}$ ) :
- Et/ou échographie (HTP, dysmorphie hépatique).

On privilégiera également l'Efavirenz à la Névirapine pour le VIH-1 et un IP boosté pour le VIH-2.

Le schéma thérapeutique de 1<sup>ère</sup> ligne recommandé est :

- TDF+3TC +EFV, si VIH-1
- TDF+3TC+LPV/r, si VIH-2

Le schéma thérapeutique de 2<sup>ème</sup> ligne recommandé en cas de résistance à la 1<sup>ère</sup> ligne est :

- TDF+3TC + (LPV/r ou ATV/r)

**NB** : ATV/r n'est pas efficace sur le VIH-2

Une vaccination contre le virus de l'hépatite B est recommandée aux patients si antigène HBs et anti HBc totaux sont négatifs.

▪ **En cas de coinfection VIH et virus de l'hépatite C**

- a. La présence d'anticorps ne signifie pas forcément une affection évolutive
- b. L'ARN viral est Indispensable pour le diagnostic et la décision thérapeutique
- c. Le génotypage n'est pas indispensable, pour initier le traitement, mais souhaitable pour le type et la durée du traitement

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

e. **En cas de partenaire sérodiscordant (ou sérodifferent)**

Un traitement antirétroviral doit être mis en route chez le partenaire séropositif quel que soit le taux de CD4 afin de réduire la transmission du VIH au partenaire non infecté. IL est recommandé une utilisation combinée des autres moyens de prévention en particulier le préservatif. Un dépistage intrafamilial doit être systématiquement proposé

**f. En cas d'Accidents d'Exposition au Sang (AES) ou à des liquides biologiques**

Chaque structure médicale doit mettre en place un dispositif médical de prise en charge de toute personne victime d'un accident d'exposition au sang ou à des liquides biologiques potentiellement contaminés. Cette prise en charge doit concerner non seulement le VIH mais également les infections par les virus des hépatites B et C.

Les accidents d'exposition sexuelle doivent bénéficier de la même prise en charge.

Le dispositif de prise en charge des AES repose sur :

- La formation initiale et continue des personnels de soins et d'appui ;
- L'application stricte des précautions universelles ;
- L'affichage des précautions immédiates de premiers soins dans les centres ;
- La mise à disposition permanente de kits de traitement prophylactique ARV ;
- La conduite à tenir après l'accident consiste à :
  - Administrer immédiatement les premiers soins en cas d'accident percutané (lavage, antisepsie) ;
  - Consulter en urgence un médecin formé à la prise en charge des AES qui procèdera à :
    - L'évaluation du risque en fonction de la nature du liquide contaminant et de la gravité de la lésion ;
    - La recherche du statut du patient source et de l'accidenté en respectant la confidentialité et le consentement éclairé ;
    - La prescription éventuelle de la prophylaxie antirétrovirale ;
    - Le suivi du traitement ARV et l'évaluation du statut vaccinal ;
    - Enregistrer l'accident dans un registre spécifique ;

- En cas d'accident professionnel déclarer l'accident de travail auprès du chef de service et/ou du médecin du travail.

Le traitement antirétroviral est proposé de préférence dans les 4 premières heures (au plus tard dans les 48h) pour une durée totale de 4 semaines. Il repose sur une trithérapie :

- Le schéma de 1<sup>ère</sup> intention est le Tenofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) + Lopinavir/Ritonavir (LVP/r)

Le schéma alternatif proposé est : Zidovudine (AZT) + Lamivudine (3TC) + l'Atazanavir/Ritonavir (ATV/r)

La vaccination à l'hépatite virale B sera faite à la personne victime si l'antigène HBs et les anti-HBc sont négatifs.

La surveillance du traitement sera :

- Hebdomadaire et portera sur la clinique, l'évaluation de l'observance et des effets secondaires ;
- Biologique avec sérologies VIH (J0, 1 mois, 3 mois après l'accident) ;
- Biologique avec sérologies hépatites virales B, C (J0, 1 mois et 4 mois après l'accident).

**NB :** Il est important de réaliser une sérologie VIH à la personne source immédiatement

#### **D. Traitement de 2<sup>ème</sup> 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.

### **a. Définition de l'échec thérapeutique**

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

#### **▪ Echec clinique**

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

Chez les patients sévèrement immunodéprimés, l'apparition de nouveaux signes au cours des 3 premiers mois de traitement ARV ne signifie pas obligatoirement un échec clinique. Il peut en effet s'agir d'un syndrome de restauration immunitaire, qui doit être traité pour lui-même sans modification des ARV. La décision de changer de traitement devra donc également tenir compte de l'évolution immunologique (TCD4<sup>+</sup>) et, virologique (CV).

#### **▪ Echec immunologique**

- Si le taux de lymphocytes TCD4<sup>+</sup> reste < 100 / mm<sup>3</sup> à M12
- Retour du nombre de lymphocytes TCD4<sup>+</sup> 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 lymphocytes TCD4<sup>+</sup>
- 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 lymphocytes TCD4<sup>+</sup> est immédiatement indiquée.

Si le taux de lymphocytes TCD4<sup>+</sup> reste bas après deux dosages consécutifs, il faut considérer qu'il s'agit d'un échec immunologique.

▪ **Echec virologique**

- Impossibilité de réduire la charge virale à un niveau indétectable après 6 mois de traitement bien conduit.
- Une charge virale détectable après une période de succès virologique

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

**b. Schémas proposés**

▪ **Echec de 1<sup>ère</sup> ligne**

**Pour les échecs de 1<sup>ère</sup> ligne**

Si la CV plasmatique est inférieure à 1000 copies/ml :

- Vérifier et renforcer l'observance ;
- Contrôler la CV trois mois plus tard.

Si la CV plasmatique est  $\geq 1000$  copies/ml, modifier le traitement dès que possible et passer en 2<sup>ème</sup> ligne. Si la charge virale reste inférieure à 1000 copies/ml, maintenir le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne.

Le schéma de 2<sup>ème</sup> ligne doit inclure au moins 2 nouvelles molécules dont l'une issue d'une famille différente des familles utilisées en première ligne. La lamivudine (3TC) doit être toujours maintenue en 2<sup>ème</sup> ligne.

En cas d'échec thérapeutique confirmé VIH 1 et 2 de la 1<sup>ère</sup> ligne, le schéma préférentiel de deuxième ligne suivant est recommandé :

**2 inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques + 1 inhibiteur de protéase boosté**

Les IP préférentiels sont :

Lopinavir-r (LPV/r)

Atazanavir-r (ATV/r)

**TABLEAU III :** 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 <sup>ère</sup> ligne	Schéma 2 <sup>ème</sup> ligne	
	INTI	IP
AZT +3TC + (EFV ou NVP)	(ABC ou TDF)+ 3TC	LPV/r ou ATV/r
TDF + 3TC + (EFV ou NVP)	(AZT ou ABC) + 3TC	
ABC+ 3TC + (EFV ou NVP)	3TC + (AZT ou TDF)	
AZT +3TC + (ABC ou TDF)	EFV ou NVP	

▪ **Echec de 2<sup>ème</sup> ligne thérapeutique**

**Pour les échecs de 2<sup>ème</sup> ligne**

Si la CV plasmatique est inférieure à 1000 copies/ml

- Vérifier et renforcer l'adhésion
- Contrôler la CV trois mois plus tard

Si la CV plasmatique est supérieure ou égale à 1000 copies/ml, modifier le traitement dès que possible en tenant compte du résultat du test de résistance :

- En cas d'absence de mutation de résistance : renforcer l'observance au traitement
- En cas de présence de mutation de résistance : remplacer par une combinaison de molécules actives (discussion multidisciplinaire) et renforcer l'observance

Si le contrôle de la CV plasmatique est inférieur à 1000 copies/ml, maintenir le traitement de 2<sup>ème</sup> ligne.

Objectif du nouveau traitement : réduction de la CV d'au moins 2log à M3 et indétectabilité à M 6.

- Utiliser 2 ou 3 molécules actives au sein de la nouvelle combinaison (y compris des molécules appartenant à des classes déjà utilisées)
- Toute combinaison doit comprendre au moins une molécule complètement active plus une nouvelle molécule comme le Darunavir/ritonavir (DRV/r) ou le Raltégravir (RAL) en fonction du résultat du test de résistance.
- Différer le changement si 2 molécules sont actives au vue du résultat du test de résistance sauf chez les patients très immunodéprimés et ceux ayant un risque élevé de dégradation clinique et/ou immunologique.
- Si les options thérapeutiques sont limitées demander une utilisation compassionnelle des nouvelles molécules et la participation à des essais cliniques sur des nouvelles molécules.

Les patients en échec de seconde ligne sans nouvelles molécules doivent continuer avec une combinaison bien tolérée.



▪ **Choix des molécules de 3<sup>ème</sup> ligne :**

Les patients en échec virologique de 2<sup>ème</sup> ligne doivent être gérés en fonction du résultat du test de génotypage de résistance

**Optimisation de la nouvelle combinaison thérapeutique de 3<sup>ème</sup> ligne**

- En cas de multi résistance aux INTI, éviter cette classe mais
  - Envisager de maintenir la Lamivudine (3TC) même en cas de présence de résistance documentée (mutation M184V)
- Sélectionner un IP boosté actif et éviter autant que possible l'utilisation de 2 IP boostés.

**Le schéma de troisième ligne recommandé sera :**

- En fonction des molécules actives issues du génotypage.
- ‘- Si absence du génotypage, le staff proposerait.

**Darunavir/r (DRV/r) + 1INTI sensible (3TC) + Raltégravir (RAL) et ou Dolutegravir**

**1.1.1.1 Traitements associés aux antirétroviraux**

**a. Prophylaxie des infections opportunistes**

Le cotrimoxazole doit être prescrit (faible 400/80 mg 2 comprimés par jour ou fort 800/160 mg un comprimé /jour) chez :

Tout adulte symptomatique (stade II, III et IV)

Tout patient ayant un taux de lymphocyte TCD4  $\leq 350 / \text{mm}^3$

En cas de réaction au Cotrimoxazole, on procèdera, sous étroite surveillance, à un test de réintroduction progressive à raison de ¼ de comprimé à augmenter progressivement de ¼ de comprimé tous les deux jours jusqu'à la dose normale. On y associera un traitement symptomatique antihistaminique.

NB : Si le taux des lymphocytes TCD4 est supérieur à 350/mm<sup>3</sup> et reste stable pendant au moins 6 mois, la prophylaxie peut être interrompue.

La chimio prophylaxie à l'isoniazide 5 mg /kg/j pendant 6 mois chez les malades indemnes d'une tuberculose active.

Une vaccination contre le virus de l'hépatite B sera proposée si l'antigène HBs et les anti-HBc sont négatifs. En cas de Lymphocyte TCD4 ≤ 500 / mm<sup>3</sup>, une double dose du vaccin (40 µg=20µgX2) en une seule injection intramusculaire dans le deltoïde est administrée à M0, M1, M6 et M12.

En cas de Lymphocyte TCD4 >500/mm<sup>3</sup>, il est administré la dose standard de 20 µg en injection intramusculaire dans le deltoïde à M0, M1 et M6.

### **b. 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/Abacavir (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 le Cotrimoxazole.

### **c. Traitement prophylactique des infections opportunistes**

Les pathologies opportunistes infectieuses (exemple : la toxoplasmose cérébrale, la cryptococcose, la pneumocystose) nécessitent une prophylaxie secondaire jusqu'à obtenir une stabilité du taux des lymphocytes TCD4<sup>+</sup> supérieur à 350 / mm<sup>3</sup> pendant au moins 6 mois.

## **1.1.2 Suivi des patients adultes et adolescents**

### **1.1.2.1 Information et préparation du patient**

Compte tenu de la chronicité du traitement ARV et de l'importance de l'observance pour son 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.

Le dépistage intrafamilial doit être systématiquement proposé afin de connaître le statut de l'ensemble de la famille.

La prévention secondaire du patient doit être envisagée avec ses partenaires sexuels.

### **1.1.2.2 Bilan initial et de suivi du patient**

- **Bilan clinique pré-thérapeutique** : examen clinique minutieux (incluant poids, taille, IMC, pression artérielle) et recherche d'une grossesse chez les femmes en âge de procréer.

Pré inclusion : sérologie VIH (typage) et numération des lymphocytes TCD4

- **Le bilan initial** recommandé à l'initiation du traitement est le suivant :
  - Numération Formule Sanguine (NFS)
  - Transaminases (ALAT)
  - Glycémie
  - Protéinurie (quantitative ou qualitative)
  - Créatininémie et calcul de la clairance,
  - Radiographie du Thorax
  - Recherche de BAAR en cas de suspicion TB
  - Antigène HBs
  - Ac anti-VHC ou HCV
  - Groupage Rhésus
  - CV pour les malades asymptomatiques qui ont des TCD4 > 500/mm<sup>3</sup>
- L'éducation thérapeutique du patient est indispensable.
- **Jour 15** évaluation de l'observance et de la tolérance, transaminases chez les patients sous Névirapine, recherche de la protéinurie et de créatininémie chez les malades traités par le Tenofovir (TDF)

▪ **Mois 1** : examen clinique incluant le poids, évaluation de l'observance et le bilan biologique suivant :

- Numération Formule Sanguine (NFS)
- Transaminases (ALAT)
- Protéinurie
- Créatininémie/Clairance
- Glycémie
- Recherche de BAAR systématique

Après le 1<sup>er</sup> mois de traitement, le suivi clinique sera maintenu à un rythme mensuel jusqu'au 3<sup>ème</sup> mois.

NB : chez les patients sous TDF surveillance régulière de la créatininémie et clairance tous les mois jusqu'au 3<sup>ème</sup> mois puis trimestriellement.

▪ **Mois 2** : examen clinique incluant le poids, prise de la PA et l'évaluation de l'observance et de la tolérance.

▪ **Mois 3** : examen clinique incluant le poids, la prise de la PA, l'évaluation de l'observance, et le bilan biologique suivant :

- Numération Formule Sanguine (NFS) ;
- Transaminases (ALAT) ;
- Protéinurie ;
- Créatininémie/ clairance ;
- Glycémie ;
- Cholestérol et triglycérides ;
- Recherche de BAAR en en présence ou non de signes d'appel TB.

**Mois 6, M12 et tous les 6 mois** : examen clinique incluant le poids, l'évaluation de l'IMC, la prise de la PA, l'évaluation de l'observance et de la tolérance, l'efficacité clinique, le bilan biologique standard.

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 lymphocytes T CD4 et CV) au cours du traitement ARV sera effectuée tous les six mois ou au moins une fois par an et au besoin.

### **11-Les causes de l'échec du traitement ARV :**

α L'une des principales causes de l'échec thérapeutique en Afrique est le défaut d'observance au traitement ARV, lié à différents facteurs : [30]

-La difficulté d'accepter le diagnostic ;

-la dépression ;

-Les effets secondaires des ARV ;

- Le cout des soins des maladies associées à l'infection HIV.

-La crainte de la stigmatisation avec mise en place de stratégies pour cacher les prises de traitements

# **III . METHODOLOGIE**

## 1. Cadre de l'étude :

Notre étude a été réalisée à Bamako, capitale de la République du Mali. Le site de l'étude est le Centre d'Ecoute, de Soins, d'Animation et de Conseil (CESAC) de Bamako.

❖ **Centre d'Ecoute de Soins, d'Animation, et de Conseil pour les personnes vivant avec le VIH/SIDA (CESAC) :**



**Figure 3 :** Image1 du CESAC.



**Figure 4** : Image 2 du CESAC.

Le CESAC a été créé en septembre 1996 afin d'apporter une réponse médicale et psychosociale adaptée aux problèmes de la prise en charge des personnes vivant avec le VIH/SIDA.

Ce centre a été créé grâce au soutien financier de la Coopération Française en collaboration avec le Ministère de la Santé, des Personnes Agées et de la Solidarité et de l'Association de Recherche de Communication et d'Accompagnement à Domicile des personnes vivant avec le VIH/SIDA (ARCAD/SIDA) qui assure la gestion et l'animation.

Le CESAC est une structure de prise en charge en milieu ouvert. Il est situé dans le centre de Bamako (commune III) dans les locaux alloués par le Ministère de la Santé. Il se compose de :

- Une pièce d'accueil et de secrétariat ;
- Une salle pour l'archivage
- Une salle de documentation faisant aussi fonction de salle d'attente et de réunion
- Une salle de soins et de prélèvements avec une salle d'observation de jour contiguë possédant 5 lits ;



- 5 bureaux pour les consultations médicales et une salle conseil pour dépistage ;
- Deux bureaux pour les travailleurs sociaux ;
- Deux salles de pharmacie (une salle pour la dispensation des médicaments et une salle pour stockage des médicaments) ;
- Une salle de biologie ;

Le personnel est pluridisciplinaire et est placé sous la responsabilité d'un Coordinateur.

Le personnel est constitué d'une équipe permanente composée de :

- Quatre médecins dont un Coordinateur, un Responsable des Soins à Domicile et un Responsable des consultations médicales et un médecin d'appui ;
- Deux pharmaciens et une assistante ;
- Trois techniciens de laboratoire ;
- Une assistante sociale ;
- Une Personne chargée des OEV (Orphelins et Enfants Vulnérables)
- Trois infirmiers dont un infirmier d'Etat ;
- Une sage-femme ;
- Une secrétaire, et deux personnes chargées des archives.

Et d'une équipe vacataire composée de :

- Deux infirmiers pour les soins à domicile ;

Le Centre a pour objectifs :

- De promouvoir une prise en charge de qualité dans le respect de l'éthique et des droits des personnes ;
- De faciliter l'accès aux conseils et aux soins :
  - Offrir aux personnes et familles affectées par le VIH/Sida un lieu d'accueil, de rencontre, d'orientation, d'information, de soutien médical et psychosocial
  - Servir de lieu de prélèvements pour le dépistage volontaire et d'observation journalière pour les personnes vivant avec le VIH/SIDA ;
- De permettre aux intervenants du domaine de disposer d'un espace de rencontre, d'échange, d'informations et de formation ;
- D'améliorer la qualité de vie et le bien être des PVVIH : offrir aux PVVIH une

prise en charge globale en milieu extrahospitalier (accompagnement, soins à domicile...)

Les différentes unités du CESAC sont présentées selon la chronologie type d'une prise en charge et du suivi d'un consultant. Les différentes unités sont distinctes et complémentaires. Chaque membre du personnel a une fonction précise au sein de ces unités

#### ❖ **Unité accueil, information du public, secrétariat, logistique**

Cette unité est sous la responsabilité de la secrétaire, d'un animateur vacataire qui l'assiste dans ses activités. Ces personnes ont pour fonction :

L'accueil administratif et l'orientation des consultants vers les personnels concernés pour les consultations (médecins, assistant social, infirmier, sociologue)

- La gestion des dossiers ;
- Le secrétariat et la gestion des appels téléphoniques ;
- La maintenance de la logistique.

#### ❖ **Unité consultations médicales**

Les activités de cette unité consistent en :

- Des consultations médicales et le suivi des malades ;
- Des consultations pré-test effectuées par les différents membres de l'équipe ;
- Des consultations posttest : annonces des résultats sérologiques ;
- La gestion des dossiers médicaux.

#### ❖ **Unité soins, prélèvements, pharmacie**

Cette une unité est composée de trois infirmiers, leurs fonctions sont :

- Effectuer les prélèvements de dépistage et le dosage des CD4
- Organiser l'envoi de ces examens au laboratoire, récupérer les résultats et les transcrire
- Assurer les soins infirmiers nécessaires aux personnes malades fréquentant le centre et au domicile de celles qui ne peuvent pas se déplacer
- Gérer les stocks de pharmacie du CESAC et délivrer les médicaments disponibles.

### ❖ Unité d'assistance sociale

Le volet social du CESAC est très important et représente un bon nombre d'activités du centre. Il s'agit :

- Des visites à domicile avec suivi et enquête sociale en cas de besoin
- Des visites à l'hôpital
- Des soins au domicile des patients en précarité socio-économique et sanitaire
- Des activités en faveur des enfants sur le plan médicale, nutritionnel, scolaire et vestimentaire sont assurées la Mutualité de Marseille. Un parrainage entre des volontaires de la Mutualité de Marseille et des enfants affectés s'est instauré. Cette aide est précieuse.

Au CESAC, les visites et les soins à domicile ont vraiment un caractère sanitaire et social. Elles s'adressent plus particulièrement aux personnes qui ne peuvent pas se déplacer au CESAC pour des raisons de santé ou financières. Elles ont lieu uniquement avec l'accord au préalable du patient ou à la demande de la famille. Elles permettent de mieux situer le malade dans son cadre de vie, d'appréhender d'avantage ses difficultés quotidiennes et aussi d'apprécier ses capacités d'adaptation à sa vie de PV/ VIH.

Elles sont souvent l'occasion de faire le point avec la personne sur son quotidien et son état de santé, d'apporter des conseils appropriés dans des domaines variés tels que l'alimentation, l'hygiène de vie, le suivi des traitements, etc... Lors de ces visites, bon nombre d'éléments sociaux, culturels, psychologiques et sanitaires que le malade n'exprime pas forcément en consultation sont abordées plus facilement. Elles permettent aussi aux familles de s'exprimer plus librement et ainsi de mieux accepter l'état de santé du malade. Elles s'impliquent donc d'avantage dans sa prise en charge.

Quant aux visites à l'hôpital, les malades du CESAC hospitalisés sont souvent dirigés vers l'hôpital Gabriel Touré situé au centre de Bamako. L'enquête sociale réalisée lors des visites à domicile facilite la demande de gratuité pour l'hospitalisation, la réduction de tarif pour les examens sanguins et radiologiques. Au cours de l'hospitalisation, l'assistant social va régulièrement prendre des nouvelles du malade auprès des médecins et de l'équipe hospitalière, visiter le malade et si besoin apporter les médicaments que le

CESAC peut fournir.

### Autres activités du CESAC

#### Activités culinaires

- Ces activités sont organisées tous les vendredis au CESAC. Le programme est soutenu et financé par « Ensemble contre le SIDA », association française de lutte contre le sida.

#### **2. Type d'étude :**

Nous avons fait une étude descriptive rétrospective (recueil des données des malades à partir des bases de données informatisées du centre) et prospective (recueil des données auprès des malades avec l'aide des questionnaires préétablis).

#### **3. Période d'étude :**

Notre étude a été réalisée sur une période de 12 mois (de novembre 2017 à octobre 2018). Elle a concerné des patients adultes suivis sous ARV en échec de 1<sup>ère</sup> ligne du 1<sup>er</sup> janvier 2017 au 31 octobre 2018 et les dossiers de 2006 à 2018.

#### **4. Echantillonnage :**

##### **4.1. Critères d'inclusion :**

Ont été inclus tous les patients adultes VIH1 ayant initié le traitement ARV et suivis au CESAC de Bamako chez qui l'échec thérapeutique sur la première ligne a été observé.

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

N'ont pas été inclus :

- Tous les patients VIH1 n'ayant pas initié le traitement ARV au CESAC de Bamako
- Tous les patients transférés ou perdus de vue.
- Tous les patients de moins de 15 ans.
- Tous les patients infectés par le VIH2 ou le VIH1+2

**5. Variables :** Ont été pris comme variables ; l'âge, le sexe, le taux de CD4, la charge virale, le poids, le schéma thérapeutique, les combinaisons de molécules, la période de suivi, les motifs d'échec, le devenir des patients, l'impact du renforcement de l'éducation thérapeutique, l'observance.

## **6. DEFINITIONS OPERATIONNELLES**

**OBSERVANCE** : On entend par observance :

- Le degré de concordance entre recommandations du médecin et les comportements du malade.
- Le respect strict des prescriptions et consignes de traitements.
- La prise complète pendant une période donnée en général la semaine précédente.
- Le comportement selon lequel la personne prend son traitement avec assiduité et la régularité optimale selon les recommandations du médecin.

**BONNE OBSERVANCE** : On parle de bonne observance lorsque le degré de concordance entre les recommandations médicales et le comportement du malade est supérieur à l'observance comprise entre 90- 95% [27].

**MAUVAISE OBSERVANCE** : C'est le non-respect des recommandations du médecin, des prescriptions, consigne de traitement (des horaires et fréquences de prise).

**PERIODE DE SUIVI** : C'est la durée de suivi avant la survenue de l'échec.

**MOTIFS DE L'ECHEC** : Ce sont les causes de l'échec des patients.

**IMPACT DU RENFORCEMENT DE L'EDUCATION THERAPEUTIQUE** : C'est l'effet du club d'observance sur le taux de CD4 et la charge virale après échec.

**DEVENIR DES PATIENTS** : C'est de savoir quelle est la proportion des patients vivants ou décédés.

**SCHEMA DE PREMIERE LIGNE** : C'est le schéma contenant l'association de 2INRT+1INNRT.

**SCHEMA DE DEUXIEME LIGNE** : C'est le schéma contenant l'association de 2INRT+1IP

## **ECHEC THERAPEUTIQUE [28]**

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

### **Echec clinique :[28]**

- ▮ C'est la détérioration clinique avec apparition de nouvelles infections opportunistes ou récurrence de maladies opportunistes autres que la tuberculose.
- ▮ C'est la survenue ou récurrence d'une affection du stade OMS III ou IV.

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

### **Echec immunologique :[26]**

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

Remarque : Si le patient est asymptomatique et que l'échec n'est évoqué que sur des critères immunologiques, une confirmation par un deuxième dosage des CD4<sup>+</sup> est recommandée. [18].

### **Echec virologique** :[26]

▮ C'est l'impossibilité de réduire la charge virale à des niveaux indétectables après 6 mois de traitement (sauf si la charge virale initiale était > 5.000.000 copies virales / ml, qu'elle a atteint un niveau <10 000 copies / ml et que la numération lymphocytaire CD4 a augmenté d'au moins 60 cellules /mm<sup>3</sup>).

En pratique l'échec virologique peut être classé en :

- Echec minime : CV < 5 000 copies/ml ;
- Echec modéré : 5 000 < CV < 30 000 copies/ml ;
- Echec majeur : CV > 30 000 copies/ml.

Un échec thérapeutique sera au mieux documenté par une mesure de la charge virale, mais la constatation d'un échec clinique et immunologique patent permettra d'affirmer l'échec de la première ligne de traitement [22].

### **7- Collecte des données**

Nous avons élaboré un questionnaire individuel adressé au patient ou à la personne qui avait sa garde s'il ne peut y répondre.

Le recueil de données sur le traitement ARV s'est fixé principalement sur les informations recueillies dans la salle de dispensation des ARV.

#### **Sources des données**

Les dossiers de suivi des patients et le logiciel de dispensation des ARV à la pharmacie ont servi de source de données ainsi que la fiche d'enquête.



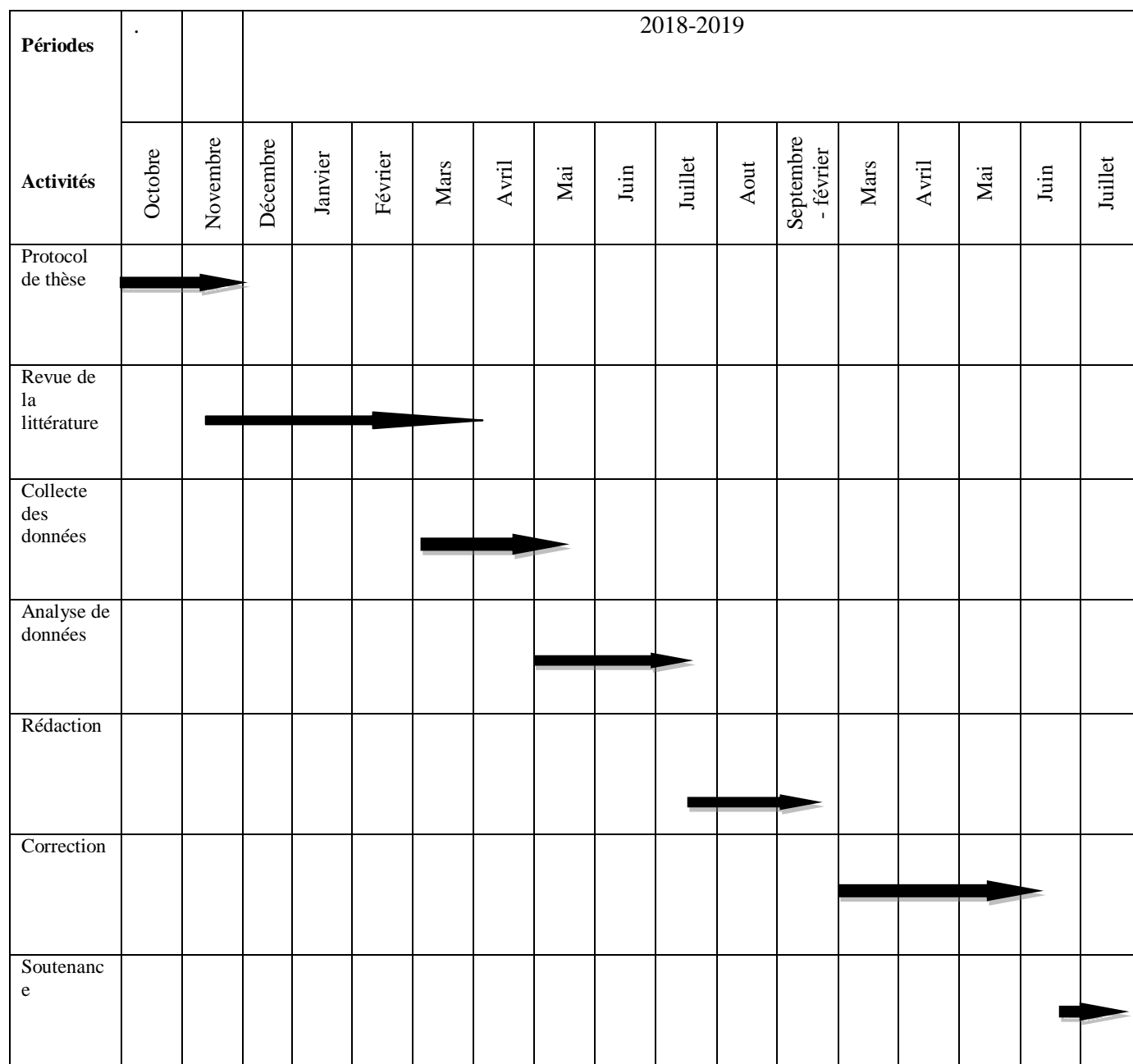
## - Aspects éthiques

La participation à cette étude était volontaire. Le consentement a été libre, éclairé mais seulement verbal. Il a été dit aux patients que s'ils acceptaient de participer à cette étude un questionnaire leur sera administré. L'identité d'aucun patient n'a été divulguée. Le patient qui a accepté librement d'être recruté pouvait se retirer de l'étude à n'importe quel moment sans aucun préjugé.

## 9- Saisie et analyses des données

- Les données ont été saisies et analysées avec le logiciel Epi-Info version 7.2.
- Le test de  $\chi^2$  a été utilisé pour comparer nos proportions avec un seuil de signification  $P \leq 0,05$ .
- La rédaction du texte a été faite sur les logiciels Microsoft Word et Excel version 2013.

## . Chronogrammes de mise en œuvre des activités : Diagramme de Gantt



# **IV.RESULTATS**

## IV. Résultats :

Le CESAC a suivi 6 119 patients sous ARV pendant la période de notre étude dont 5 347 patients sous la 1<sup>ère</sup> ligne : sur ces 5347 patients 329 adultes ont fait l'objet d'un échec thérapeutique de la 1<sup>ère</sup> ligne.

Notre étude a concerné ainsi ces 329 patients

### 4.1- Résultats globaux :

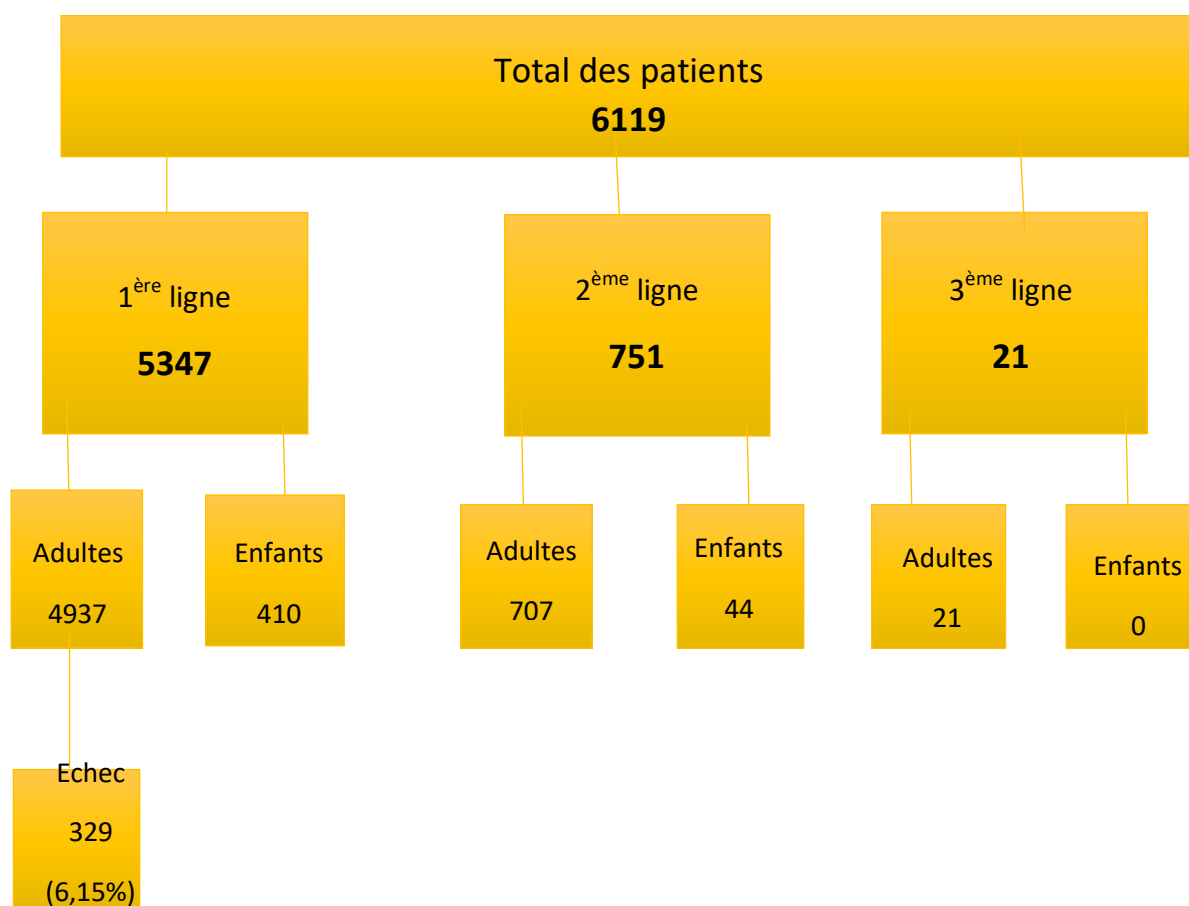


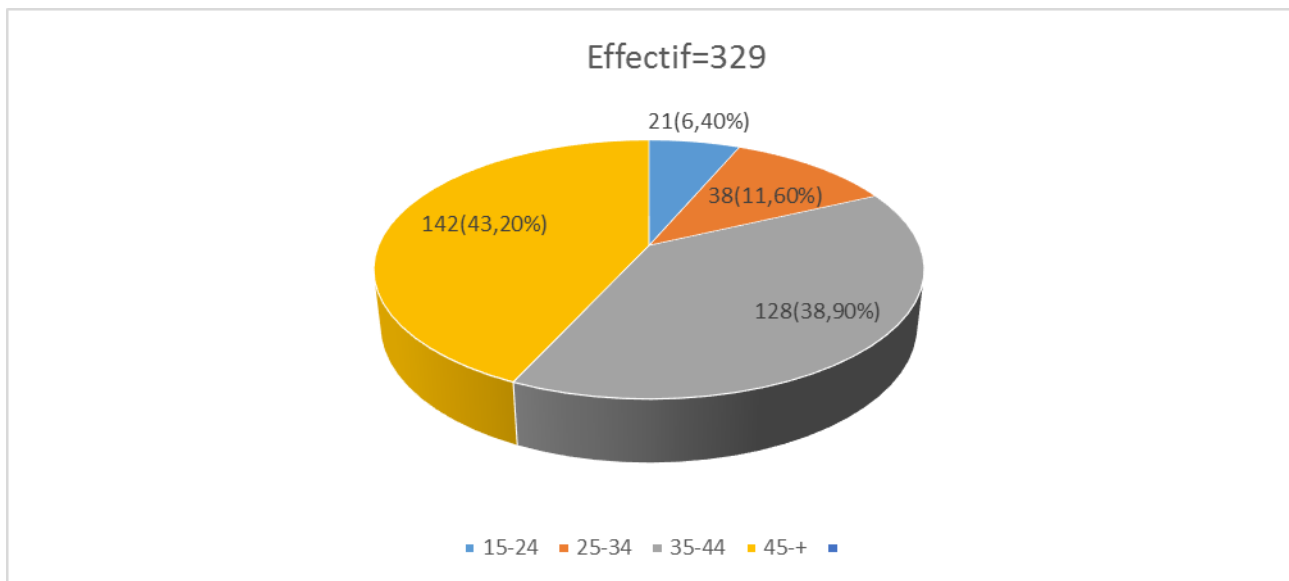
Figure 5 : Diagramme de Flux

**Tableau IV** : Répartition des patients en fonction du type d'échec.

TYPE D'ECHEC	Echec Immunologique	Echec Virologique	Echec Clinique
	Effectif	Effectif	Effectif
OUI	321(97,57%)	207(62,92%)	59(17,93 %)
NON	08(2,43%)	122(37,08%)	270(82,07%)
TOTAL	329(100%)	329(100%)	329(100%)

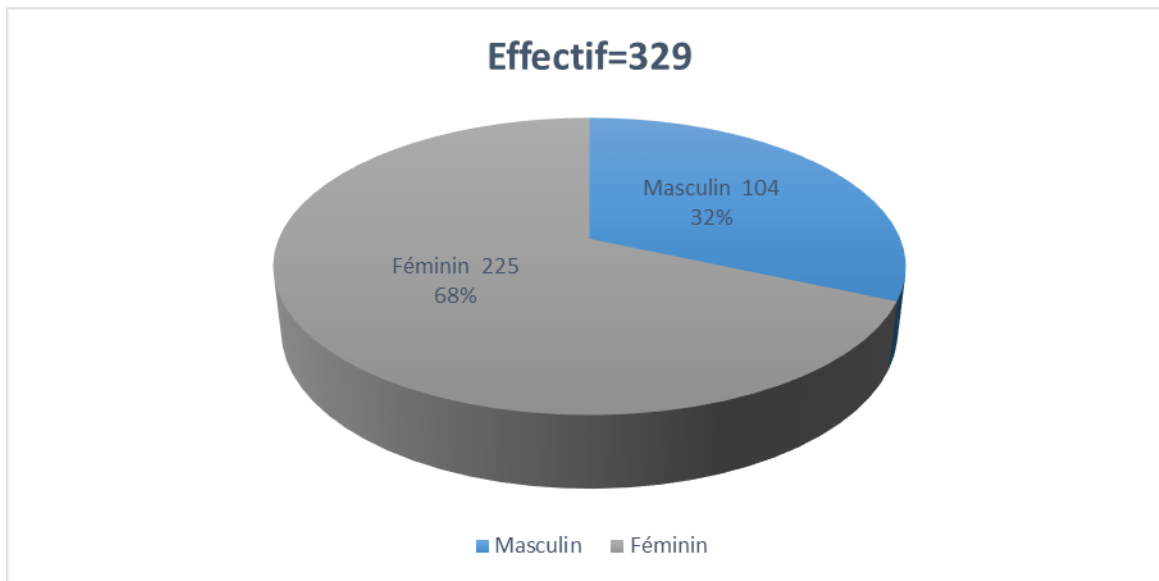
L'échec immunologique a été plus fréquent au cours de notre enquête.

#### 4.2-Données sociodémographiques :



**Figure 6** : Répartition des patients en fonction de l'âge.

Les malades dont l'âge est égal ou supérieur à 45 ans ont été les plus nombreux.



**Figure 7 :** Répartition des patients en fonction du sexe

Une malade sur deux a été du sexe féminin.

**Tableau V :** Répartitions des patients en fonction de la profession

PROFESSION	EFFECTIF	Pourcentage
Ménagère	127	38,6
Commerçant(e)	39	11,9
Vendeuse	32	09,7
Cultivateur	13	04,0
Etudiant(e)	13	04,0
Coiffeuse	08	02,4
Enseignant(e)	08	02,4
Gardien	07	02,1
Couturier(e)	06	01,8
Chauffeur	06	01,8
Autres	70	21,3
Total	329	100

**Autres :** secrétaires, policiers, manœuvres, artisans etc.

Les principales catégories socio-professionnelles touchées par l'échec thérapeutique ont été les ménagères, les commerçants et les vendeuses.

**Tableau VI :** Répartition des patents en fonction du statut matrimoniale

STATUT MATRIMONIAL	EFFECTIF	Pourcentage
Mariés	180	54,7
Célibataires	73	22,2
Veuves	56	17,0
Divorcé	20	06,1
Total	329	100

Les mariés ont été les plus nombreux.

**Tableau VII :** Répartition des patients en fonction de l'âge et du sexe

Tranches d'âge	SEXE		TOTAL
	Masculin	feminin	
15-24	8(38%)	13(62%)	21(100%)
25-34	8(21%)	30(79%)	38(100%)
35-44	32(25%)	96(75%)	128(100%)
45- +	56(39,4%)	86(60,6%)	142(100%)
Total	104(31,6%)	225(68,4%)	329(100%)

### **4.3-RESULTATS CLINIQUES ET BIOLOGIQUES**

**Tableau VIII :** Répartition des patients en fonction de l'indice de Karnofsky et la période du traitement

Indice de <b>Karnofsky</b>	Avant	Pendant	Après
	L'échec	L'échec	L'échec
70-80	1(0,3%)	8(2,4%)	2(0,6%)
80-90	19(5,8%)	58(17,6%)	3(0,9%)
90-100	309(93,9%)	263(80%)	324(98,5%)
Total	329(100%)	329(100%)	329(100%)

La quasi-totalité des patients a eu un score de Karnofsky égal ou supérieur à 90 à l'initiation qu'à l'échec thérapeutique : la différence est significative ( $x^2 = 27,087$  ; d.d.l.= 1 ;  $p < 10^{-6}$ ).

Le score de Karnofsky a été égal ou supérieur à 90 chez la quasi-totalité des patients après le traitement de l'échec thérapeutique : la différence est significative ( $x^2 = 56,84$  ; d.d.l.=1 ;  $p < 10^{-6}$ ).

**Tableau IX :** Répartition des patients en fonction de la charge virale et la période du traitement

<b>Charge virale</b>	CV à l'échec		CV après l'échec	
	Effectif	%	Effectif	%
DéTECTABLE	213	64,74	103	31,31
IndéTECTABLE	19	5,78	130	39,51
Non fait	97	29,48	96	29,18
Total	329	100	329	100

La charge virale a été plus détectable au moment de l'échec qu'après l'échec : la différence est significative ( $x^2 = 118,80$  ; d.d.l.=1 ;  $p < 10^{-6}$ )



**Tableau X:** Répartition des patients en fonction du taux de CD4 et la période de traitement.

CD4	Avant l'échec		Pendant l'échec		Après l'échec	
	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%
001-100	45	13,68	168	51,06	35	10,63
101-200	72	21,88	79	24,01	64	19,45
201-3 00	55	16,72	32	09,73	57	17,33
301 -400	47	14,29	26	07,90	35	10,64
401 500	29	08,82	7	02,13	31	09,42
500+	81	24,62	17	05,17	78	23,71
Non fait	00	00	00	00	29	
Total	329	100	329	100	329	100

Le taux des lymphocytes T CD4<sup>+</sup> a été plus faible pendant l'échec (94,8%) qu'à l'initiation (75,4%) : la différence est significative ( $x^2 = 47,58$  ; d.d.l.= 1 ;  $p < 10^{-6}$ ).

Le taux des lymphocytes T CD4<sup>+</sup> a été plus élevé après le traitement de l'échec (26%) que pendant l'échec du traitement (5,2%) : la différence est significative ( $x^2 = 51,50$  ; d.d.l.=1 ;  $p < 10^{-6}$ ).

**Tableau XI :** Répartition des patients en fonction de l'échec viro-immuno- clinique

Echec viro-immuno-clinique	Effectif	Pourcentage
OUI	35	10,64
NON	294	89,36
TOTAL	329	100

L'échec viro-immuno-clinique a été présent chez 35 patients.

**Tableau XII** : Répartition des patients en fonction de l'échec viro-immunologique

<b>Echec viro-immunologique</b>	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage</b>
OUI	166	50,46
NON	163	49,54
TOTAL	329	100

L'échec viro-immunologique a été présent chez un malade sur deux.

**Tableau XIII** : Répartition des patients en fonction de l'échec virologique et clinique

<b>Echec viro-clinique</b>	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage</b>
OUI	00	00
NON	329	100
TOTAL	329	100

L'échec viro-clinique n'a pas été observé.

**Tableau XIV** : Répartition des patients en fonction de l'échec immunologique et clinique

<b>Echec immuno-clinique</b>	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage</b>
OUI	22	6,69
NON	307	93,31
TOTAL	329	100

L'échec immuno-clinique a été rare.

#### 4.4-Résultats analytiques

**Tableau XV :** Répartition des patients en fonction de la présence des infections opportunistes et la période de traitement

	Avant	Pendant	Après
<b>Infections opportunistes</b>	L'échec	L'échec	L'échec
Absentes	213(64,7%)	136(41,3%)	304(92,4%)
Présentes	116(35,3%)	193(58,7%)	25(7,6%)
TOTAL	329(100%)	329(100%)	329(100%)

Les infections opportunistes ont été plus fréquentes pendant l'échec thérapeutique qu'avant l'échec thérapeutique : la différence est significative ( $x^2 = 35,24$  ; d.d.l. =1 ;  $p < 10^{-6}$ ).

Les infections opportunistes ont été moins fréquentes après l'échec thérapeutique que pendant l'échec thérapeutique : la différence est significative ( $x^2 = 191,31$  ; d.d.l. =1 ;  $p < 10^{-6}$ ).

**Tableau XVI** : Répartition des patients en fonction des infections opportunistes et des périodes de traitement

<b>Infection opportunistes</b>	<b>Avant L'échec</b>	<b>Pendant L'échec</b>	<b>Après l'échec</b>
<b>Candidose buccale</b>	22(6,7%)	44(13,4%)	10(3%)
<b>Dermatoses</b>	33(10%)	69(21%)	6(1,8%)
<b>Affections digestives</b>	23(7%)	39(11,9%)	3(0,9%)
<b>Pneumopathies bactériennes</b>	17(5,2%)	19(5,8%)	2(0,7%)
<b>Infections Génitales</b>	21(6,4%)	22(6,7%)	4(1,2%)
<b>Total</b>	116(35,3%)	193(58,7%)	25(7,6%)

La candidose buccale et les dermatoses ont été les plus fréquentes au moment de l'échec ainsi qu'après ce dernier.

**Tableau XVII** : Répartition des patients en fonction de l'âge et des infections opportunistes

Tranches d'âge	Infections opportunistes		TOTAL
	OUI	NON	
15-24	10(47, 6%)	11(52, 4%)	21(100%)
25-34	25(65, 8%)	13(34, 2%)	38(100%)
35-44	76(59, 4%)	52(40, 6%)	128(100%)
45-+	79(55, 6%)	63(44, 4%)	142(100%)
Total	190(57, 8%)	139(42, 2%)	329(100%)

Les infections opportunistes ont été plus fréquentes chez les malades dont l'âge est égal ou supérieur à 25 ans que chez les autres : la différence n'est pas significative ( $\chi^2 = 0,94$  ; d.d.l. =1 ;  $p=0,33$ ).

**Tableau XVIII** : Répartition des patients en fonction de la profession et des infections opportunistes

Profession	INFECTIONS OPPORTUNISTES		TOTAL
	OUI	NON	
Ménagères	74(58,3%)	53(41,7%)	127(100%)
Commerçant(e)	27(69,2%)	12(30,8%)	39(100%)
Vendeuses	18(56,3%)	14(43,7%)	32(100%)
Coiffeur(e)	06(66,7%)	03(33,3%)	09(100%)
Cultivateur	06(46,2%)	07(53,8%)	13(100%)
Etudiant(e)	06(46,2%)	07(53,8%)	13(100%)
Enseignant(e)	06(75%)	02(25%°)	08(100%)
Chauffeur	05(83,3%)	01(16,7%)	06(100%)
Couturier(e)	02(33,3%)	04(66,7%)	06(100%)
Gardien	01(16,7%)	05(83,3%)	06(100%)
Autres	39	31	70(100%)
<b>TOTAL</b>	<b>190</b>	<b>139</b>	<b>329(100%)</b>

$X^2 : 18,874$     d.d.l.=1

$P : 1,0000$

La prévalence des infections opportunistes a été indépendante de la profession.

**Tableau XIX** : Répartition des patients en fonction du sexe et des infections opportunistes

SEXE	Infections opportunistes		TOTAL
	OUI	NON	
MASCULIN	61(58, 7%)	43(41, 3%)	104(100%)
FEMININ	129(57, 3%)	96(42, 7%)	225(100%)
TOTAL	190(57, 8%)	139(42, 2%)	329(100%)

**Tableau XX** : Répartition des patients en fonction des effets secondaires du schéma thérapeutique

Type de Schéma	Effets secondaires		Total
	Oui	Non	
2INTI+INNTI	28(8,5%)	301(91,5%)	329(100%)

**Tableau XXI** : Répartition des patients en fonction des causes d'inobservance thérapeutique

Causes d'inobservance	Effectif (fréquence)		Total
	OUI	NON	
<b>Lassitude</b>	<b>133</b> (40 ,43%)	<b>196</b> (59 ,57%)	<b>329</b> (100%)
<b>Oubli</b>	<b>89</b> (27 ,05%)	<b>240</b> (72,95%)	<b>329</b> (100%)
<b>Effets secondaires</b>	<b>14</b> (4,26%)	<b>315</b> (95,74%)	<b>329</b> (100%)
<b>Erreur de dose</b>	<b>7</b> (2,13%)	<b>322</b> (97,87%)	<b>329</b> (100%)

La lassitude et l'oubli ont été les principaux motifs d'inobservance.



# **V-COMMENTAIRES ET DISCUSSION**

## **5.1-Approches méthodologiques :**

Cette étude nous a permis d'évaluer l'échec thérapeutique de première ligne chez les patients adultes sous ARV suivis au CESAC de Bamako.

En effet comme dans la plupart des études rétro-prospectives la nôtre a connu des limites liées essentiellement à la mauvaise tenue de certains dossiers de suivis. Aussi pour certains patients, les bilans immunologiques et virologiques n'ont pas été effectués à cause du manque de moyens financiers de ces derniers à venir réaliser ces examens, ou au fait que les réactifs et consommables sont en rupture ou par panne des cytomètres de flux.

En dépit de ces insuffisances notre étude a porté sur les dossiers des patients suivis de janvier 2006 à octobre 2018. Au total 6119 patients infectés par le VIH1 dont 5347 sous 1<sup>ère</sup> ligne ont été suivis au CESAC parmi lesquels 329 répondent à nos critères d'inclusion.

## **5.2-Donnees sociodémographiques :**

### **5.2.1 Age :**

Les malades dont l'âge est égal ou supérieur à 45 ans ont été les plus nombreux dans notre étude avec un taux de 43,2% .Ces résultats sont similaires à ceux de Dembélé qui a rapporté 35,2% [29].

### **5.2.2 Sexe :**

Nous avons constaté une prédominance féminine avec 68% de la population d'étude .Ce résultat est identique à celui de Dogoni ,Dembélé et Diallo soit respectivement 68,4%,67,8%et 67% .[6, 29,30] .

### **5.2.3 Statut matrimonial :**

Les mariés ont été touchés avec 54,7% des cas. Cela peut être lié au risque de stigmatisation de la maladie qui fait que les mariés n'informent pas leur conjoint au sujet de leur traitement par crainte de rejet ou de divorce.

### **5.2.4 Profession :**

Il y a une prédominance des ménagères avec 38,6% des cas. Ballo , Dembélé ont tous rapporté des résultats dans le même sens [31,29].

Cela peut s'expliquer par la prédominance féminine chez les personnes vivant avec le VIH dans la population générale du Mali [32].

### **5.3. Schéma thérapeutique :**

Conformément aux recommandations de l'OMS pour les pays à ressources limitées le schéma thérapeutique de première ligne associe chez la majorité de nos patients deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) à un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI). L'association TDF/3TC+EFV est le schéma le plus utilisé suivie de l'association AZT/3TC+NVP. Ce schéma est le plus utilisé dans les pays en développement à cause de son faible coût et de son efficacité démontrée par des études réalisées dans d'autres pays [30].

### **5.4. Echec thérapeutique :**

#### **5.4.1. Fréquence de l'échec thérapeutique :**

Le taux d'échec de première ligne est de 6,15% dans notre étude sur un effectif de 5347 patients adultes sous le schéma de 1<sup>ère</sup> ligne. Ce taux est nettement inférieur à celui de BOUGOUDOGO qui a trouvé 19,3% sur un effectif de 150 patients sous traitement de première ligne.[33].

### **5.4.2. Types d'échecs :**

L'échec immuno-virologique est le type d'échec le plus responsable du passage à la 2<sup>ème</sup> ligne avec un taux de 50,46% des cas. Cela peut être dû au mauvais suivi biologique causé par les absences des patients lors des rendez-vous du renouvellement du traitement ARV.

### **5.4.3. Causes d'échec :**

Sur 329 patients, les observants constituent 26,1% des cas. La lassitude a été la cause la plus évoquée avec 40,43% dans notre étude. Ce taux est proche de celui de Bougoudogo [33] mais inférieur à celui trouvé par Kouéta et al. avec 60% [34]. Nos résultats sont bas par comparaison à celui de Ballo qui a rapporté un taux de 65,4% contre 34,6% non observants [31].

Cela peut s'expliquer par la difficulté d'accepter le statut, la dépression et les effets secondaires des ARV.

## **5.5. Facteurs associés à l'observance :**

**5.5.1. Respect du renouvellement** : Dans notre étude 73,3% des patients respectent le renouvellement de l'ordonnance. Ce résultat est différent de celui de **Sanogo** qui rapporte 68%. Cette différence peut s'expliquer par le fait que son étude a été menée chez des enfants alors que la nôtre est faite chez des adultes [35].

**5.5.2. Respect du nombre et des heures de prise de comprimés** : L'échec thérapeutique a été plus fréquent chez les patients qui n'ont pas respecté le nombre de comprimés (division ou prise d'ARV à des heures espacées) que chez ceux qui l'ont respecté. Ce résultat peut s'expliquer par une quantité insuffisante des ARV dans le sang pour freiner la réplication du virus, d'où une dose thérapeutique sous-optimale.

**5.5.3. Les effets secondaires** : Seulement 28 patients, soit 8,50% des cas, ont une intolérance aux ARV. Notre résultat s'explique par la variabilité interindividuelle du métabolisme hépatique.

**5.5.4. L'oubli** : Avec un taux de 27,05%, est une cause de l'échec du traitement. Il est la cause la plus évoquée avec 68% dans l'étude de BOUGOUDOGO [33].

**5.5.5. La lassitude** : Cent trente-trois de nos patients soit 40,43% des cas ont évoqué la notion de lassitude. Cela peut s'expliquer par la quantité de médicaments (ARV, prophylactique) à prendre quotidiennement et le fait que le traitement est à vie.

**5.5.6. Les causes injustifiées** : Le manque de frais de transports, la prise de médicaments traditionnels, le mauvais conditionnement des ARV par les patients ont été évoqués par certains de nos patients. Cela s'explique par la pauvreté de la plupart de nos patients.

Un patient sur les 329 en échec thérapeutique a déclaré qu'il n'y a pas la confidentialité dans la prise en charge.

## **5.6. Données biologiques :**

### **5.6.1. Taux des lymphocytes TCD4<sup>+</sup> :**

Avant l'échec c'est à dire le dernier bilan immunologique avant la confirmation du diagnostic de l'échec 13,68% des patients ont un taux de lymphocytes TCD4<sup>+</sup> inférieur à 100. Cela s'explique par le fait que la majorité des patients a un taux de CD4<sup>+</sup> supérieur à 100 et aussi une instauration rapide du système immunitaire sous traitement ARV.

Au moment de l'échec 51,06% des patients ont un taux de CD4<sup>+</sup> inférieur à 100. Cela s'explique par le dépistage tardif de l'échec et l'ignorance des signes de ce dernier par les patients.

Après l'échec c'est-à-dire le 1<sup>er</sup> bilan après ce dernier seulement 10,63 % des patients ont un taux de CD4<sup>+</sup> inférieur à 100 et 8,81 % des patients n'ont pas effectué le bilan.

Notre taux d'échec immunologique (5,45%) est inférieur à celui de Ballo (30,7%) [30]. Christophe Piketty cité par Sanogo rapporte 11% d'échec immunologique chez 555 patients à l'hôpital Georges Pompidou en France [36].

### **5.6.2. Charge virale :**

Nombreux sont les patients n'ayant pas eu la détermination de la charge virale avant la confirmation de l'échec. Lors de l'échec thérapeutique 213 (64,74%) patients ont une charge virale détectable.

Après l'échec seulement 31,31% des patients ont une charge virale détectable et 29,18% n'ont pas eu une détermination de la charge virale.

### **5.6.3. Les infections opportunistes :**

La candidose buccale et les dermatoses ont été les plus fréquentes au moment de l'échec. Les infections opportunistes semblent plus fréquentes dans la population féminine avec 57,3% des cas.

# **VI.CONCLUSION**

## CONCLUSION

Notre étude a cherché à établir la relation entre certains facteurs et l'échec thérapeutique. Elle nous a permis d'identifier certains facteurs liés à l'échec thérapeutique tel que l'oubli de prendre les médicaments, la lassitude.

La prédominance féminine est claire avec un sexe ratio de 0,46.

Les patients dont l'âge est égal ou supérieur à 45ans ont été majoritaires.

Le taux d'inobservance au moment de l'échec est fréquent.

Les principales combinaisons thérapeutiques antirétrovirales à l'initiation sont les associations TDF/3TC/EFV et AZT/3TC/NVP.

L'échec thérapeutique est rare. C'est l'échec immunologique qui est quasi constant.

L'échec virologique est observé chez un patient sur deux.

Avec la gratuité des traitements ARV et le suivi biologique (la numérotation des lymphocytes TCD4<sup>+</sup> et la détermination de la charge virale) chez ces patients, des études ultérieures seront intéressantes pour un nombre élevé de patients pour améliorer la prise en charge des PVVIH au MALI.

Durant notre étude nous n'avons pas eu accès au test de génotypage du VIH. Au vu des enjeux économiques auxquels est soumise la thérapie antirétrovirale dans notre contexte, une étude sur le génotypage des résistances est nécessaire afin de proposer des protocoles thérapeutiques adaptés surtout dans nos pays à ressources limitées.

L'observance est la clé du succès du traitement antirétroviral. Sans cela aucune molécule plus puissante ni aucun suivi virologique n'empêcheront la survenue de l'échec.



# **VII.RECOMMENDATIONS**

## RECOMMANDATIONS

Au terme de notre étude, nous formulons les recommandations suivantes :

### ❖ **Aux autorités politiques sanitaires :**

- Sensibiliser la population pour le changement de comportement à l'égard des mesures de prévention et des PVVIH.
- Assurer l'approvisionnement continu et régulier des ARV et des réactifs nécessaires pour éviter les ruptures de stock.
- Assurer la formation et le recyclage des médecins prescripteurs et pharmaciens dispensateurs dans le domaine de la prise en charge globale des personnes vivant avec le VIH/SIDA.
- Assurer la pérennisation de la gratuité du bilan biologique des PVVIH dans toutes les structures publiques, privées et associatives.
- Prendre en compte du mode de vie des patients et l'accompagnement psychosocial en cas de besoin.

### **Au pharmacien :**

Pratiquer le contrôle et le renforcement de l'observance.

### ❖ **Aux personnels soignants :**

- Evaluer constamment l'observance ;
- Etablir une relation de confiance avec le patient pour lui permettre d'aborder sans tabous les éventuelles difficultés liées à la prise des antirétroviraux ;
- Renforcer l'information et la sensibilisation des patients ;
- Appliquer strictement des recommandations nationales sur la prise en charge du VIH/SIDA.

### **Aux patients :**

- Respecter le calendrier des bilans biologiques ;
- Respecter les délais du renouvellement ;

- Respecter la prescription médicale ;
- Etre rigoureux dans l'observance.

**A la population :**

- Utiliser les moyens de prévention contre le VIH et les infections sexuellement transmissibles en particulier le préservatif ;
- Adhérer au dépistage volontaire et anonyme ;
- Eviter la stigmatisation.

# VIII. REFERENCES

## REFERENCES

1. Coulibaly F. Etude descriptive de la distribution et de la dispensation des antirétroviraux au Mali [thèse]. Bamako : Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako, 2005.
2. ONU/SIDA. Fiche d'information dernier statistique sur l'épidémie de SIDA [internet].2018 [cite 16 mars 2019] disponible sur : [www.unaid.org/fiche d'information de l'épidémie du SIDA](http://www.unaid.org/fiche_d'information_de_l'epidemie_du_sida).
3. CPS/MS quatrième enquête démographique et de sante au Mali. Bamako(Mali) ,2006.
4. El-Sarl WM, Lundgren J,Neaton JD et al. CD4 Count-guided interruption of antiretroviral treatment. Strategies for management of antiretroviral therapy [study group]. N Engl J Med. 2006; 355:96.
5. Delfraissy J.F. Prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH. Recommandations du groupe d'experts mise à jour du rapport. 1999.
6. Dogoni O. Les changements thérapeutiques pour les patients suivis sous antirétroviraux (ARV) au CESAC de Bamako, [thèse]. Bamako : Université des Sciences, des Techniques, et des Technologies de Bamako, 2007.
7. ONU/SIDA. Politique et protocoles de prise en charge antirétrovirale du VIH et du SIDA. nov2013.
8. Anonyme. Infection par le VIH. Eléments pour la prise en charge des patients.1999 ; 19(201) :882.
9. Hirsch M, Conway B, L'Aquila R. Antiretroviral drug resistance testing in HIV infection of adults: implications for clinical management. JAMA; 1998; (279)91.
10. Généralités sur l'infection à VIH/SIDA .Nov. 2017[cite 5 juin 2018], Disponible sur : [www.memoireonline.com](http://www.memoireonline.com)
11. Ba I. La trithérapie antirétrovirale au cours de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de l'adulte [thèse]. Bamako : Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako, 2005.

12. Guittard FA. Essentiel médicale de poche deuxième édition. In : P (475).
13. Barré Sinoussi F. Virologie fondamentale de l'infection VIH. Paris : Doin, 2001.
14. Rozenbaum W. Guide SIDA. Impact médecin. Edition 1997. Paris : 1997.
15. Guindo I. Evaluation de la co-infection VIH/VHB chez les femmes en surveillance prénatale en 2006 au Mali [thèse]. Bamako : Université des Sciences, des Techniques, et des Technologies de Bamako, 2007.
16. Classification du VIH/SIDA [internet].2018 [cite 5 avril 2018]. Disponible sur : [Microbes-edu.org/étudiant](http://Microbes-edu.org/étudiant).
17. Decoster A, Lemahieu JC. Cours de bactériologie-virologie-immunologie [internet]. Faculté de médecine de Lille, 2008[cite 11 janv. 2018]. Disponible sur : <http://anne.decoستر.free.fr>.
18. Mammette A. Virologie médicale ,14<sup>ième</sup> édition. Lyon : Presses universitaires de Lyon, 2002.
19. Thiam P. Les changements de schémas thérapeutiques au cours du traitement antirétroviral de l'infection par le VIH [thèse]. Bamako : Université des Sciences, des Techniques, et des Technologies de Bamako, 2006.
20. Klatzmann D, Barré Sinoussi F, Nugeyre M T. Selective tropism of lymphadenopathy associated virus for helper-inducer T lymphocytes. Science.1984 ;( 225):59-63.
21. Katlama C, Pialoux G, Girard. Traitements antirétroviraux. Paris : Doin ; 2004.
22. Catia C.Guide pratique /vgtv [internet].2018 [cite 20 mars 2019]. Disponible sur : [www.catie.ce/fr](http://www.catie.ce/fr)
23. Wikipédia. Virus\_ de \_l'immunodéficience\_ humain. In [cite 17 oct. 2008]. Disponible sur : <http://fr.wikipedia.org>.
24. Gore B. Suivi de la dispensation des ARV au service des maladies infectieuses et tropicales du CHU-Treichville [thèse]. Abidjan : Université 2001.
25. Delfrais J. Prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH. Paris : Ministère de l'Emploi et de la Solidarité, secrétariat d'état à la sante, 1999.

26. Delfraisy J. Pharmacie clinique et thérapeutique. Paris : Masson, 2000.
27. Paterson D, Rossi L, Baquero F. Antimicrobial Drug Resistance: clinical and epidemiological aspects. *Med Ann Intern.* Jul 2002; 8(132):621-30.
28. Document de la politique et protocoles de prise en charge antirétrovirale du VIH/SIDA au Mali [internet].2005. Disponible sur : [www.who.int](http://www.who.int).
29. Dembele E. Identification des facteurs associés à l'échec thérapeutique des ARV chez les patients vivant avec le VIH suivis à l'hôpital Fousseyni Dao de Kayes [thèse]. Bamako : Université des Sciences, des Techniques, et des Technologies de Bamako, 2018.
30. Diallo A. Etude de l'échec thérapeutique des antirétroviraux chez les patients suivis à Mopti de janvier 2009 a décembre 2009[thèse]. Bamako : Université des Sciences, des Techniques, et des Technologies de Bamako, 2010.
31. Ballo M. Etude de l'échec du traitement de première ligne à l'hôpital de Sikasso et au centre de référence de Kenedougou [thèse]. Bamako : Université des Sciences, des Techniques, et des Technologies de Bamako, 2013.
32. The DHS Program. Prévalence du VIH dans EDSM-V du Mali, 2012-2013.
33. Bougoudogo N. Etude des facteurs liés à l'échec thérapeutique chez les personnes vivantes avec le VIH a l'USAC de la commune Ide Bamako [thèse]. Bamako : Université des Sciences, des Techniques, et des Technologies de Bamako, 2014.
34. Kouete F, Zoungara A, Sacko A, Traore K. Echec du traitement antirétroviral de la première ligne chez les enfants infectés par le VIH à Ouagadougou (Burkina Faso). *Med Trop.* 2010 ; (70) : 517-523.
35. Sanogo A. Evaluation de l'observance au traitement ARV chez les adolescents de 11-20 ans suivis au CESAC [thèse]. Bamako : Université des Sciences des Techniques, et des Technologies de Bamako, 2017.
36. Christophe K. Réponse immunologiques et virologique discordantes chez les patients infectés par le VIH sous traitement antirétroviral comportant un inhibiteur de protéase [thèse]. Paris : Université Paris VII, 2003.

37. Affairs US department of veterans. Karnofsky performance scale HIV/aids [internet]. Disponible sur: [www.hiv.va.gov/providestool](http://www.hiv.va.gov/providestool), 2017.



# IX. ANNEXES

## FICHE SIGNALÉTIQUE

**Nom :** DAKOUO

**Prénom :** Sogoba Jacqueline

**Année :** 2018-2019

**Titre :** échec thérapeutique de première ligne chez les patients adultes VIH-1 suivis sous ARV au CESAC de Bamako.

**Lieu de dépôt :** Bibliothèque de la FMOS

**Secteur d'intérêt :** Maladies Infectieuses, Santé Publique, Immunologie-virologie.

### Résumé

**Introduction :** Les échecs thérapeutiques constituent un problème sérieux dans la prise en charge des PVVIH. Nous avons mené une étude sur les échecs de traitement antirétroviral de la première ligne entre le 01 Janvier au 31 Décembre 2017, au CESAC de Bamako. Le But était de déterminer les facteurs associés aux échecs thérapeutiques de 1<sup>ère</sup> ligne des patients adulte vih1 au CESAC de Bamako.

**Méthodes :** L'enquête a été rétrospective. L'enquête a consisté au renouvellement de l'ordonnance, à la consultation des dossiers des malades et à l'interview des patients à chaque visite.

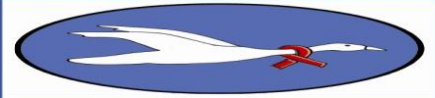
**Résultats :** L'échec thérapeutique a été observé chez 329 (6,15%) patients sur 5347 sous schémas de 1<sup>ère</sup> ligne. Les patients dont l'âge est égal ou supérieur à 45 ans ont été majoritaires avec 43,2% des cas. Il y a eu une prédominance féminine avec 34% des cas.

Le taux des lymphocytes T CD4<sup>+</sup> a été plus faible à l'échec thérapeutique qu'à l'initiation (94,8% vs 75,4% ;  $p < 10^{-6}$ ).

La quasi-totalité des patients a eu un indice de Karnofsky égal ou supérieur à 90 à l'initiation qu'à l'échec thérapeutique (93,9% vs 80% ;  $p < 10^{-6}$ ). La charge virale a été plus détectable à l'échec thérapeutique qu'après le traitement de l'échec (64,74% vs 31,31% ;  $p < 10^{-6}$ ).

**Conclusion :** L'échec immuno-virologique a été le type d'échec le plus fréquent.

**Mots-clés :** Echec thérapeutique- antirétroviraux-CESAC-Bamako-Mali.



N'TOMIKOROBOUGOU FACE INFSS immeuble Tapa N'DIAYE

Tél : 20 23 72 59 FAX : 20 22 49 13 BP : E2561

Email : arcadsida@arcadsida.org

**CESAC-Bamako**

Centre de Soins, d'Animation et de Conseil pour les personnes vivant avec le VIH/SIDA

Tél/Fax : 20 23 64 77 Bamako – Mali

[cesac@arcadsida.org](mailto:cesac@arcadsida.org)

**FICHE D'ENQUETE :**

N°.....

**I- IDENTIFICATION :**

I-1-Age: / ...../

I-2-Sexe: / ...../

I-3-Profession: / ...../

I-4- Ethnie : / ...../

I-5 - Situation matrimoniale:/ ...../

a-Marié(e) monogame : / ...../

b-Marié(e) polygame : / ...../

c-Célibataire : / ...../

d-Veuf (Ve) : / ...../

e-Divorcé(e) : / ...../

f-Autres : / ...../

I- 7- Type de VIH :...../

**II- SCHEMA THERAPEUTIQUE:**

1=2AN + 1IN, 2=2AN + IIP boosté: / ...../

**III- RESULTATS CLINIQUES :**

1- Karnofsky : MO :/...../

M6 :/ ...../ M12 :/ ...../

2- .....Infections Opportunistes : Présente/  
...../Absente/...../

• Si présente à préciser :

MO :/ ...../

M6 :/ ...../ M12 :/ ...../

#### IV- RESULTATS IMMUNOLOGIQUES :

Taux de TCD4 : normal est supérieur à 350 cellules/pl

TCD4 : M0 :/ ...../

M6 :/...../ M12 :/...../

#### V- RESULTATS VIROLOGIQUES :

Charge virale (CV) : normale (indétectable)

Charge virale :

M6 :/...../ M12 :/...../

#### VI- FACTEURS DE L'ECHEC THERAPEUTIQUE :

1- Observance du traitement : (1- bonne 2- mauvaise)

M6/... ./M12/ / si mauvaises les raisons :

a- L'oubli de prise de médicaments : M6/. ./M12/ ...../

b -Erreur de dose : M6/. ./M12/ ...../

c-Effet secondaire : M6/.../M12/ ..../

d-Prise de médicament par excès : M6/. ./M12/..... /

e-Partage de médicaments : M6/. ./M12/ ...../

f-Prise de médicament injustifiée : M6/. ./M12/ ...../

2- .....Into

lérance aux ARV : (1-bonne 2-mauvaise) :M6/... /M12/ .... /

#### VII- TYPE D'ECHEC :

1- ..... Echec

virologique (EV) : (1-présent 2-absent) : / ...../

2- ..... Echec

immunologique (EI) : (1-présent 2-absent) : / ..../

3- ..... Echec

clinique (EC) : (1-présent 2-absent) : / ...../

4- ..... E.V+E.I+E.C : (1-

présent 2-absent) :/...../

- 5- ..... E.V+E.I : (1-  
présent 2-absent) : /...../
- 6- ..... E.V+E.C : (1-présent  
2-absent) : /...../
- 7- ..... E.I+E.C : (1-présent  
2-absent) : /...../

### **Indice de KARNOFSKY (Au cours de l'infection par le VIH) : [37]**

Facilement appréciable et reproductible car reposant sur des critères simples, il rend compte de l'état général du patient et de son degré de dépendance. Il est exprimé en % et va de 100% pour un sujet valide et autonome, à 10% pour un moribond.

<b>100%</b>	Activité normale : pas de symptôme ou de signe évident de maladie
<b>90%</b>	Mène une activité normale, malgré signes mineurs de la maladie
<b>80%</b>	Mène une activité normale avec efforts avec signes et symptômes mineurs
<b>70%</b>	Peut s'occuper de soi, incapable de mener une activité normale ou de travail normal
<b>60%</b>	Besoin d'assistance occasionnelle, mais capable d'entreprendre des activités de base
<b>50%</b>	Besoin d'assistance considérable et de soins médicaux fréquents
<b>40%</b>	Incapacité, nécessite une assistance et de soins médicaux spéciaux
<b>30%</b>	Incapacité sévère, hospitalisation sans menace vitale requise
<b>20%</b>	Très malade, hospitalisation nécessaire pour soutien actif, perte totale d'autonomie
<b>10%</b>	Moribond, progressant rapidement vers la mort

## **SERMENT D'HIPPOCRATE**

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'être Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

**Je** donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

**Admise** à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

**Je** ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

**Je** garderai le respect absolu de la vie humaine dès sa conception.

**Même** sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

**Respectueuse** et reconnaissante envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçu de leurs pères.

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

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

**Je le jure.**