

MINISTÈRE DE L'ÉDUCATION NATIONALE

REPUBLIQUE DU MALI
Un Peuple-Un But-Une Foi



UNIVERSITE DE BAMAKO

Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie



Année Universitaire 2005-2006

Thèse N° /__ / P



EVALUATION DE L'OBSERVANCE DU
TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL AU CENTRE
HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DU POINT.G

THESE

Présentée et soutenue publiquement le _____ 2006
Devant la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie
De l'Université de Bamako

Par *Mr Alassane DIAMOUTÉNÉ*
Pour obtenir le grade de
Docteur en Pharmacie (Diplôme d'Etat)

Jury:

Président :	Pr Col. Elimane MARIKO
Membres :	Pr Ibrahima MAIGA Dr Benoît Y KOUMARE
Directeur de thèse :	Dr Soukalo DAO

FACULTE DE MEDECINE, DE PHARMACIE ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE ANNEE UNIVERSITAIRE 2005 – 2006

ADMINISTRATION

Doyen : **ANATOLE TOUNKARA** – PROFESSEUR

1er ASSESSEUR : **DRISSA DIALLO** – MAITRE DE CONFERENCES AGREGÉ

2ème ASSESSEUR : **SEKOU SIDIBE** - MAITRE DE CONFERENCES

SECRETARE PRINCIPAL : **YENIMEGUE ALBERT DEMBELE** – PROFESSEUR

AGENT COMPTABLE : **MADAME COULIBALY FATOUMATA TALL** –
CONTROLEUR DES FINANCES

LES PROFESSEURS HONORAIRES

Mr Alou BA	Ophthalmologie
Mr Bocar Sall	Orthopédie Traumatologie –
Secourisme	
Mr Souleymane SANGARE	Pneumo – phtisiologie
Mr Yaya FOFANA	Hématologie
Mr Mamadou L TRAORE	Chirurgie Générale
Mr Balla COULIBALY	Pédiatrie
Mr Mamadou DEMBELE	Chirurgie Générale
Mr Mamadou KOUMARE	Pharmacognosie
Mr Ali Nouhoum DIALLO	Médecine interne
Mr Aly GUINDO	Gastro – Entérologie

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT PAR D.E.R. & PAR GRADE

D.E.R. CHIRURGIE ET SPECIALISTES CHIRURGICALES

1. PROFESSEURS

Mr Abdel Karim KOUMARE	Chirurgie Générale
Mr Sambou SOUMARE	Chirurgie Générale
Mr Abdou Alassane TOURE	Orthopédie – Traumatologie,
Chef de D.E.R.	
Mr Kalilou OUATTARA	Urologie
Mr Amadou DOLO	Gynéco Obstétrique
Mr Alhousseini Ag MOHAMED	O.R.L.
Mme SY Assitan SOW	Gynéco – Obstétrique
Mr Salif D IAKITE	Gynéco – Obstétrique
Mr Abdoulaye DIALLO	Anesthésie – Réanimation

2. MAÎTRES DE CONFÉRENCES AGREGÉS

Mr Abdoulaye DIALLO	Ophthalmologie
Mr Djibril SANGARE	Chirurgie Générale
Mr Abdel Kader TRAORE dit DIOP	Chirurgie Générale
Mr Gangaly DIALLO	Chirurgie Viscérale
Mr Mamadou TRAORE	Gynéco – Obstétrique

3. MAÎTRES DE CONFÉRENCES

Mr Filifing SISSOKO	Chirurgie Générale
Mr Sékou SIDIBE	Orthopédie Traumatologie
Mr Abdoulaye DIALLO	Anesthésie – Réanimation
Mr Tiéman COULIBALY	Orthopédie Traumatologie
Mme TRAORE J. THOMAS	Ophthalmologie
Mr Mamadou L DIOMBANA	Stomatologie

4. MAÎTRES ASSISTANTS

Mme DIALLO Fatimata S DIABATE	Gynéco – Obstétrique
Mr Sadio YENA	Chirurgie Générale et
Thoracique	
Mr Issa DIARRA	Gynéco – Obstétrique
Mr Youssouf COULIBALY	Anesthésie – Réanimation
Mr Samba Karim TIMBO	ORL
Mme TOGOLA Fanta KONIPO	ORL
Mr Zimogo Zié SANOGO	Chirurgie Générale

5. ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

Mme Diéneba DOUMBIA	Anesthésie/ Réanimation
Mr Nouhoum ONGOIBA	Anatomie & Chirurgie Générale
Mr Zanafon OUATTARA	Urologie
Mr Adama SANGARE	Orthopédie – Traumatologie
Mr Sanoussi BAMANI	Ophthalmologie
Mr Doulaye SACKO	Ophthalmologie
Mr Ibrahim ALWATA	Orthopédie – Traumatologie
Mr Lamine TRAORE	Ophthalmologie
Mr Mady MAKALOU	Orthopédie – Traumatologie
Mr Aly TEMBELY	Urologie
Mr Niani MOUNKORO	Gynécologie – Obstétrique
Mr Tiemoko D COULIBALY	Odontologie
Mr Souleymane TOGORA	Odontologie
Mr Mohamed KEÏTA	ORL
Mr Bouraima MAIGA	Gynéco-Obstétrique

D.E.R DE SCIENCES FONDAMENTALES

1. PROFESSEURS

Mr Daouda DIALLO	Chimie Générale & Minérale
Mr Siné BAYO	Anatomie–Pathologie –
Histoembryologie	
Mr Amadou DIALLO	Biologie
Mr Moussa HARAMA	Chimie Organique
Mr Ogobara DOUMBO	Parasitologie – Mycologie
Mr Yénimégué Albert DEMBELE	Chimie Organique
Mr Anatole TOUNKARA	Immunologie Chef de D.E.R
Mr Bakary M CISSE	Biochimie
Mr Abdourahamane S MAIGA	Parasitologie
Mr Adama DIARRA	Physiologie
Mr Massa SANOGO	Chimie Analytique

2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Amadou TOURE	Histoembryologie
Mr Flabou BOUGOUDOU	Bactériologie – Virologie
Mr Magana DOLO	Parasitologie

3. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Mamadou KONE	Physiologie
Mr Mahamadou CISSE	Biologie
Mr Sékou F M TRAORE	Entomologie médicale
Mr Abdoulaye DABO	Malacologie, Biologie Animale
Mr Ibrahim I. MAIGA	Bactériologie – Virologie

4. MAITRES ASSISTANTS

Mr Abdourahamane TOUNKARA	Biochimie
Mr Moussa Issa DIARRA	Biophysique
Mr Kaourou DOUCOURE	Biologie
Mr Bouréma KOURIBA	Immunologie
Mr Souleymane DIALLO	Bactériologie – Virologie
Mr Cheik Bougadari TRAORE	Anatomie – Pathologie
Mr Lassana DOUMBIA	Chimie Organique
Mr Mounirou BABY	Hématologie
Mr Mahamadou A. THERA	Parasitologie

5. ASSISTANTS

Mr Mangara M BAGAYOGO	Entomologie	Moléculaire
Médicale		

Mr Guimogo DOLO Médicale	Entomologie	Moléculaire
Mr Abdoulaye TOURE Médicale	Entomologie	Moléculaire
Mr Djibril SANGARE Médicale	Entomologie	Moléculaire
Mr Mouctar DIALLO	Biologie Parasitologie	
Mr Boubacar TRAORE	Immunologie	
Mr Bokary Y SACKO	Biochimie	

D.E.R. DE MEDECINE ET SPECIALITES MEDICALES

1. PROFESSEURS

Mr Abdoulaye Ag RHALY	Médecine Interne
Mr Mamadou K TOURE	Cardiologie
Mr Mahamane MAIGA	Néphrologie
Mr Baba KOUMARE	Psychiatrie, Chef de D.E.R
Mr Moussa TRAORE	Neurologie
Mr Issa TRAORE	Radiologie
Mr Mamadou M KEITA	Pédiatrie
Mr Hamar A TRAORE	Médecine Interne
Mr Dapa Aly DIALLO	Hématologie
Mr Moussa Y MAIGA	Gastro – entérologie –
Hépatologie	
Mr Somita KEITA	Dermato – Leprologie

2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Toumani SIDIBE	Pédiatrie
Mr Bah KEITA	Pneumo – Phtisiologie
Mr Boubacar DIALLO	Cardiologie
Mr Abdel Kader TRAORE	Médecine Interne
Mr Siaka SIDIBE	Radiologie
Mr Mamadou DEMBELE	Médecine Interne

3. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Mamady KANE	Radiologie
Mr Saharé FONGORO	Néphrologie
Mr Bakoroba COULIBALY	Psychiatrie
Mr Bou DIAKITE	Psychiatrie
Mr Bougouzié SANOGO	Gastro – entérologie

4. MAITRES ASSISTANTS

Mme Tatiana KEITA	Pédiatrie
-------------------	-----------

Mme TRAORE Mariam SYLLA	Pédiatrie
Mr Adama D KEITA	Radiologie
Mme SIDIBE Assa TRAORE	Endocrinologie
Mme Habibatou DIAWARA	Dermatologie
Mr Daouda K. MINTA	Maladies Infectieuses

5. ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

Mr Kassoum SANOGO	Cardiologie
Mr Seydou DIAKITE	Cardiologie
Mr Mahamadou B CISSE	Pédiatrie
Mr Arouna TOGORA	Psychiatrie
Mme DIARRA Assétou SOUCKO	Médecine Interne
Mr Boubacar TOGO	Pédiatrie
Mr Mahamadou TOURE	Radiologie
Mr Idrissa A CISSE	Dermatologie
Mr Mamadou B DIARRA	Cardiologie
Mr Anselme KONATE	Hépatogastro-entérologie
Mr Moussa T DIARRA	Hépatogastro-entérologie
Mr Souleymane DIALLO	Pneumologie
Mr Souleymane COULIBALY	Psychologie
Mr Sounkalo DAO	Maladies Infectieuses
Mr Cheick Oumar GUINTO	Neurologie

D.E.R DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

1. PROFESSEURS

Mr Boubacar Sidiki CISSE	Toxicologie
Mr Gaoussou KANOUTE	Chimie analytique, Chef de
D.E.R.	

2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Ousmane DOUMBIA	Pharmacie Chimique
Mr Drissa DIALLO	Matières Médicales

3. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Boukassoum HAIDARA	Législation
Mr Elimane MARIKO	Pharmacologie
Mr Alou KEITA	Galénique

4. MAITRES ASSISTANTS

Mr Benoît KOUMARE	Chimie Analytique
Mr Ababacar I MAIGA	Toxicologie
Mr Yaya KANE	Galénique
Mme Rokia SANOGO	Pharmacognosie

5. ASSISTANTS

Mr Saïbou MAIGA	Législation
Mr Ousmane KOITA	Parasitologie Moléculaire

D.E.R DE SANTE PUBLIQUE

1. PROFESSEURS

Mr Sidi Yaya SIMAGA	Santé Publique, Chef de
D.E.R.	
Mr Sanoussi KONATE	Santé Publique

2. MAÎTRE DE CONFERENCES AGREGÉ

Mr Moussa A MAIGA	Santé Publique
-------------------	----------------

3. MAÎTRES ASSISTANTS

Mr Bocar G TOURE	Santé Publique
Mr Adama DIAWARA	Santé Publique
Mr Hamadoun SANGHO	Santé Publique
Mr Massambou SACKO	Santé Publique
Mr Alassane A DICKO	Santé Publique

4. ASSISTANTS

Mr Samba DIOP	Anthropologie Médicale
Mr Seydou DOUMBIA	Epidémiologie
Mr Oumar THIERO	Biostatistique

CHARGES DE COURS & ENSEIGNANTS VACATAIRES

Mr N'Golo DIARRA	Botanique
Mr Bouba DIARRA	Bactériologie
Mr Salikou SANOGO	Physique
Mr Boubacar KANTE	Galénique
Mr Souleymane GUINDO	Gestion
Mme DEMBELE Sira DIARRA	Mathématiques
Mr Modibo DIARRA	Nutrition
Mme MAIGA Fatoumata SOKONA	Hygiène du Milieu
Mr Mahamadou TRAORE	Génétique
Mr Yaya COULIBALY	Législation
Mr Lassine SIDIBE	Chimie Organique

ENSEIGNANTS EN MISSION

Pr. Doudou BA
Pr. Babacar FAYE
Pr. Eric PICHARD
Pr. Mounirou CISS
Pr. Amadou Papa DIOP

Bromatologie
Pharmacodynamie
Pathologie Infectieuse
Hydrologie
Biochimie

DEDICACES :

Je dédie ce travail :

- A **L'ETERNEL** mon **DIEU** pour le soutien de tous les jours. Que ton Nom soit magnifié dans les cieux et sur la terre ! Ton amour est si grand que tu as sacrifié ton fils unique afin que quiconque croit en lui ne périsse point, mais qu'il ait la vie éternelle.

- A mon père Feu **KADIANA DIAMOUTENE** (in mémorium), et ma mère **NIOGO** dite **ROKIA COULIBALY**, pour m'avoir enseigner la discipline, le respect de l'autre, qui m'ont permis de rester fidèle à mes origines et à ma culture. Aujourd'hui Papa, tu n'es peut-être pas là physiquement mais tu demeures toujours dans nos cœurs. Merci Maman pour tous les sacrifices consentis pour notre éducation et notre épanouissement, pour votre assistance continuelle, et l'affection dont nous n'avons jamais manqué. C'est les larmes aux yeux, que je vous dédie cette thèse qui est aussi le vôtre. Les mots ne suffisent pas pour vous dire merci d'avoir été là mais seront assez beaux pour vous dire que je vous aime. Que le Tout Puissant nous accorde d'être ensemble pendant longtemps afin de jouir des fruits de ce travail !

- A **mes oncles et tentes** : Konomba Diamouténé (in mémorium), Yama Diamouténé (in mémorium), Ditio Diamouténé, Bémè Diamouténé, Vous restez et demeurerez pour nous un exemple de famille bien consolidée et bien organisée, de droiture, de la rigueur, de la responsabilité, et d'amour des autres. Nous ne pourrions jamais oublier tout votre exemple d'union sincère que tant d'autres dans la société se servent aussi dans les moments précieux que dans les moments difficiles. Je vous dédie ce travail en guise de reconnaissance.

- Spécialement à mon Grand frère **Yacouba Diamouténé** et sa famille. Merci d'avoir été mon tuteur depuis mon enfance jusqu'ici, de veiller sur moi continuellement comme un ange gardien. En plus du rôle de Grand frère, tu a joué le rôle de Père dans ma vie. Puisses Dieu te prêter une santé de fer et longue vie, pour qu'ensemble nous profitons du fruit de ce travail qui est aussi le tien.

- A tous ceux qui souffrent de VIH/SIDA au Mali : Puisses ce travail contribue aux voies et moyens vers l'apaisement de vos maux ! Il y a des vérités qui sont difficiles à supporter, mais sachez que tant qu'il y a la vie, l'espoir est permis.

REMERCIEMENTS :

- **A mes frères et sœurs :**
- Col. Yayou Diamouténé, Zanon Diamouténé, Dr Kassoum Diamouténé au Canada, Kalifa Diamouténé, Drissa Diamouténé Sidiki Diamouténé, Klékayéré Sanogo Moumine, Sayou, Adama, Salif, Diakalia, Issa, Sanata Diamouténé, Awa Diamouténé, Fanta Diamouténé, saran Diamouténé, Mariam Diamouténé, Nachata Diamouténé, ma petite sœur Adiara Diamouténé. Merci pour votre soutien de tous les jours.
- **A mes belles sœurs :** Mme Diamouténé Ami koné, Mme Sanogo Ruth Diarra, Mme Diamouténé Symba Sanogo, Feu Mme Diamouténé Tjidogo dite Oumou Bengaly(in mémorium), Mme Diamouténé Mariam Dembelé, vos bons plats, vos petits soins m'ont marqué. Merci pour tout. Recevez le fruit de votre tendresse.
- **Aux amis de Farakala :** Brehima Traoré, Benaja Keita, Abdoulaye Sanogo, Elise Bagayoko, Timothée Keita, Sidiki Koné, Amadou N'gouro Sanogo. Ousmane Sanogo, Lassine Sanogo, Moumine Sanogo.
- A Mr Noumoutié Sanogo et à sa famille à Sikasso.
- **A Tous les ressortissants de Farakala** à Bamako, Samba Bengaly et sa famille à Bamako, Ladji Sanogo (in mémorium) et famille, Macoura Sanogo pour avoir participer à ma formation.
- **A la communauté de l'Union des Eglises Protestantes Evangéliques du Mali (UEPEM)**, Au Pasteur Mathias Hamalega et famille en Allemagne, Pasteur Enoc Sagara, Pasteur Sidi Sadio, Pasteur Dondo Iorlamen et Charity, Emmanuel Sogoba, Michel Dougnon, la chorale et tous les membres de l'église de Missabougou, la communauté chrétienne de Farakala/Sikasso, La Mission AMI. Merci pour vos prières. Que L'Eternel vous bénisse.
- **A mes frères et sœurs du CFOS-Campus pour Christ et du GBEE :** Mr Emmanuel Keita, Mr Malessembo Ido Conférence, Emmanuel Dembelé,

Samuel Dembélé, Danaya Koné, Moussa Saye, Dani Moyo, Isabelle, Tatiana. Notre communion en Christ a été d'un grand apport dans ma formation spirituelle.

- **A Tous mes amis (es)** : Ali Traoré (in mémorium), Jonas Kamaté, Josué Coulibaly, Israel Sogoba, Mariam Diakité, Souleymane Sanogo, Alice R. Kiba, l'ADERS, les camarades de chambre de la C10 (1999-2000) de la E1 12 (2000-2004) pour toutes les belles années partagées ensemble, Famory Camara, Adama Marie Traoré, Fatimata Maré, Hawa Diakité. Que Dieu consolide davantage nos liens !
- **A tous mes maîtres**, depuis, le primaire, le secondaire, la faculté. Mr Kartier Dembélé, Mr Paulicarpe Traoré, Zoumana Goita, Mme Diallo Marie Bittar, Mr Tènèmousa Sidibé. Voici votre œuvre commune, gratitude infinie.
- C'est l'occasion pour moi de rendre hommage à mes maîtres du service de maladies infectieuses et tropicales, de la pharmacie hospitalière, du laboratoire du CHU du Point-G :

Dr Soungalo Dao

Dr Idrissa Coulibaly

Dr Benoit Y. Koumaré

Dr Loseni Bengaly

Dr Seydou M. Coulibaly

Dr Diakité Aissata Semega

Dr Souleymane Ag,

Pour votre grande disponibilité, pour m'avoir donné sans compter. Voici le fruit de vos efforts.

A Nos aînés internes et docteurs : Youssouf Konaté,

Jean Paul Dembélé.

- **A tout le personnel du service de la Pharmacie hospitalière du CHU du Point G**, vous avez rendu facile notre tâche d'interne en accomplissant consciencieusement la votre.
- **A mes condisciples** : Koniko Augustin Kamaté, Aminata Tieba Traoré, Laurine Lavergne, Toutou Sissoko, Modibo Fomba, Josué Koné, Flaviane. Votre présence à la dernière phase de notre formation à la FMPOS, nos échanges et votre camaraderie, font de vous des coauteurs de ce travail. Merci pour votre aide et votre sympathie.

- **A tout nos cadets** : Souleymane Coulibaly, Bruno Dakouo Alida K. Dakouo, Abdoulaye R. Traoré, Kassoumou F. Diarra, Mohamed Naco El Bechir, nous croyons que vous ferez mieux que nous.
- **A tout le personnel du laboratoire de l'hôpital** : Pr Ibrahima Maiga, Dr Goita Mariama Sidibé, pour votre collaboration.
- Au Dr Soungalo Diarra et tout le Personnel de l'**Officine « KOFAN »** Merci beaucoup. Ce travail est le vôtre.
- Au Dr Chomperé Koné et tout le personnel de l'INRSP, section biochimie de Bamako-coura.
- A tout ceux qui de près ou de loin m'ont aidé dans ce travail de façon désintéressée. Sincère gratitude.
- Aux membres de l'association « Yeelen » du Piont-G pour votre disponibilité et collaboration.
- A tous ceux avec qui j'ai partagé ma vie d'interne : Dr Seydou Coulibaly, et le Dr Loseni Bengaly : auprès de chacun de vous j'aurai énormément appris. Puissiez vous en retour recevoir milles fois plus : merci pour votre soutien.
- Dr Diakaridia Bamba, Dr Siaka Sanogo
- A tous ceux qui me connaissent, qui me sont chers, et que je n'ai pas pu nommer ici car vous êtes si nombreux, de même à tous ceux qui de près ou de loin ont participé à la réalisation de ce travail, avec qui j'ai partagé des moments de joie et de peine, MERCI à tous du fond du cœur.

HOMMAGE AUX MEMBRES DU JURY

A notre maître et président du jury

Professeur Elimane MARIKO

Maître de conférence en Pharmacologie à la FMOPS

Chargé de cours de Pharmacologie à la FMOPS

Chef de DER des sciences pharmaceutiques

**Chargé de mission au Ministère des forces armées et des
anciens combattants**

Colonel de l'Armée Malienne

Honorable maître, vous avez accepté de juger ce travail malgré vos occupations.

Nous avons beaucoup apprécié votre bon sens et votre amour pour le travail bien fait ; toutes choses qui font de vous un éminent homme riche en enseignements et votre sympathie qui fait votre réputation chez vos collègues et élèves.

Nous sommes fiers d'être votre élève et doublement honorés de vous voir présider ce jury.

A notre maître et juge

Professeur Ibrahima MAIGA

**Maître de conférences agrégé de bactériologie et virologie.
Chef de service du laboratoire d'analyses médicales et biologiques
du CHU du Point-G
Chargé de cours de bactériologie et virologie à la Faculté de
Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie de Bamako.**

Cher maître, votre humanisme, votre disponibilité permanente, vos remarquables connaissances scientifiques et votre simplicité nous ont toujours impressionnés.

Vous n'avez ménagé aucun effort à nous conseiller et orienté sur la réalisation de ce travail.

Veillez accepter notre entière considération.

A notre maître et juge

Docteur Benoît Yaranga KOUMARE
Maître assistant en chimie analytique
Pharmacien chef à l'hôpital du Point G
Chargé de cours à la Faculté de Médecine de Pharmacie
et d'odonto-Stomatologie

Nous ne savons comment vous témoigner notre immense gratitude. Nous avons eu la chance de figurer parmi vos élèves et de bénéficier de vos remarquables qualités d'enseignant. Votre amour du travail bien fait, votre intégrité notoire font de vous un maître respecté et honoré. Au sein de votre service vous nous avez considérés comme un frère, un ami, vous nous avez donné l'amour du travail bien fait, et du travail sans intérêt. Votre sollicitude, vos conseils et votre ouverture d'esprit nous ont rendus à tout point de vue, le chemin moins épineux. Nous désirons vous renouveler ici cher Maître le témoignage de notre grande fraternité.

A notre maître et directeur de thèse

**Docteur Soukalo Dao
Spécialiste en pathologies infectieuses
Assistant chef de clinique au service des maladies
infectieuses de l'hôpital du Point G
Chargé de cours à la Faculté de Médecine de Pharmacie
et d'Odonto-Stomatologie**

Ce travail est avant tout le votre et nous sommes heureux de témoigner que vous n'avez jamais ménagé votre peine pour qu'il soit mené à bien. Votre sollicitude, vos conseils et votre ouverture d'esprit nous ont rendu à tout point de vue, le chemin moins épineux. Nous voulons vous renouveler ici cher Maître, nos profondes gratitude.

LISTE DES ABREVIATIONS

ABC	Abavacir.
ADN	Acide desoxyribonucleique.
AC	Anti-corps.
AG	<i>Antigene.</i>
AINS	Anti Inflammatoire Non Steroïdiens.
ARN	Acide Ribonucleique.
ARNm	Acide Ribonucleique Messenger.
ARV	AntiRetroViraux.
AZT	<i>Zidovudine.</i>
CESAC	Centre d'Ecoute de Soins d'Animation et de Conseils.
CMH	Complex Majeur d'Histocompatibilite.
CPK	<i>Cytochrome.</i>
CYP3A	Cytochrome.
CYP3A4	Cytochrome.
D4T	Stavudine.
Ddc	Zalcitabine.
Ddi	Didanosine.
ECG	Electrocardiogramme.
ELISA	Enzyme Linked Immuno-Sorbet-Assay.
GP	Glycoproteine.
HB	Hemoglobine.
IMAARV	Initiave Malienne d'Acces aux AntiRetroviraux.
IN	Inhibiteur Nucleosidique.
INN	Inhibiteur Non Nucleosidique.
INNTR	Inhibiteur Non Nucleosidique de la Transcriptase Reverse.
INTI	Inhibiteur Nucleosidique de la Transcriptase Inverse.
INNTI	Inhibiteur Non Nucleosidique de la Transcriptase.
INTR	Inhibiteur Nucleosidique de la Transcriptase Reverse.
INRT	Inhibiteur Non Nucleosidique de la Transcriptase Reverse.
IP	Inhibiteur de la Protease.
MST	Maladies Sexuellement Transmissibles.
OMS	Organisation Mondiale de la Sante.
PVVIH	Personnes Vivant avec le VIH\SIDA.
P450	Proteines 450.
RIPA	Radio Immuno Precipitation.
SIDA	Syndrome ImmunoDeficience Acquise.
TG	Triglycerides.
TP	Triphosphates.

3TC
UTR
VIH

Lamivudine.
Un-Transcribed Region.
Virus de l'Immunodeficiency Humain.

SOMMAIRE :

INTRODUCTION :	1
Objectif Général :	3
Objectifs spécifiques :	3
GENERALITES :	4
A - LE VIRUS DE L'IMMUNODEFICIENCE HUMAINE (VIH) :	4
1 - Historique :	4
2 – Classification ;	4
3 - Structure du VIH :	4
4 - Cycle du VIH :	6
5 - Les Phases du SIDA :	8
5.1 - La phase d'incubation :	8
5.2 - La phase d'imprégnation silencieuse :	8
5.3 - La phase sida :	8
6 - Transmission du VIH :	10
B– Observance :	12
1. Définitions :	12
C - LES ANTIRÉTROVIRAUX (ARV) :	17
1 – Définition :	18
2 – Historique :	18
3 - Classifications pharmacologique et chimique :	19
3.1 - Les Inhibiteurs Nucléosidiques de la Transcriptase inverse :	19
3.2- Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse:	30
3.3 - Les inhibiteurs de la protéase :	36
3.4 – Les inhibiteurs de fusion :	49
4 - Objectifs du traitement :	49

5 - Les moyens thérapeutiques :	49
6 - Les traitements disponibles :	50
7 - Indications du traitement :	50
7.1 – Protocoles préférés :	50
7.2 - Raisons motivant le choix de ces régimes :	50
7.3 - Informations à prendre en comptant sur certaines molécules : ..	51
8 - Indications de changements de régime :	53
9 - Régimes recommandés en cas d'échec au traitement de première ligne :	55
<i>D - LES ANTIRÉTROVIRAUX AU MALI :</i>	56
1 - L'accès aux antirétroviraux :	56
2 - L'IMAARV :	56
3 - Les différents ARV utilisés au Mali :	59
4 - Les schémas thérapeutiques homologués au niveau de l'IMAARV :	60
METHODOLOGIE :	61
1 .Cadre de l'étude :	61
1-1. Bamako :	61
1 -2. Le centre hospitalier et universitaire du Point G :...	61
2 – Type et Période d'étude:	63
3 – Population d'étude :	63
4 – Recrutement et éligibilité :	64
RESULTATS:	67
COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS :.....	85
CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS :.....	90
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES :	93
ANNEXES :	100

INTRODUCTION

Plus de vingt ans après sa découverte en 1981, l'infection VIH constitue un des graves problèmes de santé publique dans le monde.

Le SIDA menace chaque personne vivant en Afrique aujourd'hui. Après plus d'une vingtaine d'année de lutte contre le VIH/SIDA, cette affection demeure toujours pandémique. [46]

La pandémie VIH/SIDA représente, pour le monde du travail ainsi que sur le plan social, le plus grave enjeu humanitaire du temps. [46]

Le SIDA devient rapidement le problème, qui à lui seul pèse plus lourdement que tout autre sur le progrès économique et social en Afrique aujourd'hui. [47]

Selon le rapport de l'ONU SIDA/OMS de décembre 2005, 40,3 millions de personnes vivent avec le VIH à travers le monde. Triste bilan en 2005 : 25,8 millions de personnes vivent avec le sida en Afrique subsaharienne, dont 3,2 millions nouvellement infectées, et 2,4 millions en sont mortes. Sévissant de manière inégale sur le Continent, comme pour les années précédentes, en 2005 le sida n'aura pas épargné le Sud du Sahara. En Afrique du Nord et au Moyen Orient, 510 000 personnes vivent avec la maladie, 67 000 personnes ont contracté la maladie et 58 000 en sont mortes. Le taux de prévalence (taux de personnes infectées) est de 7,2% en Afrique sub-saharienne contre 0,2% en Afrique du Nord. Dans le palmarès macabre des pays où l'on compte le plus de séropositifs, deux sont d'Afrique noire. Derrière l'Inde qui compte 5,1 millions de séropositifs, arrive l'Afrique du Sud avec environ 5 millions de porteurs du virus puis le Nigeria où près de 3,6 millions de personnes sont touchées. [55]

Au Mali la prévalence globale est estimée à 1,7% selon le rapport de la troisième enquête démographique et santé du Mali (EDSM-III) de décembre 2001. [1, 51]

L'impact considérable de cette affection sur la morbidité et la mortalité a amené la communauté internationale à plus d'engagements dans la lutte contre celle-ci.

Ces dernières années, cette lutte s'est particulièrement renforcée [3].

Ainsi à l'organisation des systèmes de santé et la promotion des mesures de préventions, s'est ajouté le traitement à base de médicaments (antirétroviraux) [4,5].

En mai 1997, les essais des nouveaux traitements antirétroviraux dans les pays industrialisés, notamment la trithérapie, indiquent des résultats à court terme impressionnants permettant de prolonger la vie, de réduire les infections opportunistes et de laisser entrevoir une situation où le VIH/SIDA ne serait plus qu'une infection chronique nécessitant avant tout des soins ambulatoires. La trithérapie dans ces pays a permis de réduire les hospitalisations et la mortalité dues au VIH [6]. En effet il n'existe pas aujourd'hui de traitement curatif, cependant, il est possible de lutter contre la propagation du VIH/SIDA par des actions de préventions et de traitement par les ARV. [47]

Pour une lutte massive et effective contre la propagation du SIDA au Mali, un programme d'introduction des ARV dans la prise en charge des personnes vivant avec le VIH a été mis en place et effectif depuis août 2001 (IMAARV) [40]

Les premières thérapies antirétrovirales ont eu lieu au Mali en 1997[7] au Centre d'Ecoute de Soins d'Animation et de Conseil (CESAC) pour les personnes vivant avec le VIH/SIDA.

En 2001, la disponibilité des antirétroviraux à prix subventionné a été instituée au Mali avec l'Initiative Malienne d'Accès aux antirétroviraux

(IMAARV)[8]. Depuis 2003 la gratuité des ARV est effective pour tout patient inclus dans l'IMAARV.

Si les ARV représentent un espoir réel pour les personnes vivant avec le VIH, il faut noter cependant que des mesures s'imposent : un contrôle biologique complexe, une stricte observance de la part du malade, un système sanitaire et social assurant un suivi correct des malades, un système de réglementation pharmaceutique capable de garantir un approvisionnement fiable en produits sûrs et de qualité et un recours à des praticiens qualifiés.

Dans ce contexte, nous avons initié ce travail afin d'obtenir des informations objectives sur la dispensation des ARV, d'évaluer l'adhérence des patients suivis au CHU du Point G depuis le démarrage des activités de l'IMAARV.

Pour mener bien ce travail, nous nous sommes donné les objectifs suivants :

1. Objectif général :

Evaluer l'observance du traitement ARV des patients suivis à l'hôpital du Point-G.

2. Objectifs spécifiques :

- Evaluer l'adhérence des patients aux traitements ARV.
- Déterminer les différents facteurs liés à une bonne adhérence.
- Déterminer les différents facteurs liés à une mauvaise adhérence
- Identifier les motifs d'arrêt du suivi ou du traitement.
- Evaluer l'impact immunologique de la non adhérence sur l'efficacité du traitement et en déduire un seuil de non adhérence déléteur à l'efficacité du traitement.

GENERALITES:

A- LE VIRUS DE L'IMMUNODEFICIENCE HUMAINE (VIH)

1 - Historique :

En 1983, Luc Montagnier et son équipe de l'Institut Pasteur de Paris isolèrent, à partir de ganglions lymphatiques, ce qui se révéla être un nouveau rétrovirus humain. Un peu plus tard, l'équipe de Robert Gallo au National Cancer Institut (NCI) et celle de Jay Lévy à l'Université de Californie à San Francisco isolèrent un rétrovirus sur des patients atteints du VIH\Sida et des personnes en contact avec des malades. Les trois équipes isolèrent ce que l'on appelle maintenant le HIV, l'agent étiologique du Sida. Un second virus du Sida humain (HIV-2) sera découvert trois ans plus tard par l'équipe de l'Institut Pasteur.[9]

2 – Classification [10,11] :

Le virus de l'immunodéficience appartient à la famille des *Retroviridae*, car il possède la transcriptase inverse, qui a la propriété de "réro transcrire" le matériel génétique viral (ARN) en ADN appelé proviral. Son genre est celui des *Lentivirus* c'est à dire les virus qui provoquent une maladie à évolution lente.

3 - Structure du VIH (figure 1) [11]

Le VIH possède,

- Une enveloppe virale constituée d'une double couche lipidique et de deux sortes de glycoprotéines : gp120 et gp 41. La molécule gp 41 traverse la bicouche lipidique tandis que la molécule gp120 occupe une position plus périphérique ; elle joue le rôle de récepteur viral de la molécule membranaire CD4 des cellules hôte. L'enveloppe virale dérive de la cellule hôte. Il en résulte qu'elle contient quelques protéines membranaires de cette dernière, y compris des molécules du CMH.
- Un core viral ou nucléocapside (génomme + capsid), qui inclut une couche de protéine p17 et une couche plus profonde de protéines p24.
- Un génome constitué de deux copies d'ARN simple brin associées à deux molécules de transcriptase reverse (p64) et à d'autres protéines enzymatiques (protéase p10 et intégrase p32).

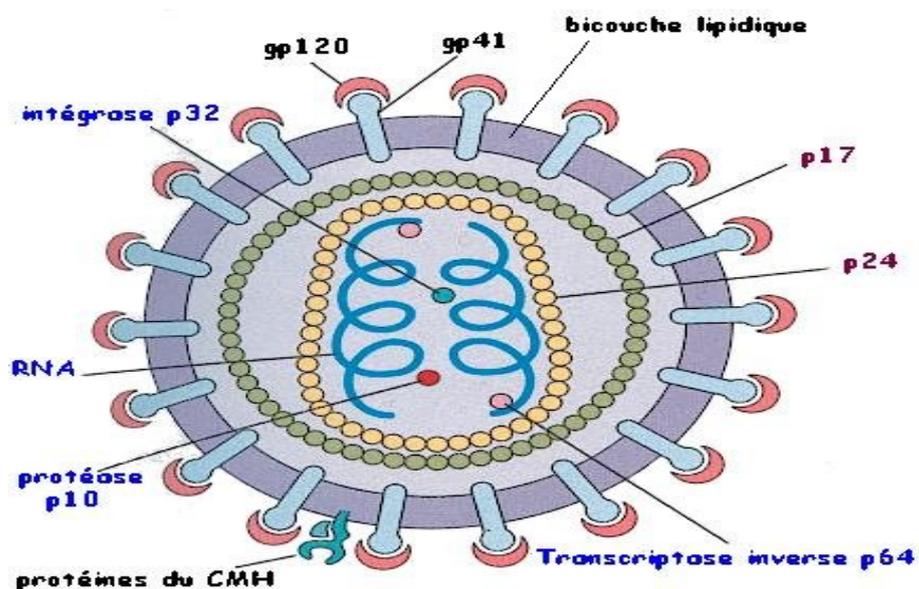


Figure 1 : Structure du VIH [11]

Le génome du virus du SIDA se compose d'un ARN simple brin de 9181 nucléotides [10; 12]. Il comporte trois gènes principaux (Gag, Pol, et Env), ainsi que quelques gènes de régulation, de petite taille. Il comporte de plus des séquences spécifiques, situées à ses extrémités (5'UTR et 3'UTR - UTR = région non transcrite "UnTranscribed Region").

Une fois rétrotranscrit sous la forme d'un ADN double brin (voir cycle), il s'exprime par le biais de deux ARN messagers, qui aboutissent à la synthèse de trois protéines. Ces protéines sont ensuite clivées par des protéases, pour aboutir aux différentes protéines virales.

Remarque : En plus des trois gènes "de structure" (gag, pol et env.), le virus du SIDA possède six gènes codant des protéines régulatrices. Ces protéines sont particulièrement importantes dans l'accomplissement de la réplication, de la transcription, de l'export des ARN viraux du noyau, etc. Leur expression est complexe. Ces six gènes sont caractéristiques de la famille des lentivirus, à laquelle appartient le VIH.

4 - Cycle du VIH [12,13]

Le virus du SIDA présent dans le sang est capable de se fixer à des cellules particulières du système immunitaire: les lymphocytes T4. Ces lymphocytes sont ainsi nommés, car porteurs de la protéine transmembranaire CD4. La fixation du virus à ces cellules fait intervenir CD4 (reconnu par la protéine gp120 du virus), ainsi que d'autres protéines membranaires (les co-récepteurs). A partir de cette fixation, le matériel génétique du VIH peut pénétrer dans le lymphocyte.

Une fois dans le cytoplasme, l'ARN du virus est rétrotranscrit en ADNc

double brin. Cet ADNc pénètre dans le noyau, et s'intègre au génome de la cellule hôte.

L'expression des gènes du virus permet alors la fabrication des protéines du virus. Assemblées, elles permettent la formation de nouveaux virions, qui bourgeonnent de la cellule, en s'entourant au passage d'une membrane (héritée de la cellule infectée). Ceci permet la libération de nouveaux virus dans le sang de l'organisme infecté.

Il est à noter que l'expression du génome viral se réalise grâce à la machinerie de transcription (puis de traduction) de la cellule infectée.

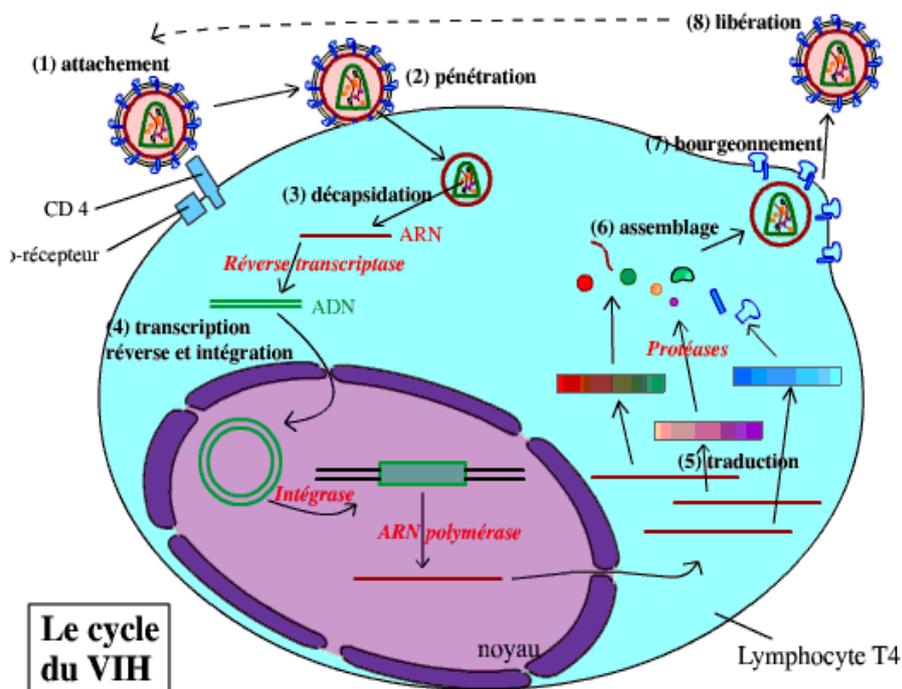


Figure 2 : Le cycle du VIH

(1) *attachement* : le virus se fixe sur le lymphocyte T4, par reconnaissance entre la protéine virale gp120 et la protéine CD4 du lymphocyte (ainsi qu'un co-récepteur).

- (2) *pénétration* : les deux membranes (du virus et du lymphocyte) fusionnent, ce qui permet la pénétration de la nucléocapside (la capside + le matériel génétique) du virus dans le cytoplasme.
- (3) *décapsidation* : la capside se dissocie, libérant l'ARN viral dans le cytoplasme.
- (4) *transcription reverse et intégration* : Grâce à la reverse transcriptase virale, l'ARN viral est rétro transcrit en ADN double brin. Cet ADN pénètre dans le noyau où il s'intègre au génome du lymphocyte. Il est ensuite transcrit en ARN.
- (5) *traduction* : après avoir été transcrits par l'ARN polymérase de la cellule, les ARN messagers viraux sont traduits en trois précurseurs protéiques. Ces précurseurs sont clivés par des protéases, pour donner les différentes protéines du virus.
- (6) *assemblage* : les protéines virales et l'ARN viral (transcrit par ailleurs) sont associés pour reformer des virus (sans la membrane). Les protéines virales membranaires sont intégrées à la membrane du lymphocyte.
- (7) *bourgeonnement* : le virus bourgeonne, emportant un fragment de la membrane plasmique du lymphocyte (qui contient uniquement les protéines membranaires virales).
- (8) *libération* : les nouveaux virus sont libérés dans le milieu intérieur. Ils peuvent infecter de nouveaux lymphocytes T4.

5 - Les Phases du SIDA [13]

L'infection par le VIH passe par trois phases successives.

5.1 - La phase d'incubation.

Cette période suit l'infection et peut durer de 3 semaines à 6 mois. Cette phase ne se traduit pas par des signes ou des maux spécifiques. En effet ceux-ci évoquent la grippe ou une affection comme la mononucléose infectieuse, alors que les sujets atteints ne connaissent aucun trouble.

Les sujets qui sont infectés fabriquent contre le VIH des anticorps. C'est en fait la détection de ces anticorps par un test sérologique qui va révéler la séropositivité.

5.2 - La phase d'imprégnation silencieuse.

Dans les 10 années suivant la contamination par le VIH:

60 % des sujets infectés développeront un véritable Sida.

20 % des sujets contaminés ne présentent aucun signe de la phase sida au bout de 10 ans.

20% connaîtront des syndromes mineurs.

5.3 - La phase sida. [14]

Il y a trois grands groupes de symptômes.

- Les cancers.
- Les infections opportunistes ; appelées ainsi car les microbes profitent

de l'amointrissement des défenses immunitaires pour envahir l'organisme.

- Les manifestations neurologiques débutent quand le VIH pénètre dans le cerveau. Elles se caractérisent par des pertes de mémoire, une certaine confusion de langage, une diminution de l'acuité visuelle, et divers troubles d'ordres psychiques nécessitant l'intervention de psychiatres.

Le SIDA n'a pas une évolution continue. En effet, il évolue par poussées successives qui sont séparées par des phases de latences. Il arrive même parfois que le malade semble totalement guéri mais malheureusement, pour l'instant, ces périodes sont suivies de rechutes.

Typical Course of HIV-Infected Individual

PATHOPHYSIOLOGY AND IMMUNOPATHOGENESIS

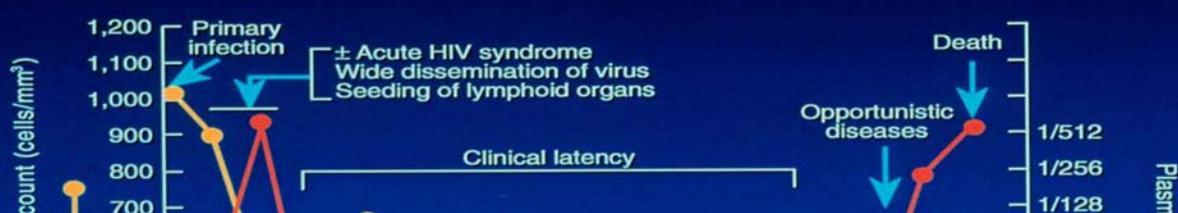


Figure 3 : Évolution de l'infection par le VIH chez l'individu.

6 - Transmission du VIH [15]

Le VIH se transmet exclusivement par les sécrétions sexuelles et par le sang. Il est cependant vrai que l'on peut arriver à déceler la présence du virus dans d'autres liquides corporels comme la salive et les larmes, mais il est en si faibles quantités que l'on n'a pu trouver aucun cas de SIDA transmis par ces voies.

6.1 – Transmission par voie sexuelle [10]

Toutes les relations sexuelles, qu'elles soient vaginales ou anales, homosexuelles ou hétérosexuelles, peuvent transmettre les VIH. Elles peuvent être de tous les dangers même si elles ne sont faites qu'une fois sans protection.

En raison de la plus grande fragilité des muqueuses, les relations anales sont plus "infectantes" que les relations vaginales.

Toutes les infections génitales de l'un des partenaires augmentent considérablement le risque de transmission de la maladie, quelles soient situées sur le gland ou le vagin.

Les contacts oraux-génitaux et oraux-anaux comportent eux-aussi des risques.

6.2 – Transmission par voie sanguine [10]

La Transmission du VIH par le sang peut avoir lieu à différentes occasions :

- Lors d'une transfusion ou de l'injection de produits sanguins. Mais celle-ci est devenue très rare depuis la nouvelle réglementation qui est en application depuis le 1er août 1985.
- Par des seringues et des aiguilles souillées. C'est en fait le problème des drogués qui utilisent du matériel déjà servi.
- En revanche, dans le milieu médical, les seringues, les aiguilles ou autres instruments ne présentent plus aucun risque, tant sont rigoureuses les précautions qui entourent leur usage.
- Au cours de la grossesse. En effet le VIH peut se transmettre de la maman à son bébé, soit à travers le placenta pendant la grossesse soit au moment de l'accouchement ou soit par le lait maternel.

Remarque pour la vie courante :

Acupuncture : le risque est nul. Les aiguilles sont stérilisées ou les patients apportent leurs aiguilles stériles.

Dentiste : le risque est nul. Parlez à votre dentiste des procédures d'hygiène à respecter.

Coiffeur : risque nul.

Sport : risque nul cependant pour la boxe et les sports violents, traitement des plaies en cours de combat.

Au travail : risque nul.

A l'école/crèche : risque nul.

Parallèlement à l'évolution de l'infection, un certain nombre de paramètres varie : la quantité de CD 4 (correspondant au nombre de lymphocytes - elle diminue donc pendant la phase asymptomatique), la quantité d'ARN viral (correspondant au nombre de virus), et les anticorps anti-VIH. Ces derniers montrent la réaction du système immunitaire face à l'infection par le VIH.

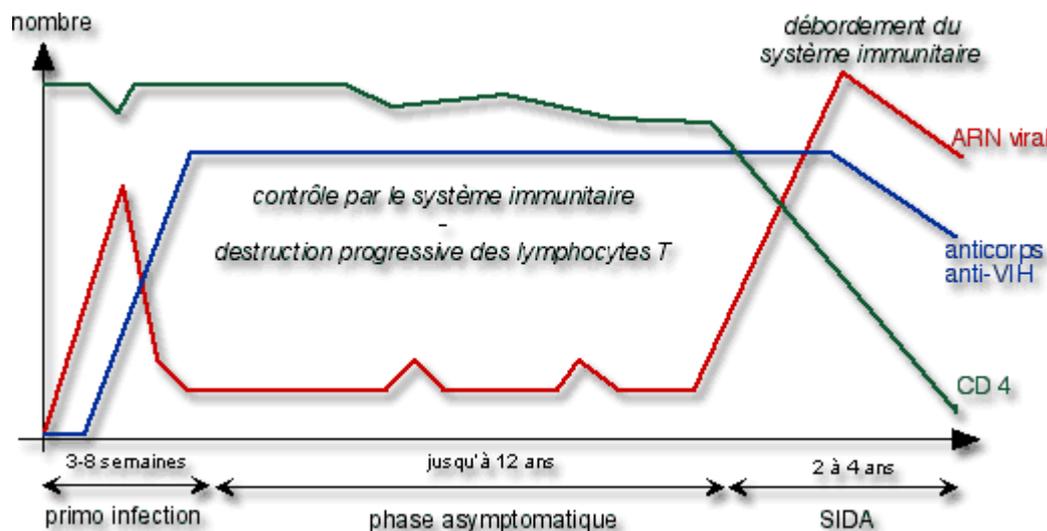


Figure 4: Évolution de quelques paramètres lors de l'infection

Recherche du virus : Elle peut se faire en microscopie électronique, à partir du sang ou des ganglions. Cette technique n'est pas très appliquée à cause de son coût élevé.

Recherche des Ag viraux : Elle utilise la méthode immuno-enzymatique mettant en évidence les antigènes (essentiellement la protéine P25). Elle donne 50% de taux négatif et n'est pas recommandée en Afrique à cause de son coût élevé.[20]

B – OBSERVANCE:

1. Définitions :

L'exigence d'un niveau élevé d'observance pour les ARV a réactualisé les questions relatives à l'adhésion des patients et aux rapports entre adhésion et observance.

Alors que l'observance implique la concordance des prises des traitements avec les indications médicales [60], l'adhésion correspond à l'adéquation entre les perceptions du patient et celles du médecin concernant l'intérêt du traitement [61, 59]. La notion d'observance concerne des pratiques. C'est un élément de contrôle du suivi de la prise régulière des médicaments par les patients.

La notion d'adhésion est plus subjective, et renvoie à des représentations individuelles et collectives du traitement. De nombreuses études ont identifié l'adhésion comme facteur déterminant de l'observance aux ARV [58].

Les représentations que les PvVIH ont du traitement antirétroviral se construisent à partir de l'information délivrée par le médecin et le pharmacien, et des discours sociaux sur le traitement qui dépassent le cadre médical et sont portés notamment par les médias et les associations. Ces éléments sont confrontés aux modèles culturels du corps, de la maladie et du médicament, et sont réinterprétés dans le cadre des relations dynamiques entre les individus, le système de soins et le corps social.

La prise en charge de l'infection par le VIH s'inscrit dorénavant autour de la gestion d'une maladie au long cours sous traitement. [46]

Parmi les patients suivis à l'hôpital; 86% d'entre eux reçoivent un traitement antirétroviral qui est, dans la majorité des cas, une trithérapie. Si les progrès réalisés jusqu'ici sont énormes, on mesure de mieux en mieux certains problèmes posés par les antirétroviraux: L'observance du traitement, la toxicité des traitements à long, cours et la résistance croisée

entre les ARV qui sont devenus des problèmes majeurs des stratégies antirétrovirales actuelles.

Même soumis sous le plus puissant des schémas existants, certains patients pour des raisons diverses n'ont pas de réponse virologique complète et durable.

Pour que l'efficacité des ARV soit optimale, on doit associer les ARV en les prenant en général dans des familles thérapeutiques différentes.

L'efficacité de plusieurs schémas thérapeutiques associés qui parvient à inhiber durablement la réplication du VIH a été démontrée. La trithérapie (2 INTI+1 INNTI, 2 INTI+1 IP ou 3INTI), voire la multithérapie sont les plus adaptées actuellement. Les combinaisons incluant 1 INNTI présentent un intérêt particulier car elles paraissent s'accompagner par une meilleure observance [47, 52].

Le choix de différentes molécules doit en effet tenir compte non seulement de leur efficacité virologique mais aussi de leur facilité de prise et des effets secondaires qu'elles peuvent induire à court et à long terme, en particulier en association. À cet égard, l'utilisation de l'association du ritonavir à faible dose avec un inhibiteur de protéase permet de simplifier les schémas thérapeutiques et d'optimiser la pharmacocinétique de l'inhibiteur de protéase. Néanmoins, l'utilisation à long terme de ce type d'association favorise probablement la survenue de troubles métaboliques et du métabolisme lipidique. [52]

En effet, à côté de l'efficacité des antirétroviraux, les problèmes de tolérance, de toxicité et d'acceptabilité du traitement sont devenus un problème majeur tant pour les patients que pour les équipes soignantes.

En l'absence de nouvelles classes d'antirétroviraux, l'éradication n'est plus l'objectif à moyen terme mais on s'oriente plutôt vers l'obtention d'un état d'équilibre immuno-virologique favorisé par une

immunothérapie avec des périodes plus ou moins décidées par le patient et/ou par le médecin d'arrêts thérapeutiques [52].

Les interruptions thérapeutiques programmées chez les patients traités en succès immuno-virologique doivent être réservées aux protocoles de recherche clinique. Il est essentiel par contre d'accompagner et d'informer les patients qui prennent d'eux même la décision d'une interruption de traitement. Une interruption provisoire de traitement peut être discutée chez certains patients qui ont une adhésion moins bonne et/ou des effets secondaires particulièrement marqués, si leurs lymphocytes T CD4 sont supérieurs à 350/mm³ [52].

La prise en charge thérapeutique d'un patient infecté par le VIH doit être individualisée, multidisciplinaire, faisant intervenir l'ensemble de l'équipe soignante, les pharmaciens, avec des efforts d'explications au début mais aussi en permanence en cours de traitement pour favoriser au maximum l'adhésion à long terme. Il est recommandé de mettre en place des consultations d'observance au niveau des hôpitaux de jour. [52]

Les équipes médicales formées spécialement à cet effet doivent mettre des programmes d'écoute et d'aide aux patients. [47, 52]

Les consultations d'observance paraissent particulièrement indiquées lors des premiers mois suivant l'initiation d'un traitement [47].

Tous les patients traités doivent pouvoir y accéder, y compris à titre préventif pour ceux pour lesquels les résultats virologiques paraissent satisfaisants. [47]

De façon générale, des protocoles de recherches doivent être réalisés pour mieux évaluer le rythme <idéal> d'entretiens face à des situations thérapeutiques spécifiques: Initiation, changement de traitement. [46]

L'échec thérapeutique n'est pas un évènement inéluctable et l'accent doit être mis sur la prévention de l'échec qui passe souvent par une

meilleure écoute des patients et d'éventuelles simplifications des traitements pour aboutir à une meilleure observance. Un traitement anti-VIH est une association de plusieurs médicaments appelés aussi antirétroviraux parce que le VIH fait partie de la famille des rétrovirus. [53]

L'objectif principal de suivre un traitement est de contrôler la multiplication du virus et de préserver ainsi les cellules CD4 qui jouent un rôle très important dans la défense de notre organisme contre toutes agressions extérieures (bactéries, parasites ou autres microbes...) Ces cellules sont souvent comparées à des chefs d'orchestres de notre système immunitaire. [53]

Les médicaments combattent le VIH dans le sang mais le virus reste toujours présent dans l'organisme, surtout dans des réservoirs comme le cas des ganglions ou le sperme. [53]

Certains médicaments doivent être pris une seule, deux ou trois fois par jour, au cours ou en dehors des repas. Tout dépend de leur absorption et de leur élimination par l'organisme. Ces médicaments sont encore à nos jours à prendre à vie, et en absence de tout vaccin thérapeutique ils constituent la meilleure arme efficace contre le VIH. C'est bien de suivre son traitement et sans interruption sauf dans certains cas.

Ces médicaments sont lourds et causent des effets indésirables à court et à long terme. Si on ne respecte pas les horaires, les doses et les modalités de prises de ces médicaments, le VIH peut profiter de telles situations, il aura le temps de se multiplier et ce qui est grave c'est en se multipliant, il va développer des résistances à tous les médicaments. De plus, il y a un autre problème celui des résistances croisées (pour les anti-protéases, quand le VIH est résistant à un médicament, il devient ainsi pour tous les médicaments de cette famille) La résistance se caractérise par une

augmentation de la charge virale plasmatique qui est la concentration de virus dans le sang. [53]

Donc, l'observance thérapeutique a un rôle capital dans le succès virologique (charge virale indétectable exemple CV < 50 copies/ml) [53]

Facteurs associés à une mauvaise observance :

Il existe plusieurs facteurs associés à une mauvaise observance :

- ▶ Effets indésirables des médicaments
- ▶ Toxicités
- ▶ L'oubli
- ▶ Manque d'informations sur les conduites à tenir en cas de vomissements par exemple...
- ▶ Manque de couverture sociale
- ▶ Relation avec son médecin et les soignants
- ▶ Absence d'une prise en charge psychosociale
- ▶ Absence d'une dimension socio-éducative
- ▶ Toute forme de discrimination, de jugement et de marginalisation vis à vis aux personnes concernées
- ▶ Le non respect de choix et de la dignité de la personne
- ▶ Entourage non compréhensif

Prendre un traitement c'est toute une histoire qui se déroule dans le temps, il faut savoir gérer les différentes situations que les patients peuvent rencontrer durant leurre vie quotidienne. [53]

L'observance est une variable dynamique dans le temps, à tout moment elle peut être bonne ou mauvaise et c'est le fruit d'un équilibre physique, psychique (ou sentimental), économique et social. [53]

C - LES ANTIRÉTROVIRAUX (ARV)

Les acquis en matière de thérapeutique antirétrovirale ont bouleversé favorablement le pronostic et le cours de la maladie à VIH. Ainsi les associations thérapeutiques comportant deux analogues nucléosidiques inhibiteurs de la transcriptase inverse et un inhibiteur de la protéase, communément dénommées trithérapies ont, en permettant une réduction profonde de la charge virale et une augmentation des lymphocytes CD4, conduit à la réduction de 80% de la mortalité, et de 85% des infections opportunistes.[20]

Cette puissante inhibition de la réplication du VIH chez les premiers patients recevant une combinaison thérapeutique triple composée d'un inhibiteur de la protéase (IP) et de deux analogues nucléosidiques inhibiteurs de la transcriptase inverse avait autorisé l'espoir d'obtenir chez les répondeurs (patients ayant une charge virale indétectable dans le sang périphérique) une éradication du VIH. La mise en évidence par plusieurs équipes de la présence de cellules infectées de façon latente et contenant l'ADN proviral du VIH ainsi que la possibilité d'une réplication continue à bas bruit chez les patients parfaitement contrôlés sous traitement ont tempéré ces objectifs [21,22]

La mise en évidence de la résistance du VIH aux différentes molécules qui lui sont opposées ne fut pas une surprise. Cependant cette réalité devient inquiétante si l'on considère que la charge virale reste détectable chez 40% des patients bénéficiant d'un traitement antirétroviral, et que le nombre de patients en échec thérapeutique tend à augmenter avec le

temps [23]. De plein pied dans le 21^{ème} siècle d'autres défis sont lancés aux thérapeutes et à la recherche clinique:

- a) - La tolérance des traitements s'amenuise avec le temps; apparaissent des effets secondaires sévères, qui peuvent à terme compromettre certains traitements si aucune solution n'est envisagée.
- b) - En l'absence d'éradication, la thérapeutique devra être maintenue durant des années.

La toxicité au long cours des traitements, la lassitude des patients envers ceux ci, nous imposent de réfléchir à d'autres voies thérapeutiques: recherche de molécules agissant sur d'autres cibles du cycle du rétrovirus, immunothérapie avec en particulier, pour objectif la recherche d'une immunisation spécifique contre le VIH permettant d'envisager peut être la suspension des traitements.

1 – Définition :

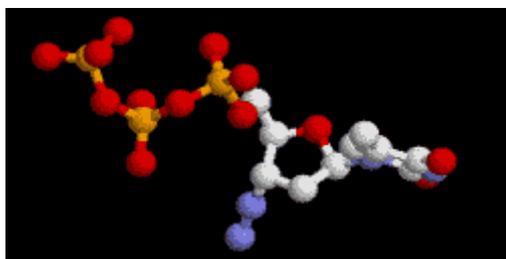
Les antirétroviraux constituent un ensemble de médicaments anti-infectieux actifs sur les virus du syndrome de l'immunodéficience acquise (VIH1 et VIH2). Il s'agit de médicaments essentiellement virostatiques qui agissent par inhibition enzymatique.[24]

2 – Historique :

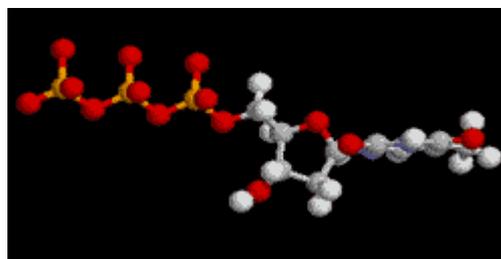
La zidovudine premier antirétroviral a avoir été mis sur le marché, est une molécule connue depuis 1964 (étudiée pour ses propriétés anticancéreuses). Son activité antirétrovirale (sur le virus du freind) fut démontrée en 1975 ;

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

Molécule simple dérivée de la thymidine, extraite de la laitance de hareng, la Zidovudine a bénéficié rapidement de mode de production moins coûteux, à partir de D-xylose.[25]



AZT



dTTP

Figure 5 : La Zidovudine et son dérivé

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

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

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. [26]

3 - Classifications pharmacologique et chimique [30]

3.1 - Les Inhibiteurs Nucléosidiques de la Transcriptase inverse

3.1.1 - Structures chimiques (voir annexes)

Selon la structure chimique, nous avons :

Les analogues de la thymidine

- Zidovudine, AZT (Rétrovir) : 3'-azido-2'3'-didésoxythymidine
- Stavudine, d4T (**Zérit**) : 2',3'didéhydro-2',3'didésoxythymidine
- Emtricitabine, FTC

Les analogues de la cytidine

- Lamivudine, 3TC (Epivir): 2', 3'-didésoxy-3'-thiacytidine
- Zalcitabine, DDC (Hivid) : 2', 3'-didésoxycytidine

Les analogues de l'inosine

- Didanosine, DDI (Videx): 2', 3'-didésoxyinosine

Les analogues de l'adénine (analogue carboxylique de nucléoside)

- Abacavir, ABC (Ziagen)
- Ténofovir (TDF)

Inhibiteurs nucléosidiques associés

- Zidovudine + Lamivudine (Combivir)
- Trizivir (Combivir + Abacavir)

3.1.2- Mécanisme d'action

Les Inhibiteurs Nucléosidiques de la transcriptase inverse exercent une compétition avec les nucléosides naturels sur la transcriptase inverse et bloquent l'élongation de l'ADN viral (terminaison de chaîne). Ils sont actifs sur le VIH-1 et sur le VIH-2.

Les Inhibiteurs Nucléosidiques ont en commun de devoir être triphosphorylés en position 5' par des enzymes cellulaires actifs. La connaissance de ces étapes de phosphorylation revêt une importance clinique.[31]

Ces étapes de phosphorylation sont valables d'une molécule à l'autre et dépendent également de l'état d'activation cellulaire: ainsi la triphosphorylation de la Zidovudine (AZT) est plus efficacement opérée dans les cellules mononuclées activées, et celle de la Zalcitabine (ddc) et

de la Didanosine (ddi), dans les cellules au repos. En outre l'AZT et la d4T (stavudine) (ces deux inhibiteurs étant des analogues de la thymidine) entrent en compétition pour la phosphorylation initiale par la thymidine kinase cellulaire, ce qui explique leur effet antagoniste in vitro, effet confirmé in vivo par un essai d'association de ces deux molécules ; Il a été suggéré qu'un traitement antérieur par l'AZT pouvait réduire les capacités de phosphorylation de la d4T prescrite en relais, même si ce point reste débattu. De même, il existe une compétition pour la phosphorylation entre la ddc et 3TC (lamivudine) < tous deux analogues de la cytidine > et cette association n'est pas recommandée. Par ailleurs, il a été montré que la demi-vie intracellulaire de la forme active de la ddi, la ddATP, est très longue (8h à 40h), ce qui autorise, au vu de résultats cliniques favorables, sa prescription en une prise quotidienne.[32]

3.1.3 – Monographie[33]

La Zidovudine

DCI : Zidovudine, AZT

Famille : Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse : INTI

Spécialité : Retrovir® (Lab.GLAXO WELLCOME)

Générique de marque : Aviro-Z

Formes galéniques : Gélules à 100 mg, 250 mg, Comprimés à 300 mg,

Solution buvable à 100 mg/10ml

Dispensation en ville et à l'hôpital

Indications:

Infection à VIH de l'adulte et de l'enfant, toujours en association.

Traitement préventif de la transmission materno- fœtale du VIH.

Posologie recommandée:

Chez l'adulte : 500 mg/jour en 2 prises

600 mg/jour en 2 prises

Chez l'enfant > 3 mois : 180 mg/m² 4 fois par jour.

Chez la femme enceinte: 500 mg/jour (après 14 semaines de grossesse)

Pendant travail et accouchement : 2 mg/kg pendant 1 heure puis,
1 mg/kg/h jusqu'au clampage du cordon.

Administration indifféremment avant, pendant ou après les repas.

Effets secondaires:

Troubles hématologiques de type anémie, leucopénie, neutropénie.

Surtout vus à un stade avancé de la maladie. Possible pancréatite.

Remarque : la macrocytose est fréquente et non corrélée, à une intolérance hématologique. Elle traduit l'observance du traitement et ne justifie pas de supplémentation en folates.

Troubles digestifs : nausées, vomissements, anorexie, douleurs abdominales. Surtout vus à un stade précoce de la maladie.

Céphalées, fièvre, paresthésie, asthénie, insomnie, malaises.

Myalgies, myopathie.

Troubles de pigmentation des ongles, de la peau, de la muqueuse buccale.

Neurotoxicité périphérique.

Après un traitement prolongé par cet antirétroviral, des mitochondriopathies sont parfois observées dont la symptomatologie est très variée : asthénie, perte de poids, troubles digestifs, hépatite, pancréatite, neuropathie, dyspnée d'effort ou autres. Elles peuvent s'accompagner d'hyperglycémie artérielle. A l'extrême, une acidose lactique avec défaillance multiviscérale peut survenir, pouvant entraîner le décès du patient. Ces manifestations sont plus fréquentes en cas d'hépatite virale chronique ou d'alcoolisme associé.

Contre indications:

Antécédents d'allergie à l'AZT,

Hémoglobine < 7,5 g/100ml ou PNN < 750/mm³

Nouveau-né ayant une hyperbilirubinémie ou des transaminases > 5 X N

Interactions médicamenteuses

Association déconseillée (antagonisme) :

avec la *stavudine*

avec la *ribavirine*

Pansements intestinaux : Prise à distance des antirétroviraux car risque de malabsorption de ces derniers.

Des résistances croisées peuvent apparaître avec les autres analogues nucléosidiques de la transcriptase inverse.

La Stavudine

DCI : Stavudine - d4T

Famille : Inhibiteur nucléosidiques de la transcriptase inverse : INTI

Spécialité : Zerit® (Lab. BRISTOL MYERS SQUIBB)

Générique de marque : Avostav

Formes galéniques : gélules à 15 mg, à 20 mg, à 30 mg, à 40 mg.

Poudre pour solution orale à 1 mg/ml, flacon de 200 ml (arôme cerise).

Conservation : Après reconstitution, conserver la solution buvable au réfrigérateur

Dispensation mixte, à l'hôpital et en ville.

Indication:

Infection à VIH de l'adulte et de l'enfant de plus de 3 mois, toujours en association.

Posologie recommandée:

Chez l'adulte :

Poids ≥ 60 kgs : 80 mg/jour en 2 prises, soit 1 gél. à 40 mg matin et soir

Poids < 60 kgs : 60 mg/jour en 2 prises, soit 1 gél. à 30 mg matin et soir

Chez l'enfant > 3 mois

Poids < 30 kgs : 2 mg/kg/jour en 2 prises toutes les 12 heures

Poids ≥ 30 kgs : cf. posologie adulte

Administration de préférence à jeun soit 1 heure avant le repas, sinon, possibilité de prise au cours d'un repas léger.

Effets secondaires:

Neuropathie périphérique dose-dépendante (15-20 %) (cf. adaptation posologique)

Pancréatite (2-3 %)

Augmentation des transaminases (10 %)

Neutropénie et thrombopénie (5 et 3 %)

Amylasémie (25 %)

Après un traitement prolongé par cet antirétroviral, des mitochondriopathies sont parfois observées dont la symptomatologie est très variée : asthénie, perte de poids, troubles digestifs, hépatite, pancréatite, neuropathie, dyspnée d'effort ou autres.

Elles peuvent s'accompagner d'hyperlactatémie artérielle. A l'extrême, une acidose lactique avec défaillance multiviscérale peut survenir, pouvant entraîner le décès du patient. Ces manifestations sont plus fréquentes en cas d'hépatite virale chronique ou d'alcoolisme associé.

Contre indications:

Allergie au Zérit ou à l'un des excipients.

Avec la Zidovudine AZT : la zidovudine pourrait inhiber la phosphorylation intracellulaire de la stavudine.

Avec la Doxorubicine : la doxorubicine inhibe l'action intracellulaire de la stavudine.

Interactions médicamenteuses

Association déconseillée

Avec la Zalcitabine augmentation des risques de neuropathie périphérique.

Pansements intestinaux: Prise à distance des antirétroviraux car risque de malabsorption de ces derniers.

Des résistances croisées peuvent apparaître avec les autres analogues nucléosidiques de la transcriptase inverse.

La Lamivudine

DCI : Lamivudine, 3TC

Famille : Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse : INTI

Spécialité : Epivir® (Labo.GLAXO WELLCOME)

Générique de marque : Avolam

Formes galéniques : Caps pelliculés à 150 mg ; Solution buvable à 10 mg/ml (arôme fraise et banane)

Dispensation en ville et à l'hôpital

Indication:

Infection à VIH de l'adulte et de l'enfant, toujours en association.

Posologie recommandée

Adulte : 300 mg/jour en 2 prises, soit 1 cp à 150 mg matin et soir ou 15ml X2/j, 1 c à soupe de solution buvable matin et soir

Enfant 3 mois - 12 ans : 8mg/kg en 2 prises soit 4 mg/kg matin et soir (< 300 mg/jour)

Enfant de moins de 3 mois : pas d'AMM.

Administration indifféremment avant, pendant ou après les repas.

Effets secondaires:

La lamivudine est, en général, bien tolérée, toutefois on note les symptômes cliniques suivant: Céphalées, fièvre, malaise, fatigue, alopecie, neuropathie périphérique, pancréatite, nausées, vomissements, douleurs ou crampes abdominales et aussi l'insomnie et la toux.

Les symptômes biologiques : neutropénie et anémie (surtout si association à l'AZT).

Après un traitement prolongé par cet antirétroviral, des mitochondriopathies sont parfois observées dont la symptomatologie est très variée: asthénie, perte de poids, troubles digestifs, hépatite, pancréatite, neuropathie, dyspnée d'effort ou autres. Elles peuvent s'accompagner d'hyperlactatémie artérielle. A l'extrême, une acidose lactique avec défaillance multiviscérale peut survenir, pouvant entraîner le décès. Ces manifestations sont plus fréquentes en cas d'hépatite virale chronique ou d'alcoolisme associé.

Contre indications:

Allergie connue à l'un des constituants.

Interactions médicamenteuses

Association déconseillée:

Avec la Zalcitabine: (augmentation des risques de neuropathie périphérique)

Avec *Ganciclovir* et *Foscarnet*

Résistances croisées

Des résistances croisées peuvent apparaître avec les autres analogues nucléosidiques de la transcriptase inverse, notamment après l'utilisation d'Epivir (3TC) et le Rétrovir (AZT) (si des mutations aux deux antirétroviraux sont associées).

La Didanosine

DCI : didanosine, ddI

Famille : inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse : INTI

Spécialité : Videx ® (Labo.BRISTOL MYERS SQUIBB)

Formes galéniques : comprimés à 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg

Poudre pour suspension buvable 2 et 4 g par sachet.

Arôme : mandarine - orange

Dispensation mixte en ville et à l'hôpital

Indication :

Infection à VIH de l'adulte et de l'enfant de plus de 6 mois, toujours en association (jamais avec la ddC)

Posologie recommandée:

Chez l'adulte :

Poids : 60 kg : 400 mg/j en 2 prises, soit 2 caps à 100 mg matin et soir.

ou 400 mg/j en une prise soit 2 cp à 200 mg ou 2 caps à 150 mg et 1 cp à 100 mg ou 4 caps à 100 mg .

Poids < 60 kg : 250 mg/j en 2 prises, soit 1 cp à 100 mg et à 25 mg matin, et soir ou 250 mg en une prise/j, soit 1 cp à 150 mg et un cp à 100 mg ou 1 cp à 200 mg et 1 cp à 50mg.

Chez l'enfant > 6 mois : 200 mg/m²/j en 2 prises.

Modalité de prise

Administration à jeun: au moins ½ heure avant le repas (ou 2 heures après).

Toujours au moins 2 comprimés par prise (pour avoir la dose d'anti-acide neutralisant le PH gastrique et éviter ainsi la dégradation du ddi en milieu acide).

Les comprimés doivent être mâchés, croqués dispersés dans un grand verre d'eau ou de jus de pomme.

Enfant > 1 an : 2 caps lors de chaque administration.

Enfant < 1 an : 1 cp lors de chaque administration dans au moins 15 ml d'eau.

Effets secondaires:

Pancréatite, neuropathie périphérique, Diarrhée, douleurs abdominales, nausées, vomissements.

Hyper uricémie - Altération de la fonction hépatique

Rarement : Leucopénie, anémie, thrombopénie, céphalées, confusion, crises convulsives, acidose lactique, insuffisance hépatique.

Contre indications: Allergie connue à l'un des constituants.

Association avec la ddC

Interactions médicamenteuses

Association contre indiquée: ddC

Pansements intestinaux : Prise à distance des antirétroviraux car risque de malabsorption de ces derniers.

Des résistances croisées peuvent apparaître avec les autres analogues nucléosidiques de la transcriptase inverse.

L'Abacavir

DCI: Abacavir

Famille: inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse : INTI

Spécialité: Ziagen® (Labo.GLAXO WELLCOME)

Formes galéniques : caps à 300 mg, solution buvable à 20 mg/ml.

Dispensation hospitalière

Indication :

Infection à VIH, de l'adulte et l'adolescent toujours en association.

Posologie recommandée:

Adulte : 600mg/jour, soit 1 cp à 300 mg matin et soir

Adolescent de plus de 12 ans : 16 mg/Kg/jour en 2 prises

Effets secondaires :

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

Troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales, Céphalées, Asthénie.

Contre indications:

Allergie connue à l'un des constituants et réaction antérieure d'hypersensibilité au Ziagen.

Insuffisance hépatique sévère.

Le Ziagen est déconseillé en cas de :

Grossesse ou allaitement.

Insuffisance hépatique modérée.

Insuffisance rénale terminale.

Interactions médicamenteuses:

Médicaments susceptibles de diminuer les taux plasmatiques du Ziagen :
Phénytoïne, phénobarbital, Rifampicine.

Pansements intestinaux : prise à distance des antirétroviraux car risque de malabsorption de ces derniers.

Des résistances croisées peuvent apparaître avec les autres analogues nucléosidiques de la transcriptase inverse, notamment après l'utilisation d'Epivir (3TC) et le Rétrovir (AZT) (si des mutations aux deux antirétroviraux sont associées).

L'Emtricitabine

DCI : Emtricitabine, FTC

Famille : Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse : INTI

Spécialité : Corvacil* (Labo. Triangle Phamaceuticals, now : Gilead)

Formes galéniques : Caps pelliculés à 200 mg

Dispensation en ville et à l'hôpital

Indications:

Infection à VIH de l'adulte, toujours en association.

Effets secondaires:

Rares ; les plus connus sont les maux de tête, les nausées et les douleurs abdominales.

Le Tenofovir

DCI : Tenofovir, TDF

Famille : Inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse : INTI

Spécialité : VIREAD* (Labo.GILEAD)

Formes galéniques : Comprimés à 300 mg

Dispensation en ville et à l'hôpital

Indication :

Traitement de l'infection à VIH en association

Posologie : 300mg à prendre au milieu des repas

Effets secondaires : Bien toléré, rarement une augmentation des enzymes du foie et une possible leucopénie.

3. 2- Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse

(Non NUC)

3.2.1 Mécanisme d'action [34]

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

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

–Efavirenz (Stocrin ou Sustiva)

–Névirapine (Viramune)

–Delavirdine (Rescriptor)

3.2.2 Structures chimiques (voir annexes)

3.2.3 Monographie [33]

L'Efavirenz

DCI : Efavirenz

Famille : inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse : INNTI

Spécialité : Sustiva® (Labo.DU PONT PHARMA)

Stocrin®

Formes galéniques : Gélules à 50 mg, 100 mg et 200 mg

Dispensation hospitalière

Indication:

Infection à VIH 1 chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant de 3 à 17 ans (si > 13 kg), en association avec d'autres antirétroviraux.

Posologie recommandée:

Chez l'adulte 600 mg/j en 1 prise au coucher, soit 3 gélules à 200 mg.

Tableau I : Posologie de l'éfavirenz chez l'enfant

Chez l'enfant	
Poids corporel kg	Sustiva Dose mg
13 à 15	200
15 à 20	250
20 à 25	300
25 à 32,5	350
32,5 à 40	400
40	600

Administration indifféremment à jeun ou avec de la nourriture.

Ne pas administrer avec du jus de pamplemousse.

Effets secondaires:

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

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

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

Troubles digestifs : nausée, diarrhée, douleur abdominale.

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

Contre indications:

Grossesse: sauf en cas de nécessité absolue, Efavirenz ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse. La prise est déconseillée (en l'absence de données cliniques).

Allergie connue à l'un des composants du médicament.

Insuffisance hépatique, insuffisance rénale sévère.

Allaitement.

Association avec terfénadine, astémisol, cisapride, midazolam, triazolam.

Pansements intestinaux : Prise à distance des antirétroviraux car risque de malabsorption de ces derniers.

Interactions médicamenteuses:

L'Efavirenz est un inducteur du cytochrome P450 (CYP3A4)

Tableau II : Associations contre-indiquées

Anti-histaminiques	Gastroenterologie	Psychotropes
Astémizole	Cisapride	Midazolam
Terfénadine		Triazolam

Pansements intestinaux : prise à distance des antirétroviraux car risque de malabsorption de ces derniers.

Des résistances croisées entre les analogues non-nucléosidiques de la transcriptase inverse sont quasi systématiques, entre Rescriptor, Viramune, Sustiva.

La Névirapine

DCI : Névirapine

Famille : Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse : INNTI

Spécialité : Viramune® (Labo. BOEHRINGER INGELHEIR)

Générique : Névipan

Formes galéniques : Comprimés à 200 mg

Suspension buvable (50mg/5ml)

Flacon de 240 ml muni d'une pipette graduée (5 ml)

Dispensation hospitalière

Indications:

Infection à VIH de l'adulte et adolescent de plus de 16 ans, et de l'enfant de plus de 2 mois, toujours en association.

Posologie recommandée:

Adulte :

1 comprimé à 200 mg/jour pendant 14 jours (phase initiale) puis 400 mg/jour soit, 1 comprimé à 200 mg matin et soir ou 2 comprimés en une prise (prise unique non encore validée). 20 ml (200 mg) /jour durant les 14 premiers jours, puis 20 ml (200 mg) 2 X/jour.

Tableau III : Posologie de la névirapine chez l'enfant

<u>Enfants</u>	2 mois à < 8 ans	8 à 16 ans	> 16 ans
Posologie	4mg/kg	4mg/kg	20 ml (200 mg)

journalière initiale (pendant les 14 premiers jours)	1 fois par jour	1 fois par jour	1 fois par jour
--	-----------------	-----------------	-----------------

Les produits doivent être utilisés dans les 2 mois suivant l'ouverture du flacon.

Administration possible au moment des repas

Effets secondaires:

Éruption cutanée : 16% dans les 6 premières semaines de type erythémateuses, maculopapuleuses ou urticariennes, localisées habituellement au tronc, à la face et aux membres ou généralisées. Association possible à de la fièvre, des phlyctènes, des lésions buccales, une conjonctivite, un oedème de Quincke. Possible syndrome de Stevens Johnson ou de Lyell (0,2 %).

Hépatites : Des hépatites biologiques peuvent apparaître dans les deux premiers mois. Elles sont le plus souvent de type cytolytique, et parfois graves. Des hépatites fulminantes ont été décrites. Elles sont souvent associées à des manifestations d'hypersensibilité.

Troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales.

Troubles généraux : fièvre, céphalée et somnolence.

Biologiques : anomalies des paramètres fonctionnels hépatiques, dans les 6 premiers mois.

Contre indication:

- Allergie connue à l'un des constituants
- Insuffisance rénale ou hépatique
- Association avec *kétoconazole* et *rifampicine* (sauf si nécessité)

Interactions médicamenteuses

Associations contre-indiquées:

Avec le *kétoconazole*, la *rifampicine*, sauf si nécessité absolue.

Pansements intestinaux : prise à distance des antirétroviraux car risque de malabsorption de ces derniers.

Des résistances croisées entre les analogues non nucléosidiques de la transcriptase inverse sont quasi systématiques, entre Rescriptor, Viramune, Sustiva.

La Delaviridine

DCI : Delaviridine

Famille : inhibiteur non nucléotidique de la transcriptase inverse : INNTI

Spécialité : Rescriptor® (Labo.Park Davis)

Formes galéniques : comprimés pelliculés à 100 mg

Indication:

Infection à VIH chez l'adulte, toujours en association, pour des patients ayant un déficit immunitaire évolutif ou un stade avancé.

Posologie recommandée:

Adulte (16 ans) : 1 200 mg/j en 3 prises, soit 4 comprimés à 100 mg matin, midi et soir.

Administration indifféremment avant, pendant ou après les repas.

Possibilité de prendre les comprimés tels quels ou de les disperser dans un demi verre de liquide (eau, jus de fruit, boisson non alcoolisée).

Laisser reposer quelques minutes, remuer et absorber.

Contre indications:

Hypersensibilité sévère à l'un des composants du médicament. Co-administration avec des médicaments métabolisés par le CYP3A : *terfénadine*, *astémisol*, *cisapride*, *amiodarone*, *quinidine*, *triazolam*, *alprazolam*, *midazolam*, dérivés de l'ergot de seigle : *ergotamine*, *dihydroergotamine* .

Grossesse et allaitement.

Effets secondaires:

Éruption cutanée (urticatoire, éruption maculopapuleuse) (15 %). Nécessité d'arrêt de traitement dans moins de 1 %.

Nausées, diarrhées, vomissement.

Asthénie, céphalées, anorexie, fièvre.

Neutropénie, augmentation des gammaGT, augmentation des ALAT et ASAT.

Interactions médicamenteuses:

Médicaments métabolisés par le CYP3A avec risque d'arythmie cardiaque : *terfénadine, astémisol, cisapride, Amiodarone, quinidine* .

Médicaments métabolisés par le CYP3A avec risque de sédation prolongée ou de dépression respiratoire : *triazolam, alprazolam , midazolam*.

Médicaments métabolisés par le CYP3A avec risque d'ergotisme : dérivés de l'ergot de seigle : *ergotamine, diHydroergotamine*.

Pansements intestinaux : Prise à distance des antirétroviraux car risque de malabsorption de ces derniers.

Des résistances croisées entre les analogues non nucléosidiques de la transcriptase inverse sont quasi systématiques, entre delaviridine, nevirapine et efavirenz.

3.3 - Les inhibiteurs de la protéase

3.3.1 - Mécanisme d'action

Les inhibiteurs de la protéase sont le produit d'une modélisation rationnelle fondée sur la connaissance de la structure tridimensionnelle de la protéase du VIH et de ses sites de clivage [34,35].

Il s'agit des molécules peptidomimétique se fixant au site de liaison du substrat à l'enzyme, ce qui empêche le clivage des précurseurs protéiques p55-Gag et p160-Gag-Pol ; Il en résulte la libération des particules virales défectueuses et non infectieuses. De plus, les antiprotéases semblent avoir un effet inhibiteur de l'apoptose lymphocytaire, ce qui pourrait limiter, par un effet propre, la diminution du nombre des lymphocytes CD4 circulants.[36]

3.3.2 - Structures chimiques (voir annexes)

3.3.3 – Monographie [33]

Le Ritonavir

DCI : Ritonavir

Famille : Inhibiteur de la protéase virale : IP

Spécialité : Norvir® (Labo. ABBOTT)

Formes galéniques : Capsules molles à 100 mg

Solution buvable à 80 mg/ml.

Solution buvable à conserver à température ambiante entre 20 et 27 °C et à utiliser dans un délai de 30 jours suivant l'ouverture du flacon. Bien agiter avant emploi.

Eviter l'exposition à une chaleur excessive.

Capsule molle : réfrigérateur ou < 30 jours à température ambiante.

Dispensation hospitalière.

Indication:

Infection à VIH de l'adulte et l'enfant de plus de 2 ans, toujours en association.

Posologie recommandée :

Tableau IV : Augmentation progressive des doses du ritonavir

Adulte	Capsules : J1 et J2 : 300 mg x 2/jour, J3 à J6 : 400 mg x 2/jour, J7 à J14 : 500 mg x 2/jour, puis 600 mg x 2/jour, soit 6 capsules à 100 mg matin et soir.	Solution : J1 et J2 : 3,75ml x2/jour, J3 à J6 : 5ml x 2/jour, J7 à J14 : 6,25 ml X 2/jour, puis 7,5 ml x 2/jour.	Association avec Invirase ou <u>BOOSTING</u> J1 et J2 : 200 mg X 2 J3 et J4 : 300 mg X 2/jour, J5 : 400 mg X 2/jour,
Enfant	700 mg/m ² /jour en 2 prises, soit 350 mg/m ² X2/jour (< 600 mg/j). Commencer à 250 mg/m ² X2/jour et augmenter de 50 mg tous les 2-3 jours		

Interaction médicamenteuse:

Le ritonavir potentialise les concentrations de l'indinavir, ce qui permet une élévation des doses de l'indinavir pour un nombre minimal de comprimé d'ou l'effet BOOST.

Administration au cours d'un vrai repas : idem pour les associations ritonavir/ invirase ou ritonavir/ crixivan.

Prise possible de la solution buvable avec du chocolat au lait (atténue l'amertume).

Effets secondaires:

Nausées (45 %) et Diarrhées (45 %), vomissements (20 %), douleurs abdominales (10 %), altération du goût (10 %).

Paresthésie péribuccales (25 %), Neuropathie périphérique (15 %).

Céphalées (15 %).

Asthénie (25 %).

Vasodilatation (fréquentes).

Hypersensibilité (rares).

Augmentation des gamma GT, transaminases, augmentation des TG, du cholestérol, leucopénie (15 %).

Chez les patients hémophiles : saignements accrus. Lypodystrophie et troubles métaboliques (intolérance au glucose, diabète, hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie).

Contre indications:

Allergie connue à l'un des constituants,

Insuffisance hépatique sévère.

Pansements intestinaux : Prise à distance des antirétroviraux car risque de malabsorption de ces derniers.

Un risque de résistance croisée avec les inhibiteurs de protéase peut survenir.

L'Indinavir

DCI : indinavir

Famille : inhibiteur de la protéase virale : IP

Spécialité : (Labo.MERCK SHARP & DOHME)

Formes galéniques : gélules blanches opaques à 200 mg, 400 mg.

À conserver dans le conditionnement d'origine car sensible à l'humidité

Les gélules peuvent être conservées 1 semaine hors de leur flacon d'origine.

Dispensation en ville et à l'hôpital

Indication:

Infection à VIH de l'adulte, toujours en association.

Posologie recommandée

2 400 mg/jour en 3 prises de 800 mg, soit 2 gélules à 400 mg matin, midi et soir.

Administration à jeun : 1 heure avant ou 2 heures après les repas

Administration possible avec un repas léger, pauvre en lipides (*pour le petit déjeuner : tartine + confiture + jus de pomme, café sucré ou céréales + lait écrémé ou ½ écrémé*)

Boire 1,5 l par 24 heures afin de limiter le risque de lithiase rénale (dont 0,5 l dans l'heure qui suit la prise).

Les eaux plates enbouteillées ou non, peuvent être consommées sans réserve.

En revanche, certaines eaux gazeuses fortement bicarbonatées sont déconseillées. Préférer alors des eaux telles que Perrier ou San Pellegrino qui peuvent être bues sans restriction.

Effets secondaires:

Lithiase des voies urinaires (4 %) et rares cas d'insuffisance rénale ou de néphrite interstitielle.

Nausées (33 %), diarrhée (25 %), vomissements (15 %), douleurs abdominales (15 %).

Céphalées (25 %), asthénie (25 %), rash cutané, sécheresse de peau (15 %).

Hyperbilirubinémie non conjuguée isolée, augmentation du VGM, augmentation des transaminases, anémie hémolyrique aiguë (rarement).

Chez les patients hémophiles : saignements accrus.

Lypodystrophie et troubles métaboliques (intolérance au glucose, diabète, hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie).

Contre indications:

Allergie connue à l'un des composants du médicament.

Insuffisance hépatique sévère (TP < 50%).

Utilisation prudente en cas d'insuffisance rénale ou d'insuffisance hépatique, ou en cas de grossesse (notamment en fin de grossesse, risque

d'hyperbilirubinémie non conjuguée et risques intercurrents chez le fœtus et le nouveau-né).

Interactions médicamenteuses:

L'indinavir est un inhibiteur du cytochrome P450 CYP3A4.

Tableau V:Associations contre-indiquées : métabolisation par le CYP3A4

Anti-histaminiques	Gastro- enterologie	Anti- tuberculeux	rifampicine
astémizole terfénadine	Cisapride	rifampicine	alprazolam triazolam midazolam

Association déconseillée :Itraconazole , risque d'augmentation des concentrations de l'indinavir.

Un risque de résistance croisée avec les inhibiteurs de protéase peut survenir.

Le Saquinavir

DCI : saquinavir

Famille : inhibiteur de la protéase virale : IP

Spécialité : Invirase* (Labo.ROCHE)

Formes galéniques : gélules à 200 mg.

Dispensation à l'hôpital et en ville

Indications:

Infection à VIH, toujours en association, chez l'adulte et l'adolescent de plus de 16 ans.

Posologie recommandée:

1 800 mg/jour en 3 prises de 600 mg, soit 3 gélules à 200 mg matin, midi et soir.

L'invirase est maintenant préférentiellement prescrite en association avec le Norvir.

En ce cas, la posologie recommandée est la suivante :

Invirase : 800 mg/j en 2 prises de 400 mg soit 2 gélules à 200 mg matin et soir.

Ritonavir 100 : 800 mg/j en 2 prises de 400 mg, soit 4 capsules à 100 mg matin et soir.

Administration dans les 2 heures qui suivent le repas.

Prise possible avec du jus de pamplemousse .

Effets secondaires:

L'Invirase est, en général, bien toléré.

Troubles digestifs à type de diarrhées (17 %), nausées (8 %), gêne et douleurs

abdominales (7 %).

Ulcération de la muqueuse buccale (6 %).

Chez les patients hémophiles : saignements accrus.

Lipodystrophie et troubles métaboliques (intolérance au glucose, diabète, hypertriglycémie, hypercholestérolémie).

Contre-indications :

Allergie connue à l'un des constituants. Terféntine, astémizole, cisapride, rifatutine.

Interaction médicamenteuse

L'Invirase n'agit pas sur le cytochrome P450 CYP3A4.

Associations contre indiquées:

Avec terféntine, astémizole , cisapride, rifatutine.

Résistance : Un risque de résistance croisée avec les inhibiteurs de protéase peut survenir.

Le Nelfinavir

DCI : nelfinavir

Famille : inhibiteur de la protéase virale : IP

Spécialité : (Labo. ROCHE)

Formes galéniques : Comprimés à 250 mg

Poudre orale à 50 mg/g

Dispensation en ville et à l'hôpital

Indication:

Infection à VIH de l'adulte et de l'enfant de plus de 2 ans, toujours en association.

Posologie recommandée:

Chez l'adulte et l'adolescent > 13 ans :

2 250 mg/jour en 3 prises, soit 3 cps à 250 mg matin, midi et soir ou 2 500 mg/j en 2 prises, soit 5 cp à 250 mg matin et soir (en cours d'évaluation).

Chez l'enfant de 2 à 13 ans : 75-90 mg/kg/j en 3 prises, soit 25 à 30 mg/Kg matin, midi et soir.

Administration au milieu des repas (ceci augmente de 50 % la concentration du produit dans le sang)

Pour la poudre orale : ne pas ajouter d'eau dans le flacon.

Prélever le nombre de cuillères-mesure nécessaire puis mélanger à de l'eau, du lait, un supplément diététique ou du flan.

Effets secondaires:

Diarrhée (25 %).

Nausées (5 %), flatulences, éruptions cutanées (3 %).

Neutropénie (5 %), augmentation des CPK (4 %), augmentation des transaminases (2 %).

Chez les patients hémophiles : saignements accrus .

Lipodystrophie et troubles métaboliques (intolérance au glucose, diabète, hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie).

Contre indication:

Allergie connue à l'un des constituants .

Terfénadine, astémizole, cisapride, amiodarone, quinidine, rifampicine, dérivés de l'ergot de seigle comme ergotamine ou dihydroergotamine, triazolam et mydazolam : peuvent réduire les concentrations de nelfinavir.

L'utilisation du viracept au cours de la grossesse est déconseillée sauf si nécessité.

Insuffisance rénale et hépatique.

Diabète, hyperglycémie.

Patients hémophiles.

La poudre orale de nelfinavir contient de l'aspartame, donc son administration est déconseillée aux personnes présentant une phénylcétonurie.

Précaution d'emploi :

Le nelfinavir est un inducteur et un inhibiteur de certains sous-types du cytochrome P450 CYP3A.

Tableau VI: Associations contre-indiquées du nelfinavir (métabolisation par le CYP3A4)

Anti-histaminiques	Gastro-enterologie	Anti-arythmiques	Dérivés de l'Ergot de seigle	Antibiotiques	Psychotropes
astémizole terfénadine	cisapride	amiodarone quinidine	Ergotamine Dihydroergotamine	Rifampicine	triazola midazolam

Pansements intestinaux : Prise à distance des antirétroviraux car risque de malabsorption de ces derniers.

Un risque de résistance croisée avec les inhibiteurs de protéase peut survenir.

L'Amprénavir

DCI : Amprénavir

Famille : inhibiteur de la protéase virale : IP

(Labo. Glaxo-Wellcome)

Formes galéniques : capsules molles à 50 mg et 150 mg, solution buvable

Indications:

Infection à VIH chez l'adulte et l'enfant de plus de 4 ans, toujours en association, après échec ou intolérance aux inhibiteurs de protéases disponibles.

Posologie recommandée:

Adulte et adolescents de plus de 13 ans et de plus de 50 kg .

Capsules molles : 2 400 mg/j en 2 prises, soit 8 capsules à 150 mg matin et soir.

Enfant à partir de 4 ans et de moins de 13 ans ou patient de moins de 50kg.

Capsules molles : 40 mg/kg/j, en 2 prises, soit 20 mg/kg matin et soir sans excéder la dose maximale de 2400 mg/j.

Solution buvable : 45 mg (3ml)/kg/j, en 2 prises, soit 22,5 mg (1,5 ml)/kg matin et soir sans excéder la dose maximale de 2 800 mg/j.

Les posologies d'agénérase capsule et solution buvable ne sont pas superposables.

Enfant de moins de 4 ans : efficacité et tolérance non encore établies.

Administration indifféremment par rapport aux repas.

En cas d'insuffisance hépatique, adaptation de la posologie envisageable sur la base de dosage plasmatique.

Pas d'adaptation de la posologie en cas d'insuffisance rénale.

Pas d'équivalence de posologie d'agénérase capsule et solution buvable.

Contre indication:

Hypersensibilité connue à la molécule ou à l'un de ses excipients.

Effets secondaires:

Troubles gastro-intestinaux : nausée, diarrhée, flatulence, vomissement.

Eruption cutanée, érythémateux ou maculopapulaire, avec ou sans prurit, apparaissent au cours de la deuxième semaine de traitement, en général modérée. Dans 3 % des cas, éruption sévère nécessitant l'arrêt du traitement. Possibilité de syndrome de Stevens Johnson. Arrêt d'agénérase en cas d'éruption grave ou d'éruption d'intensité légère ou modérée accompagnée de signes systémiques ou muqueux.

Paresthésie buccale ou péri-buccale.

Evénements possibles de troubles de la répartition des graisses

(lipodystrophie) et de troubles métaboliques (intolérance au glucose, diabète et hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie).

Augmentation des saignements spontanés chez les patients hémophiles.

Anomalies biologiques rares : élévation des transaminases, hypertriglycéridémie, hyperamylasémie, hyperbilirubinémie.

Tableau VII : Interactions médicamenteuses avec l'amprénavir

Anti-histaminiques	Gastro-enterologie	Dérivés de l'ergot de seigle	Antibiotiques	Psychotropes	Cardiologie
astémizole terfénadine	cisapride pimozide	Ergotamine Dihydroergotamine	Rifampicine	triazolam midazolam flurazepam	bépridil

Un risque de résistance croisée avec les inhibiteurs de protéase peut survenir.

L'association Lopinavir/Ritonavir

DCI : Lopinavir + Ritonavir

Famille : inhibiteur de la protéase virale : IP

Formes galéniques : capsules molles à 133,3 mg/33,3 mg de lopinavir et ritonavir.

Indications:

Avec CD4 < 200, CV > 10 000 et échec ou intolérance d'IP.

Posologie recommandée

Adulte et adolescent > 15 ans : lopinavir/ritonavir : 800 mg / 200 mg par jour, soit 3 capsules matin et soir.

À prendre de préférence en cours d'un repas

Réaliser un ECG avant l'instauration du traitement en raison d'une cardiotoxicité observée chez l'animal.

Pas de données concernant la pharmacocinétique en cas d'insuffisance hépatique ou rénale. Il est peu probable qu'il soit éliminé par dialyse rénale.

En cas d'intolérance au fructose, n'administrer l'ABT 378/r que si réellement nécessaire car les capsules molles contiennent du sorbitol

Prévenir les hémophiles du risque de saignement.

Effets secondaires:

Troubles digestifs : diarrhée, nausées, douleurs abdominales, dyspepsie, vomissements. Signes généraux : asthénie, céphalées.

Troubles cutané-muqueux : éruptions cutanées, sécheresse de bouche.

Troubles biologiques : élévation possible des enzymes hépatiques, des triglycérides et du cholestérol, de l'amylase et de la lipase.

En cas d'hémophilie, risque d'augmentation de nombre d'épisodes de risques hémorragiques.

Lipodystrophie et troubles métaboliques (intolérance au glucose, diabète, hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie).

Risque de sensibilisation en raison de la présence d'huile de ricin dans la capsule molle.

Risque de l'apparition ou d'aggravation d'un diabète sucré chez certains patients.

Atteintes musculaires à type de myalgies, myosite, rarement rhabdomyolyses (surveillance des CPK)

Risques de somnolence pouvant affecter l'aptitude à conduire des véhicules.

Contre-indications:

Allergie à l'un des constituants

Grossesse et allaitement.

Occlusion intestinale car présence d'huile de ricin.

Interactions médicamenteuses:

Antihistaminiques : astémizole, terfénadine .

Sédatifs / Hypnotiques : midazolam , triazolam.

Antiémétiques / Antidiarrhéiques : cisapride.

Neuroleptiques : primozide.

Hypocholestérolémiants de type statines : la simvastatine, la cerivastatine, l'atorvastatine et la lovastatine

Antimigraineux : dérivés de l'ergot de seigle : ergotamine , dihydroergotamine.

Pansements intestinaux : Prise à distance des antirétroviraux car risque de malabsorption de ces derniers.

Un risque de résistance croisée avec les inhibiteurs de protéase peut survenir.

Possibilité théorique de sensibilité à l'ABT 378/r de souches préalablement résistantes à d'autres inhibiteurs de protéase.

L'Atazanavir

DCI : Atazanavir AZV

Famille : inhibiteur de la protéase virale : IP

Formes galéniques : capsules à 200 mg

Indications:

Infection à VIH chez l'adulte toujours en association, après échec ou intolérance aux inhibiteurs de protéases disponibles.

Posologie recommandée:

400mg avec un repas si c'est possible

Effets secondaires:

Augmentation relativement fréquente de la bilirubine

Diarrhées dans 30% des cas

Nausées, vomissements, maux de tête, et douleurs abdominaux

Le Tripanavir

DCI : Tripanavir

Famille : inhibiteur non peptidique de la protéase virale : INPP

Formes galéniques : Comp à 500 mg

Indications:

Infection à VIH chez l'adulte toujours en association avec 200mg de Ritonavir.

Effets secondaires :

Diarrhées, vomissements, maux de tête, douleurs abdominales.

Rarement de la fatigue, de l'élévation des transaminases et des vertiges.

3.4 - Inhibiteurs de la fusion

L'Enfuvirtide

C'est le prototype d'un nouveau type de drogue : les inhibiteurs d'entrée.

Il est bien toléré, mais son administration est uniquement par injection. Il sera important dans le futur pour les thérapies de récupération.

DCI : Enfuvirtide, T- 20

Famille : inhibiteur de fusion : IF

Spécialité : FUZEON* (Labo.HOFFMAN-LA ROCHE)

Formes galéniques : Poudre pour injection 90mg

Indications:

Infection à VIH en association.

4 - Objectifs du traitement :

Les objectifs du traitement antiretroviral sont :

Au plan clinique : Prolongation et Meilleure qualité de la vie.

Au plan virologique : Réduction de la charge virale au stade de l'indetectabilité aussi longtemps que possible.

Au plan immunologique : Reconstitution tant qualitative que quantitative du système immunitaire.

Au plan thérapeutique : Atteinte du virologique avec peu d'effets secondaires corollaire d'une meilleure adhérence au traitement.

Au plan épidémiologique : Réduire la transmission du VIH. [27,28]

5 - Les moyens thérapeutiques :

Il existe actuellement quinze molécules antirétrovirales disponibles pour le traitement de l'infection par le VIH. Celles-ci ont pour cible deux des enzymes nécessaires à la réplication du virus:

a)- La transcriptase inverse, sur laquelle agissent deux familles thérapeutiques, les inhibiteurs nucléosidiques [IN] (analogues nucléosidiques) et les inhibiteurs non nucléosidiques [INN] de cette transcriptase.

b)- La protéase sur laquelle agissent les inhibiteurs de la protéase [IP]. Des molécules ciblant d'autres étapes de la diffusion ou multiplication virale sont en cours de développement.[29]

En théorie, de nombreuses combinaisons thérapeutiques sont donc possibles.

Celles-ci doivent tenir compte des interactions pharmacologiques, des effets secondaires, des données de résistances croisées entre les molécules, de la complémentarité d'activité et de puissance des molécules utilisées.

Par référence aux huit étapes de la réplication du virus, les traitements peuvent aujourd'hui agir sur cinq stades de sa vie :

- Inhibiteurs de la fusion (stade 1).
- Inhibiteurs de la Transcriptase Inverse (stade 3) par les inhibiteurs nucléosidiques et les inhibiteurs non nucléosidiques.
- Inhibiteurs de l'intégrase (stade 5) par thérapie génique.
- Inhibiteurs de la Transcription par les ARNm viraux par thérapie génique.
- Inhibiteurs de l'assemblage (Stade 7) par les inhibiteurs de la protéase

6 - Les traitements disponibles :

Les ARV actuellement utilisés appartiennent à quatre grandes familles :

- Les Inhibiteurs Nucléosidiques qui sont utilisés par la Transcriptase Inverse pour fabriquer une mauvaise copie d'ADN.
- Les Inhibiteurs Non Nucléosidiques qui agissent comme les nucléosidiques au même niveau.
- Les Inhibiteurs de Protéases agissent en empêchant les protéines virales fabriquées de s'assembler pour former d'autres virus.
- Les Inhibiteurs de la fusion peu nombreux bloquent l'attachement et la pénétration du virus dans la cellule .

Les autres traitements (thérapies géniques, Interféron,...) font l'objet d'essais thérapeutiques à très petite échelle.

7 - Indications du traitement[33]

7.1 – Protocoles préférés

Il existe quatre régimes d'efficacité prouvés qui sont proposés en traitement de première ligne chez les patients naïfs de traitement antirétroviral. Ils associent 2 inhibiteurs nucléosidiques (d4t ou AZT, lamivudine) à un inhibiteur non nucléosidique (nevirapine ou efavirenz).

Tableau VIII : Protocoles types du traitement ARV

Stavudine Ou + Zidovudine	Lamivudine	Nevirapine + Ou Efavirenz
---------------------------------	------------	---------------------------------

7.2 - Raisons motivant le choix de ces régimes

Efficacité prouvée.

Toxicité réputée faible.

Facilité d'administration (disponibilité des combinaisons fixes).

Absence de besoins de chaînes de froid.

Disponibilité dans le pays.

Coût faible.

7.3 - Informations à prendre en comptant sur certaines molécules

7.3.1 - Les nucléosidiques et apparentés

Deux (2) associations de nucléosidiques ne sont pas recommandées :

⇒ AZT/d4T du fait d'antagonisme entre les deux molécules.

⇒ D4T/ddI du fait de sa toxicité chez les femmes enceintes.

Le ténofovir (TDF) est un excellent nucléosidique (une prise quotidienne bien tolérée) qui pourrait être une option mais qui reste encore réservé au traitement de seconde ligne du fait de son manque de disponibilité et de son coût.

L'association fixe AZT/3TC/ABC n'est pas recommandée en première du fait d'une très faible efficacité chez les patients présentant une charge virale élevée. Toutefois ce régime peut être utilisé lorsque les non nucléosidiques ou les inhibiteurs de protéase ne peuvent l'être. Il

constitue également une bonne alternative chez les patients VIH2 ou chez les patients co-infectés VIH/Tuberculose.

Les combinaisons fixes d4T/3TC ou AZT/3TC sont des combinaisons très utiles pour faciliter l'initiation du traitement (15 premiers jours) des trithérapies contenant la névirapine.

7.3.2 - Les non nucléosidiques

Les combinaisons basées sur les non nucléosidiques (névirapine et éfavirenz) sont maintenant les combinaisons les plus largement prescrites au niveau international.

Elles sont puissantes et simples d'utilisation et c'est pourquoi elles sont prescrites en première intention. Le choix de l'une ou l'autre molécule dépend des caractéristiques des patients (pathologies associées, contre indications, risques d'interférences médicamenteuses), du coût et de l'accessibilité. D'une façon générale la névirapine pourrait être préférée chez les femmes en âge de procréer ou chez certaines femmes enceintes et l'éfavirenz chez les patients co-infectés VIH/Tuberculose.

L'éfavirenz ne devra pas être administré aux femmes enceintes sauf si une contraception efficace est assurée. L'éfavirenz ne doit pas être administré aux femmes enceintes, en particulier pendant les deux premiers trimestres de grossesse.

7.3.3 - Les inhibiteurs de protéase

Bien que demeurant acceptables, les inhibiteurs de protéase ne sont plus recommandés en première ligne du fait de leur coût, du nombre de prises élevées, des interactions médicamenteuses plus importantes, et de la nécessité d'une chaîne de froid fonctionnelle pour les régimes boostés par le ritonavir.

Ils seront toutefois choisis en première ligne en cas de :

Risque élevé aux nucléosidiques ou aux non nucléosidiques (> 5 de à 10% de prévalence),

Infection par un virus non sensible aux non nucléosidiques : VIH1 groupe O ou VIH2; dans ce dernier cas lopinavir/ritonavir sera préféré au nelfinavir moins efficace.

Intolérance aux non nucléosidiques.

7.3.4 - les combinaisons fixes

Les antirétroviraux présents dans une combinaison fixe (dans un même comprimé) présentent des avantages intéressants comparés aux formulations conventionnelles :

Favorisent l'observance du malade,

Diminuent les erreurs de prescription et d'administration,

Facilitent la gestion des stocks,

Facilitent le stockage.

Leurs inconvénients :

Impossibilité d'individualisation des doses de chaque molécule.

Pas de formulations pédiatriques.

8 - Indications de changements de régime [33]

8.1- Echec du traitement

8.1.1- Critères cliniques d'échec thérapeutique

- Survenue d'une nouvelle infection opportuniste ou tumeur maligne, à différencier d'une manifestation de reconstitution immunitaire qui peut survenir dans les trois mois suivant l'initiation du traitement antirétroviral.

- Récurrence d'une ancienne infection opportuniste.

- Survenue ou récurrence d'une affection du stade III de l'OMS

8.1.2- Critères immunologiques d'échec thérapeutique

Retour du nombre de CD4 aux niveaux ou sous les niveaux pré thérapeutiques en l'absence de la survenue d'une infection concomitante pouvant expliquer cette baisse.

Baisse de plus de 50% du nombre de CD4 par rapport au pic atteint sous traitement en l'absence de la survenue d'une infection concomitante pouvant expliquer cette baisse.

8.2- Intolérance à une molécule des régimes de première ligne

En cas d'effet secondaire pouvant être imputé à une molécule particulière, celle-ci est remplacée par une molécule de la même famille ne présentant pas le même type d'effet secondaire.

Tableau IX: Alternatives de substitution en cas d'intolérance à une molécule ARV

Effet secondaire	Molécule incriminée	Molécule de substitution
Trouble du système nerveux central	EFV	NVP

Trouble gastro-intestinaux	AZT	D4T
Toxicité hématologique	AZT	D4T
Rash avec risque vital	NVP	IP
Hépatotoxicité	NVP	EFV
Lipoatropie	D4T	EFV (sauf si grossesse)
Pancréatite	D4T	AZT
Neuropathie	D4T	AZT

9 - Régimes recommandés en cas d'échec au traitement de première ligne [37]

9.1- Principe

En cas d'échec au traitement de première ligne on devra proposer un nouveau régime comprenant 3 nouvelles molécules dont une classe nouvelle (pas encore utilisée par le patient).

9.2- Régimes de deuxième ligne recommandés en cas d'échec thérapeutique

Echec sous	⇒	Changer pour
<p style="text-align: center;">D4T + 3TC + NVP ou EFV</p>	⇒	<p style="text-align: center;">TDF ou ABC + ddl + LPV/r ou SQV/r</p>

Figure 6 : Schéma pour régimes de 2^{ième} ligne ARV

D - LES ANTIRÉTROVIRAUX AU MALI

Au Mali l'analyse de la situation de l'épidémie en 1999 a permis de révéler dans le cadre de la réponse nationale que le traitement antiretroviral est resté largement défavorisé par rapport aux autres aspects de la lutte. Cependant cette thérapie est reconnue être partie intégrante de la prévention et a donné des résultats satisfaisants à travers certaines initiatives africaines.

L'engagement des chefs d'état et de gouvernement face à l'épidémie en Afrique, et la possibilité d'avoir les ARV à coût inférieur à 90% comparé aux pays du Nord par les pays africains, l'engagement personnel du chef de l'état du Mali dans les activités de lutte contre le SIDA et la volonté politique de son gouvernement se sont traduits par la mise en place d'une ligne budgétaire pour les activités de prise en charge des malades pour l'année 2001. L'IMAARV née de cette volonté vise à l'utilisation des ARV à une large échelle à travers la promotion des prix de ces molécules.

1 - L'accès aux antirétroviraux [38]

L'accès aux ARV au Mali a connu une évolution à deux vitesses, car les ARV existaient de façon effective et suivie avant même la mise en place de L'IMAARV.

L'avènement de l'IMAARV a favorisé l'acceptation des patients à être mis sous traitement antiretroviral, et a facilité le bon déroulement du traitement.

2 - L'IMAARV

2.1- Historique

Un document intitulé « Initiative Malienne d'Accès aux Antirétroviraux » (IMAARV) a été élaboré en juin 2001, sous forme d'un plan d'action, validé par le conseil élargi du cabinet du ministre de la santé[4].

Des négociations furent engagées avec les firmes pharmaceutiques productrices d'antirétroviraux, afin d'obtenir une réduction de leur prix de vente. Une négociation directe eut lieu avec les laboratoires Glaxo Wellcome et Merck Sharp & Dohme. Des échanges de courriers officiels avec Bristo Meyers Squibb et Boehringer ont abouti pour BMS à la mise en route au Mali du programme <Acces to HIV/ AIDS care and treatment> ; Boehringer s'est engagé, par l'intermédiaire de l'UNICEF à livrer gratuitement la névirapine destinée à la prévention de la transmission mère-enfant.

Une décision ministérielle a mis en place quatre commissions techniques pour la gestion de l'initiative :

- Un comité médical chargé des schémas de traitement et de la formation du personnel ;
- Un comité pour les aspects sociaux ;
- Un comité d'éligibilité au traitement et de suivi ;
- Un comité de gestion de médicaments et réactifs.

L'accord signé avec G-W et MSD le 26 avril 2001 met un accent particulier sur la maîtrise du circuit des médicaments pour éviter qu'ils ne se retrouvent dans la rue ou dans d'autres pays.

Le lancement officiel de cette initiative a eu lieu début avril 2001 par le ministère de la santé.

Trois sites ont été retenus pour le démarrage, deux centres hospitaliers et un centre spécialisé géré par une ONG, le CESAC tous à Bamako.

L'évolution de la stratégie de lutte contre le VIH/SIDA a abouti à la décentralisation des sites de dispensation dans certaines régions du Mali au cours de l'année 2005.

2.2- Objectifs

- Améliorer la qualité de vie des personnes séropositives.
- Améliorer la prise en charge thérapeutique des personnes séropositives et proposer des traitements prophylactiques (dans le cadre de la prévention de la transmission du VIH de la mère à l'enfant rendant et des accidents d'exposition au sang) en rendant accessibles les ARV.
- Améliorer les capacités thérapeutiques.

2.3- Stratégies

- Satisfaire aux conditions préalables à l'utilisation des ARV.
- Assurer la bonne gestion des ARV et réactifs.
- Assurer une sélection rigoureuse des patients en fonction de critères biocliniques et socio-économiques dans un souci d'équité.
- Assurer la pérennisation de l'accès aux ARV.
- Evaluer les résultats obtenus grâce aux projets de recherche accompagnateurs.
- Améliorer la capacité d'intervention du secteur social.
- Evaluer périodiquement l'IMAARV.

2.4 - Prise en charge des PVVIH au Mali

Dans un premier temps et par souci d'efficacité, ces centres seront basés à Bamako et une extension régionale progressive a été envisagée. Ainsi, les structures sanitaires de références ci-dessous étaient retenues pour la prescription des antiretroviraux au départ. Il s'agit:

- Services de Médecine Interne et des maladies infectieuses de l'Hôpital du Point G.
- Service d'Hepato-Gastro-Enterologie de l'Hôpital Gabriel TOURE.
- Service de Pédiatrie de l'Hôpital Gabriel TOURE.
- Service de Gyneco-obstetrique de l'Hôpital Gabriel TOURE.
- Le CESAC

2.5 – Critères de Surveillance biologique

- Jo: NFS, Créatinine, Transaminases, Glycémie, CD4/CD8, Radio pulmonaire.
- M1: NFS, Plaquette, Créatinine, Transaminases, ARN-VIH1
- M2: NFS, Créatinine, Transaminases, Glycémie, (Triglycérides, cholestérol, lipasémie selon les besoins).
- M6, M12, M18, M24.....idem M2 + CD4/CD8, ARN-VIH1

3 - Les différents ARV utilisés au Mali [4]

Tableau X : Les ARV autorisés au Mali [4]

DCI	SPECIALITÉ	GÉNÉRIQUE DE MARQUE
Didanosine 50mg comp Bte 60	Videx® (Lab. BMS)	
Didanosine 100mg comp Bte 60	Videx® (Lab. BMS)	
Didanosine 150mg comp Bte 60	Videx® (Lab. BMS)	
Didanosine 200mg comp Bte 60	Videx® (Lab. BMS)	
Didanosine Solution 2g	Videx® (Lab. BMS)	
Didanosine Solution 4g	Videx® (Lab. BMS)	
Éfavirenz 200mg gel Bte 90	Stocrin® (Lab. MSD)	Éfavir® (Lab. Cipla)
Indinavir 400mg gel Bte 180	Crixivan® (Lab. MSD)	
Lamivudine 150mg comp Bte 60	Epivir® (Lab. GlaxoWellcome)	Avolam® (Lab. Ranbaxy)
Lamivudine solution 10mg/ml- Flacon	Epivir® (Lab. GlaxoWellcome)	Avolam® (Lab. Ranbaxy)
Nelfinavir solution 50mg/ml- Flacon	Viracept®	
Névirapine 200mg comp Bte 60	Viramune® (Lab. Boehringer Ingelheir)	Nevipan® (Lab. Ranbaxy) Nevimune® (Lab. Cipla)
Névirapine Solution 50mg/ml- Flacon	Viramune®	Nevipan® (Lab. Ranbaxy) Nevimune® (Lab. Cipla)
Stavudine 30mg gel Bte de 56	Zérit® (Lab. BMS)	Avostav® (Lab. Ranbaxy) Stavir® (Lab. Cipla)
Stavudine 40mg gel Bte de 56	Zérit® (Lab. BMS)	Avostav® (Lab. Ranbaxy) Stavir® (Lab. Cipla)
Stavudine Solution 1mg/ml-Falcon	Zérit® (Lab. BMS)	Avostav® (Lab. Ranbaxy) Stavir® (Lab. Cipla)
Zidovudine 300mg comp Bte 60	Retrovir® (Lab. GlaxoWellcome)	Aviro-Z® (Lab. Ranbaxy)

Zidovudine Solution 100mg/ml-Flacon 200ml	Retrovir® (Lab.GlaxoWellcome)	Aviro-Z® (Lab.Ranbaxy)
Zidovudine + Lamivudine 300mg + 150mg Bte 60	Combivir®(Lab.GlaxoWellcome)	Avocomb®(Lab.Ranbaxy) Duovir®(Lab.Cipla)

4 - Les schémas thérapeutiques homologués au niveau de l'IMAARV

[46]

4.1- Les traitements de première intention recommandés en priorité

Il s'agit de 2 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) et d'un inhibiteur de protéase (IP) ou de 2 inhibiteurs de la transcriptase inverse et d'un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTR).

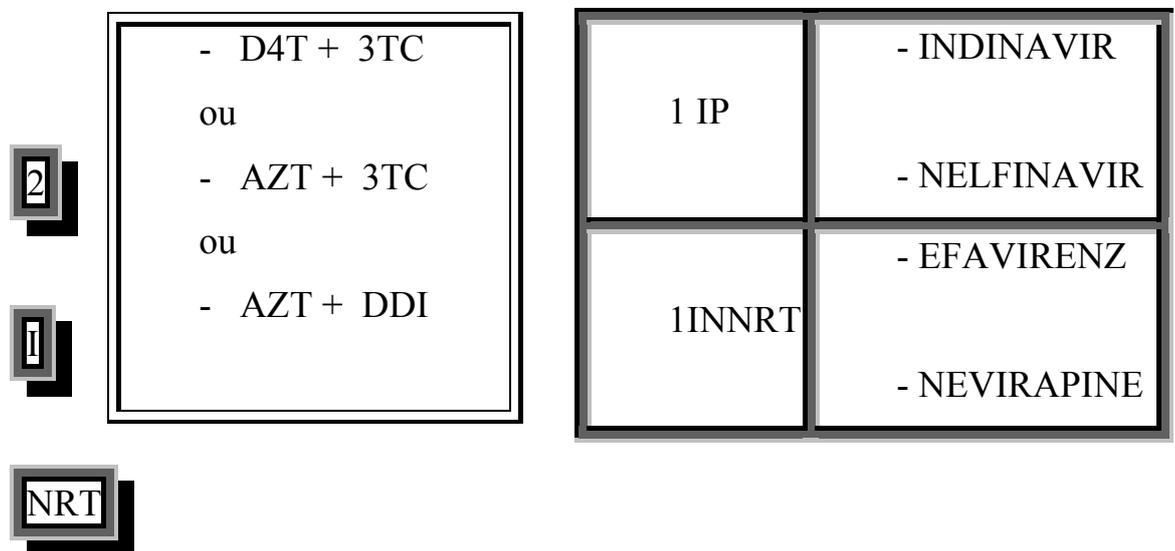


Figure 7 : Schéma de 1^{ère} ligne IMAARV

4.2- Autres traitements à initier

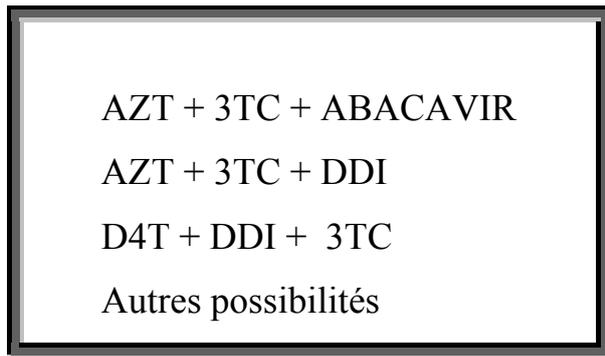


Figure 8 : Schéma-test IMAARV

METHODOLOGIE.

1. CADRE ET LIEU DE L'ETUDE:

1-1. Bamako

Bamako capitale de la République du Mali est encerclée par cinq collines gréseuses et tabulaires (Koulouba, Farakoulou, Koulimagnikoulou, Point G Koulou et Lassa Koulou). Elle comporte en son sein six (6) communes avec onze (11) centres de santé communautaire dont six (6) centres de santé de référence, deux (2) hôpitaux nationaux, un (1) centre d'odontostomatologie et huit (8) établissements spécialisés dans la recherche en santé. Le taux de séroprévalence à Bamako est de 2.5 % [3].

1 -2. Le centre hospitalier et universitaire du Point G

Le CHU du Point G existe depuis le début du siècle passé . Il est constitué à partir d'un hôpital militaire issu de la période coloniale et s'est développé grâce aux constructions progressives de 1906, 1937, 1955-1956, 1972-1973 et 1986-2000. Erigé en hôpital en 1959 et après avoir

expérimenté l'autonomie de gestion il est transformé en 1992 en établissement public à caractère administratif doté de la personnalité morale et de l'autonomie de gestion.

Le CHU du Point G est un centre hospitalier de 3^{ème} référence qui se situe au sommet de la pyramide sanitaire du Mali. Malgré son retrait du centre ville car situé au sommet de la colline du Point-G, il reçoit les patients de toutes les communes et du reste du pays.

Il constitue avec les hôpitaux Gabriel Touré et Kati, les centres hospitalo-universitaires de Bamako. Il comprend :

- Les services de médecine : Médecine Interne, Hémato-oncologie, Cardiologie A, Cardiologie B, Néphrologie, Pneumo-Phthisiologie, Neurologie, Infectiologie, Psychiatrie),
- Les services de chirurgie: Chirurgie A, Chirurgie B, Urologie, Gynéco-obstétrique, Urgence-anesthésie-réanimation),
- Le service d'imagerie médicale et de médecine nucléaire
- Le service du laboratoire de biologie médicale et hygiène hospitalière
- Le service de la pharmacie hospitalière
- Le service social
- Le service de maintenance
- La direction constituée par ses composantes administratives, financières, comptables et d'informations hospitalières.

Les services impliqués dans la prise en charge des PVVIH/SIDA sont la médecine interne, l'infectiologie, le service social appuyé par la psychiatrie, le laboratoire de biologie médicale et hygiène hospitalière et la pharmacie hospitalière.

1-2 -1 Pharmacie hospitalière

Le bureau du pharmacien dispensateur a servi de réception des patients. Nous disposons d'une armoire à deux battants pour détenir les ARV, deux tables et un ordinateur de travail.

1-2-1.1- Structures

La pharmacie de l'hôpital du Point G comprend :

- Cinq bureaux de fonction dont un servant alternativement pour la dispensation des ARV,
- Un magasin de stockage et de dispensation des produits de cession aux services.
 - Un espace de traitement informatisé des ordonnances nominatives, l'encaissement des recettes et la dispensation des produits.
- Une salle de garde pour la dispensation en dehors des heures normales de service.

1-2-1.2- Ressources humaines

Le personnel comprend:

- Quatre pharmaciens dont le chef de service,
- Huit étudiants faisant fonction d'internes en pharmacie,
- Une assistante médicale spécialiste en santé publique,
- Un technicien supérieur de labo-pharmacie major du service,
- Une technicienne, agent technique de santé,
- Une technicienne de chimie industrie
- Un aide comptable,
- Une caissière
- Quatre manœuvres, agents de surface

1-2-1.3- Les missions

La pharmacie assure la disponibilité au sein de l'hôpital des médicaments et dispositifs médicaux, indispensables à la prise en charge des malades hospitalisés, des malades atteints d'une maladie sociale dont le VIH-SIDA et suivis par un service au sein de l'hôpital et des malades admis en urgence.

Globalement et en plus des activités de préparation, de reconditionnement, elle procède à l'approvisionnement en médicaments et dispositifs médicaux, leur gestion et leur dispensation.

Elle mène des activités d'encadrement et de recherche opérationnelle.

2 – Type et Période d'étude :

Il s'agit d'une étude prospective exhaustive, transversale de l'évaluation de l'observance des patients sous traitement ARV au CHU du Point G.

Notre étude s'est déroulée de février 2005 à janvier 2006 soit 12 mois d'observance.

3 – Population d'étude

Notre étude a porté sur des patients séropositifs sous traitement ARV, suivis à l'Hôpital du Point G.

4 – Recrutement et éligibilité

4.1 - Critères d'inclusion

Les patients retenus ont été ceux sous ARV et suivis au CHU du Point G, ayant au moins un mois de traitement et acceptant d'adhérer à l'étude.

4.2 - Critères de non inclusion

Ont été exclus de notre étude les patients séropositifs ne bénéficiant pas de traitement ARV, ceux sous ARV suivis en dehors du centre hospitalier du Point G et ceux ne y'en pas adhéré à l'étude.

4.3- Echantillonnage :

Les variables que nous avons ciblées sont d'ordres : $n = \sum^2 \alpha p q i^2$

Avec p =prévalence d'observance avec $p=60\%$ dans une étude récente au CHU du Point-G

$\Sigma=1,96$ ou $\Sigma\approx 2$

$q=1-p$

i =précision souhaitée (5%)

Notre étude s'est portée sur $n=344$ cas de patients.

4.4- Variables étudiées :

4.4.1- Variables socio-démographiques :

Les variables socio-démographiques étudiées sont les suivantes âge, sexe, statut matrimonial, type du régime de mariage (polygame, monogame, mariage hétérosexuel, mariage homosexuel, etc....)

4.4.2- Variables biologiques :

Il s'agit ici de la détermination de :

-Nombre de lymphocytes T CD4 initial, puis 3 mois au cours du traitement et 6 mois.

4.4.3- Variables thérapeutiques :

Nous avons identifié :

- Le type de schéma thérapeutique,
- Traitement antirétroviral antérieur,
- Nombre d'effets indésirables au cours du suivi,
- Observance mensuelle moyenne,
- Les causes de l'inobservance et ses conséquences.

4.5- Déroulement de l'étude :

Les patients étaient reçus dans le bureau du pharmacien dispensateur.

Pour les nouveaux cas, après une brève entrevue avec le patient sur la maladie, le pharmacien dispensateur informait sur la façon correcte d'administrer les médicaments prescrits et des effets indésirables possibles pouvant survenir surtout au premier mois du traitement, l'observance du traitement, des interactions avec l'alimentation et l'automédication.

Un cahier de suivi individuel du patient était rempli. Les médicaments étaient délivrés au patient tout en l'informant de son prochain rendez-vous.

Toutes ces activités étaient faites dans un cadre de confidentialité.

Chaque patient, étant au moins à son deuxième mois, était interrogé par rapport aux facteurs le permettant une bonne observance et/ou une mauvaise observance, les effets secondaires, les ruptures de médicaments, les changements de régime ...etc.

4.5.1- Collecte des données :

Alors qu'il n'existe pas de méthode de référence pour une évaluation quantitative de l'observance, le choix en Afrique est relativement limité en raison du plateau technique disponible (les dosages plasmatiques d'ARV ou l'usage de piluliers électroniques ne sont pas envisageables localement) ou du niveau d'éducation des patients concernés (auto-questionnaires non adéquats dans une population à fort pourcentage d'illettrés) [54]. Notre recueil de données sur l'observance s'est basé principalement sur les informations recueillies dans la salle de dispensation par le pharmacien. Ce dernier a conduit des entretiens individuels mensuels lors de la délivrance des médicaments, sur la base d'un questionnaire comprenant des questions fermées pour la plupart. Il assumait également le décompte des comprimés restants et la vérification des dates de rendez-vous en présence du patient si toutefois ce dernier

n'est pas en retard, ce qui pouvait susciter une réévaluation des déclarations du patient.

L'estimation quantitative de l'observance s'est basée sur les déclarations concernant le nombre de prises manquées au cours du mois précédant la dispensation.

Elle a été calculée à partir du rapport, exprimé en pourcentage, entre le nombre de comprimés déclarés comme pris et le nombre de comprimés prescrits.

Cette

estimation intègre les quantités déclarées comme prises pour chaque produit de

la multithérapie, en faisant la moyenne des observances déclarées pour chaque

médicament. Les interruptions de traitement pour raison médicale ont été exclues des situations d'inobservance. Dans le cas où les patients fréquentaient

la pharmacie de manière irrégulière, des contacts ont été souvent établis.

Des mesures adaptées à chaque situation individuelle ont été mises en œuvre par l'assistant social et le médecin traitant.

Les données ont été saisies avec le logiciel Epi Info version 6.04cfr. Les analyses ont été conduites avec les logiciels Epi Info version 6.04 ou Stata version 6.0.

La comparaison de différents sous-groupes de la cohorte à un moment donné,

de suivi a été réalisée par le test de Kruskal Wallis pour les variables quantitatives.

La comparaison de l'observance entre deux points dans le temps a été réalisée avec le test de Wilcoxon pour séries appariées.

4.5.2- Analyse des données :

Les données ont été recueillies au cours des activités de dispensation puis une exploitation rationnelle a été faite à partir des dossier-patients, du logiciel de suivi et des différents supports de gestion utilisés.

Au cours de notre étude nous utilisons :

La méthode directe : En se rendant pendant des heures de prises chez les patients de temps en temps dans l'improvisé.

La méthode indirecte : il s'agit d'informations recueillies auprès du patient ou auprès de ses proches; sur l'état clinique du patient.

Le dosage des CD4

4. 6 Aspects éthiques :

-Les analyses médicales et biologiques de nos patients étaient gratuites et gérées dans l'anonymat.

- Les patients étaient reçus dans la confidentialité.

Tableau XI: Diagramme de Gantt.

Période	février	mars	avril	mai	juin	juillet	août	Sep- tembre	Octo- bre	Novem- bre	Décem- bre	janvi- er	février	ma- rs	avril	mai	juin
Revue de la littérature et la rédaction du protocole	X	X															
Enquête		X	X	X	X												
Suivi des malades			X	X	X	X	X	X	X	X	X						
Analyse des données et rédaction de la thèse											X	X	X				
Correction														X	X	X	

Tableau XII : Répartition des patients sous traitement ARV selon leur situation matrimoniale.

Situation matrimoniale	Fréquence	Pourcentage
Marié	214	62.0
Veuf (ve)	78	22.6
Célibataire	44	12.7
Divorcé	9	2.6
TOTAL	345	100.0

Il ressort de ce tableau que la majorité de nos patients sous traitement ARV étaient mariés.

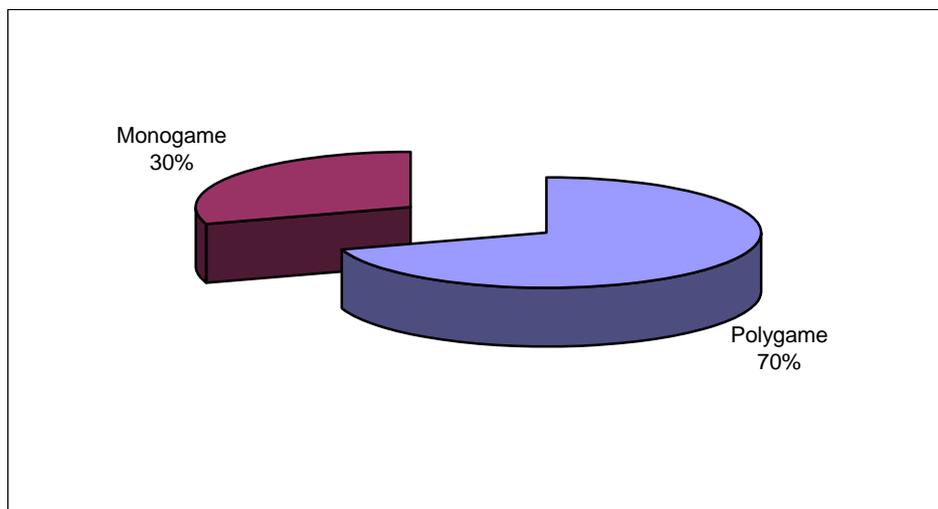


Figure 10: Répartition des patients sous traitement ARV selon le régime matrimonial.

Parmi les mariés, les veufs (ves) et divorcés, le régime polygame était prédominante.

Tableau XIII: Répartition des patients sous traitement ARV selon leur mode de vie

Mode de Vie	Fréquence	Pourcentage
En Couple	168	48.7
En Grande famille ou avec les parents	151	43.8
Avec les enfants	18	5.2
TOTAL	345	100.0

La vie en couple était majoritaire chez nos patients en traitement ARV.

Tableau XIV: Répartition des patients sous traitement ARV selon la profession

PROFESION	Fréquence	Pourcentage
Ménagères	159	46.1
Vendeur+hôtelier+teinturier+dépanneur+ Soudeur+Mécanicien+marabout+photographe+artisan	50	14.5
Fonctionnaires : secrétaire de bureau+aide soignant+enseignant+agronome+retraités	42	12.2
Commerçants+aide comptables	40	11.6
Chauffeurs+Transitaires	16	4.6
Cultivateurs	14	4.1
Ouvrier+gardien+employé+boulangier	10	2.9

Militaires	7	2.0
Elèves	4	1.2
Artistes	3	0.9
Total	345	100.0

Les ménagères étaient majoritaires; soit au nombre de 159/345 patients sous traitement ARV.

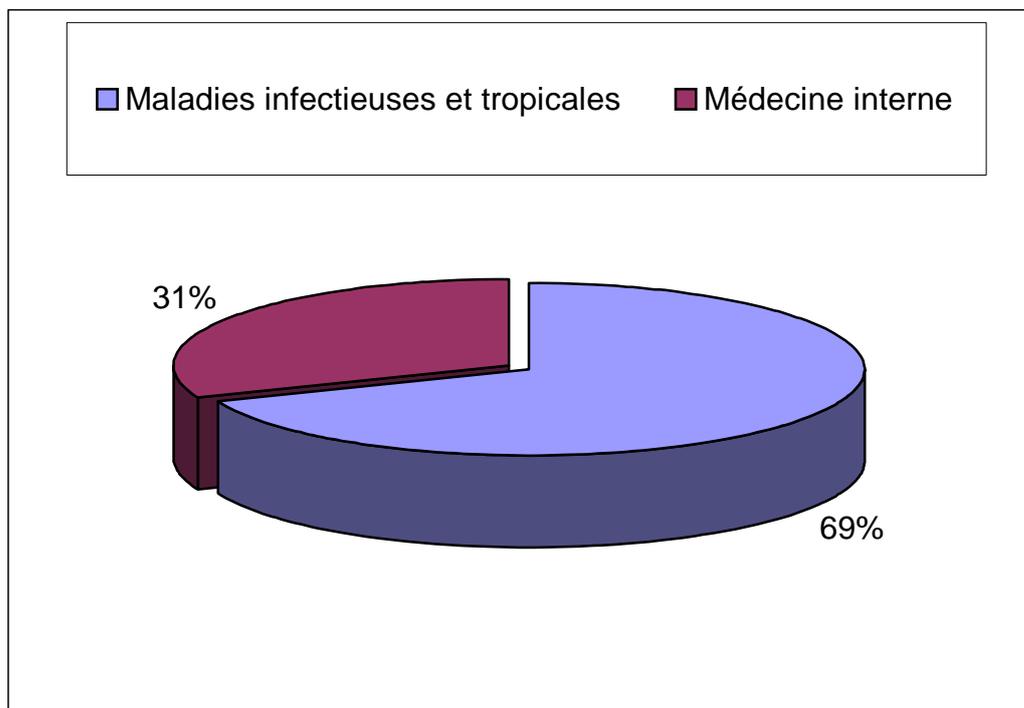


Figure 11: Répartition des patients sous traitement ARV selon le service prescripteur.
La majorité de nos patients venaient du service des maladies infectieuses et tropicales.

Tableau XV: Répartition des patients sous traitement ARV selon l'âge.

AGE	Fréquence	Pourcentage
19- 29	85	24.6
30- 49	220	63,8
≥ 50	40	11.6
<u>Total</u>	345	100.0

La tranche d'âge de 30 à 49 ans été prédominante dans notre étude

B- DONNEES SUR LES MOLECULES PRESCRIPTEURS :

Tableau XVI: Répartition des patients sous traitement ARV selon l'association de molécules.

Molécules prescrites	Fréquence	Pourcentage
(Epivir + Zérit + Nevirapine) = Triomune	118	34.2
Combivir + Nevirapine	81	23.4
Combivir + Stocrin (Efavirenz)	56	16.2
Epivir + Zérit + Stocrin (Efavirenz)	35	10.1
Combivir + Indinavir	22	6.4
Combivir + Indinavir + Ritonavir	18	5.2

Epivir + Zérit + Indinavir	14	4
Abacavir + Lopimune (Kaletra) + Videx	1	0.3
TOTAL	345	100.0

L'association lamivudine-stavudine-névirapine était la plus prescrite chez nos patients.

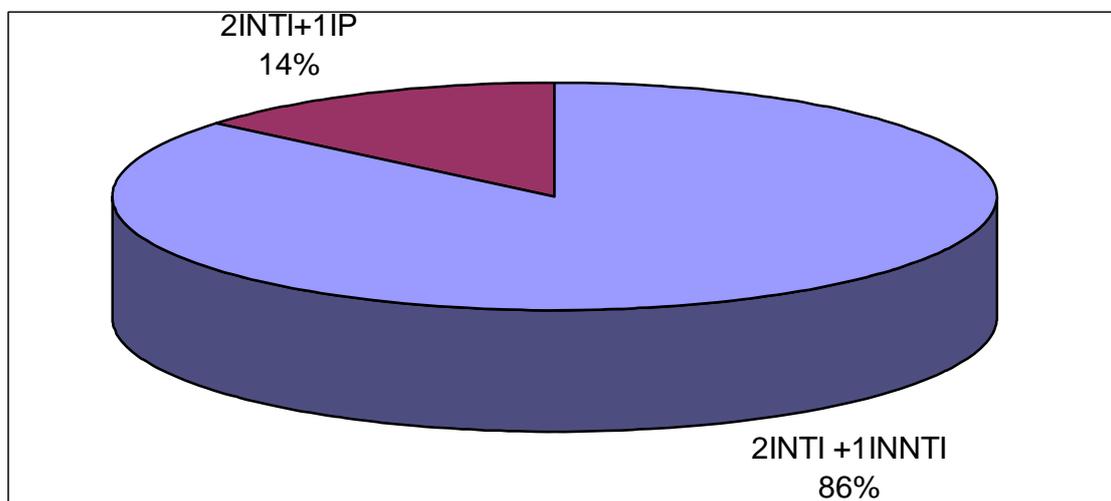


Figure 12: Répartition des patients sous traitement ARV selon le schéma thérapeutique.

Le schéma le plus utilisé était 2INTI+1INNTI, ce qui était en rapport avec la souche de VIH1.

C- OBSERVANCE :

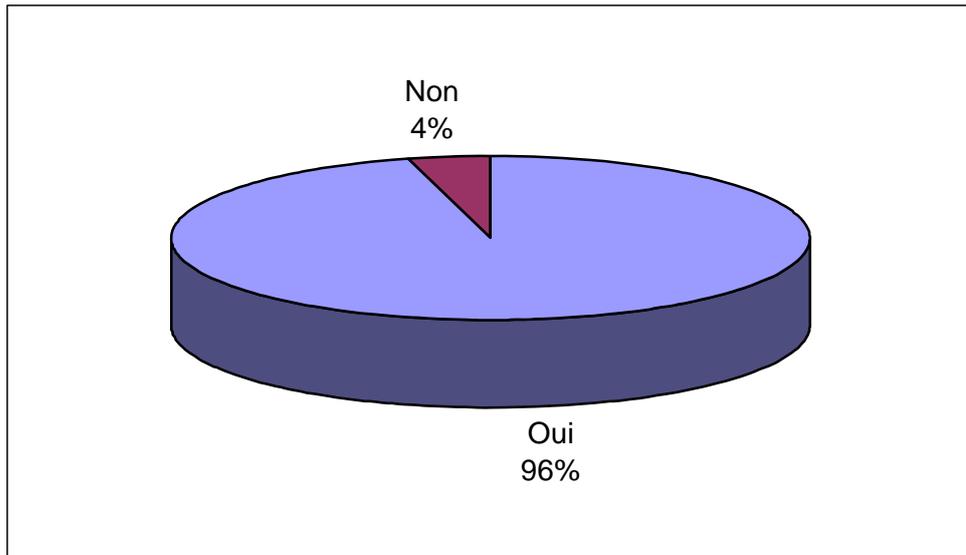


Figure 13: Répartition des patients sous traitement ARV selon le respect de la posologie des médicaments.
Il ressort de cette figure que la majorité de nos patients respectaient la posologie.

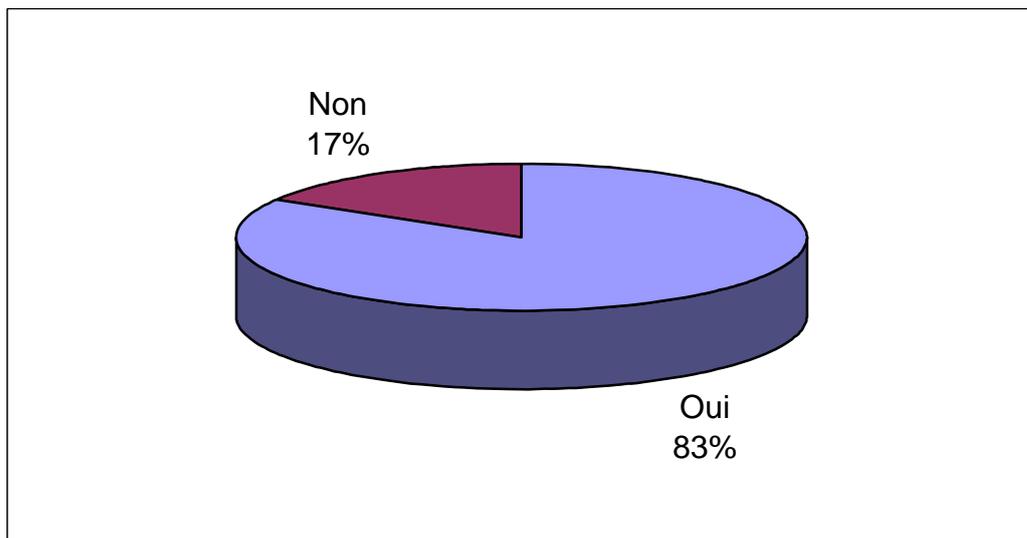


Figure 14: Répartition des patients sous traitement ARV selon le respect des intervalles de prise conformément à la prescription.
La majeure partie de nos patients sous ARV respectait les intervalles de prise.

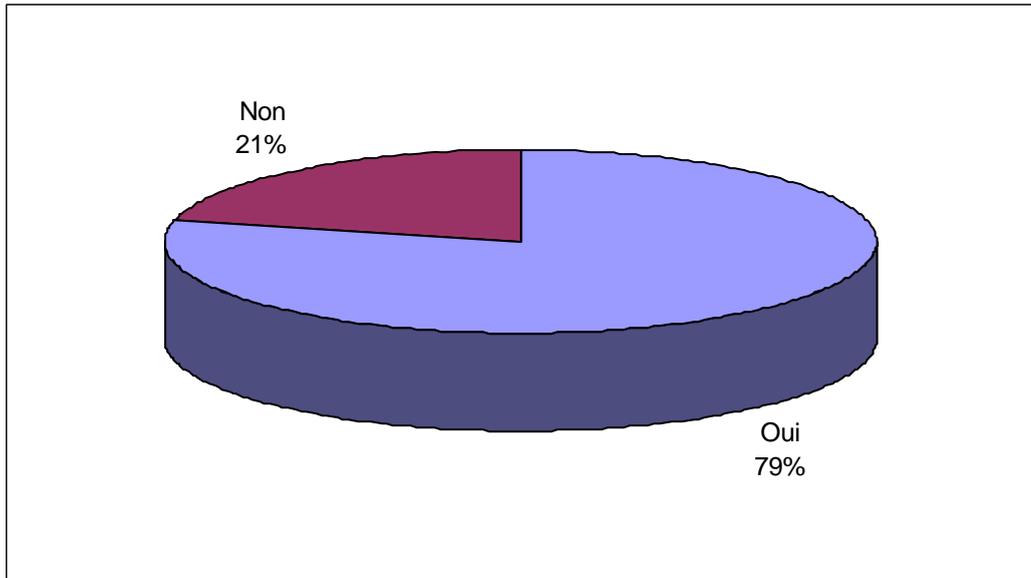


Figure 15: Répartition des patients sous traitement ARV selon que leurs familles soient informées.

La majorité des patients avaient leurs familles informées.

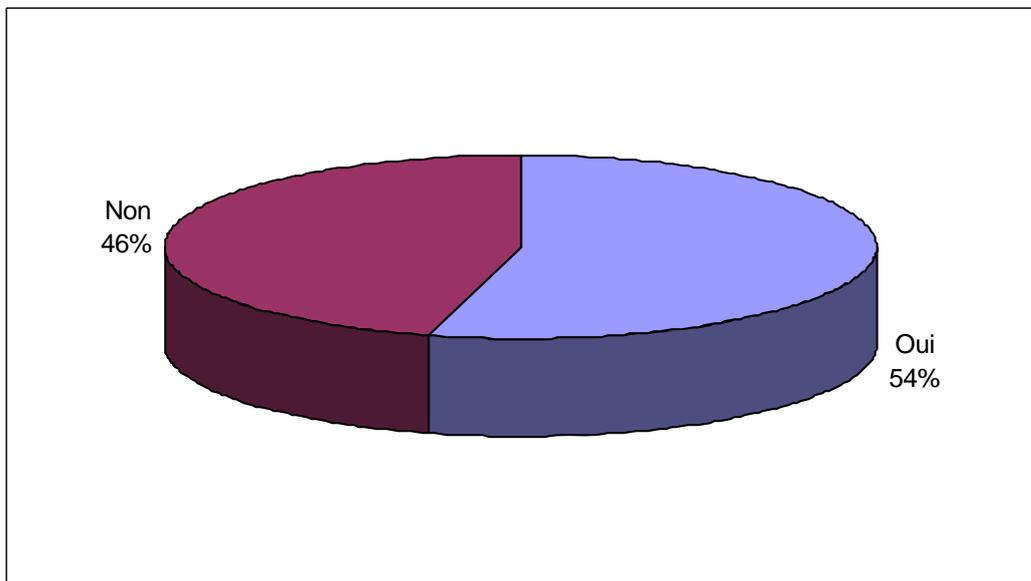


Figure 16: Répartition des patients sous traitement ARV en fonction de leur réponse aux visites à domicile ou un contact téléphonique du prestataire

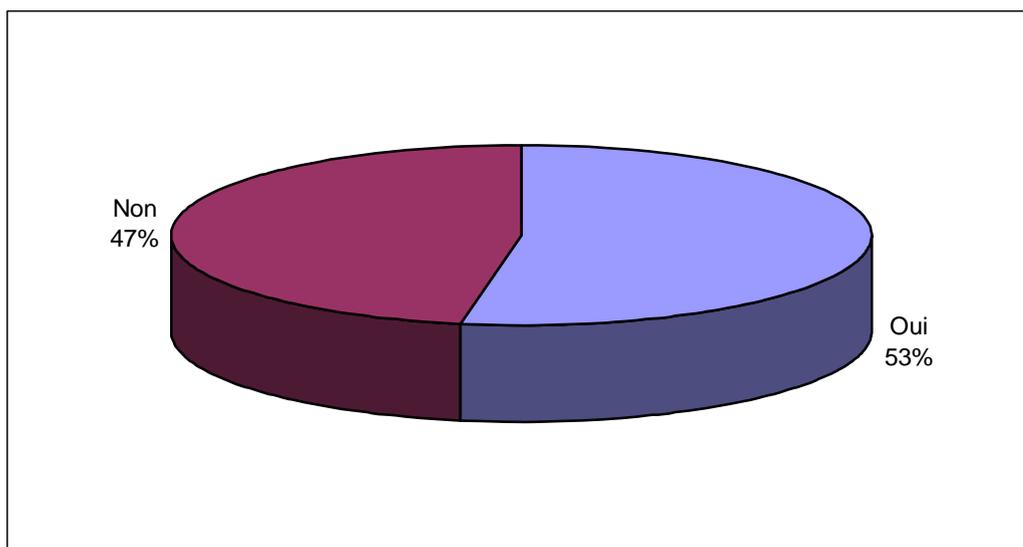


Figure 17: Répartition des patients sous traitement ARV selon que le malade soit assisté ou pas.

Plus de la moitié de nos patients sous traitement ARV étaient assistés soit par les parents, soit par leurs enfants ou soit par des proches.

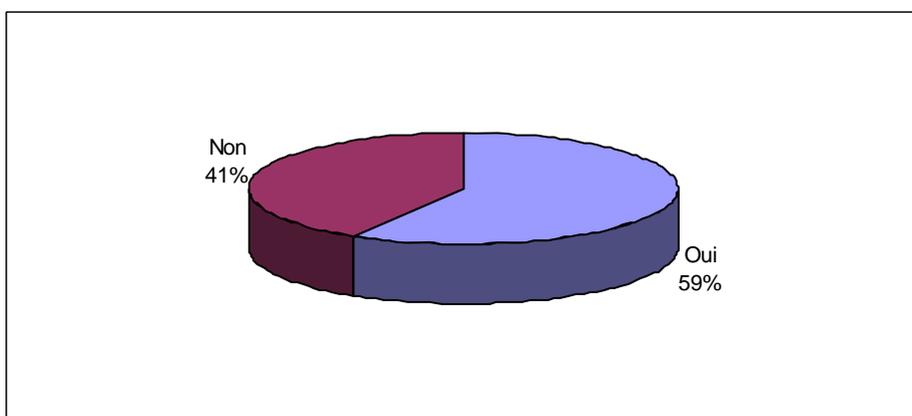


Figure 18: Répartition des patients sous traitement ARV selon que le malade ait eu des prises manquées.

La plupart des patients sous traitement ARV ont eu à manquer des prises.

Tableau XVII : Les motifs énumérés par les malades pour le non prise des médicaments.

MOTIFS	Fréquence
--------	-----------

Pourcentage		
Oubli	72	35.6
Retard pour le renouvellement en produits	29	14.3
Oubli + Retard pour e renouvellement en produits	24	11.9
Voyage	22	10.9
Voyage + Retard pour e renouvellement en produits	19	9.4
Effets Secondaires	15	7.4
Rupture à la pharmacie	13	6.4
Abandon pour un mois ou plus	8	4.0
TOTAL	202	
100.0		

Parmi les malades sous traitement ARV ayant manqué des prises, la plupart le faisait par oubli

Tableau XVIII: Répartition des patients selon la période d'apparition des effets secondaires.

Périodes d'apparition Des effets secondaires	Fréquence	Pourcentage
Dès le 1 ^{ier} mois	304	88.1
Absence d'ES	17	4.9
Tout le temps	13	3.8
3 mois après	11	3.2
TOTAL	345	100.0

La plupart des effets secondaires survenaient dès les 1^{ières} semaines du traitement. Sur 345 patients **304** ont subi les ES dès les 1^{ières} semaines.

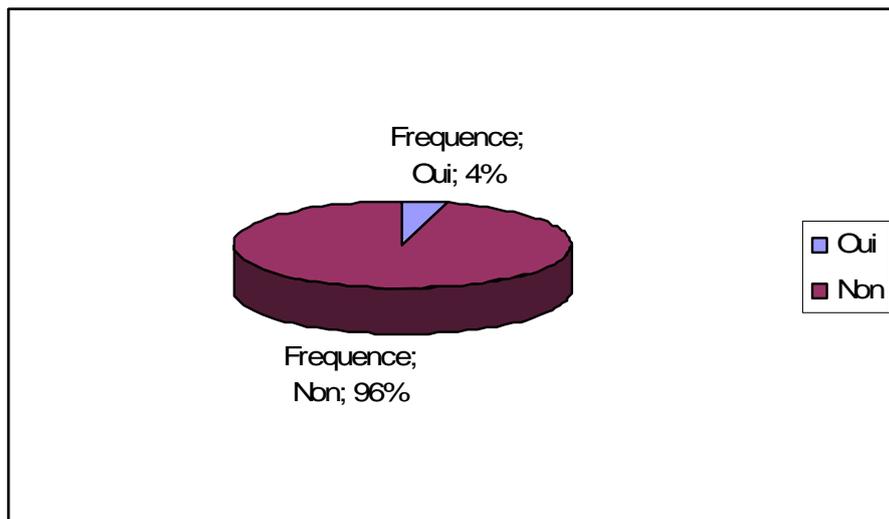


Figure 19: Répartition des patients selon que les effets secondaires empêchent les patients d'observer.

Quinze de nos patients sous traitement ARV, soit 4% ont avoué d'inobserver à cause des effets secondaires.

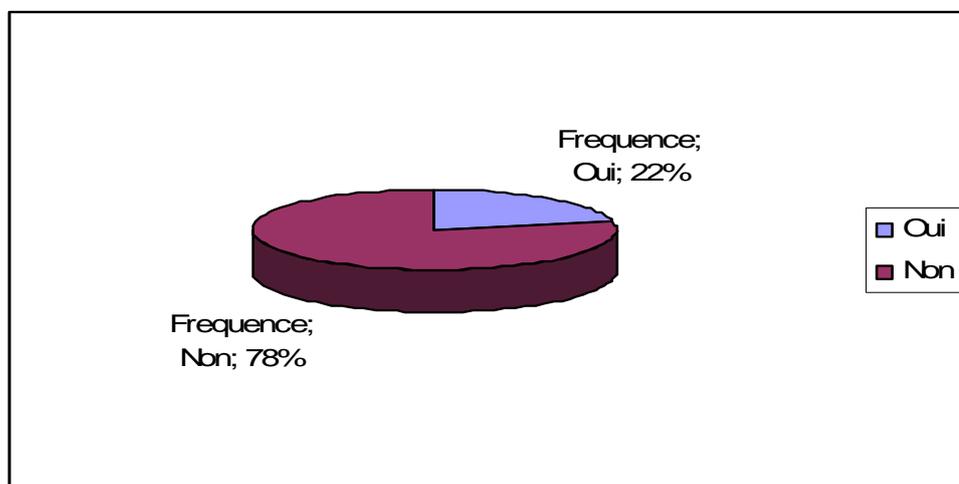


Figure 20: Répartition des malades sous traitement ARV selon qu'il y ait eu un changement de schéma thérapeutique ou de molécules.

Seulement 76 soit 22.0% de nos malades ont eu un changement de régime.

Tableau XIX: Répartition des patients sous traitement ARV selon que les patients ont pris du poids ou non.

Prise de poids.	Fréquence	Pourcentage
Prise de poids	264	76.6
Perte de poids	61	17.6
Stable	20	5.8
TOTAL	345	100.0

76.6% des patients sous traitement ARV ont pris du poids au cours des deux premiers mois de traitement.

Tableau XX: Répartition selon le devenir de nos patients sous traitement ARV.

DEVENIR DES PATIENTS.	Fréquence	Pourcentage
Réguliers	308	89.3
Irréguliers	18	5.2
Perdus de vue	12	3.4
Transférés	7	2.0
TOTAL	345	100.0

308 de nos patients sous traitement ARV étaient réguliers soit 89.3%.

C 1. Biologie :

Tableau XXI : Répartition des patients sous traitement selon le type rétroviral en cause.

SOUCHE VIRALE	Fréquence	Pourcentage
VIH1	292	84.6
VIH2	45	13.0
VIH1+VIH2	8	2.3
TOTAL	345	100.0

La souche virale prédominante dans notre étude était le VIH1.

Tableau XXII: Répartition des patients selon le taux de CD4 au début de notre étude.

Taux de CD4 initial	Fréquence	Pourcentage
< 200/mm ³	116	39.8
200 - 499/mm ³	126	43.2
≥ 500/mm ³	49	16.8
TOTAL	291	100.0

Le taux de CD4 initial majoritaire était dans la tranche 200-499, soit 43.2%

Tableau XXIII: Répartition des patients sous traitement ARV selon le taux de CD4 3 à 6 mois de traitement.

Taux de CD4 Final En mm3.	Fréquence	Pourcentage
< 200/mm ³	82	28.2
200 - 499/mm ³	108	37.1
≥ 500/mm ³	101	34.7
TOTAL	291	100.0

En comparant ces deux tableaux XXII et XXIII nous nous rendons compte que le taux initial de CD4 < 200/mm³ a chuté du tableau XXII au tableau XXIII, et le taux > 500/mm³ a augmenté au tableau XXIII avec une augmentation de **51.48%**

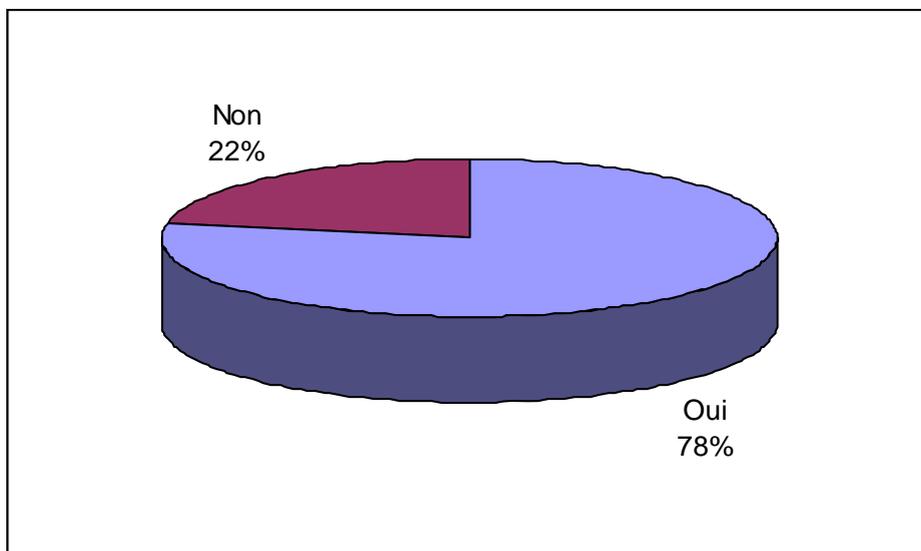


Figure 21: Répartition des patients sous traitement ARV selon l'augmentation du taux de CD4.

La majorité de nos patients sous traitement ARV avaient leurs taux de CD4 augmentés après un traitement minimum de trois mois.

Tableau XXIV: Augmentation du taux CD4 selon le nombre de mois de suivi.

Nombre de mois de suivi	Augmentation du taux CD4 (N=291)			
	Oui (n=227)		Non (n=64)	
	Fréquence	Pourcentage	Fréquence	Pourcentage
< 6 mois (n=29)	24	82,75	5	17.24
≥ 6 mois (n=262)	203	77.48	59	22.51

Khi =5,80

Degré de liberté =1 P =0.05

Il n'y a pas de différence majeure entre les deux types de patients. Mais nous pouvons dire que la croissance de taux de CD4 est marquée chez patient de moins de six mois de traitement que les patients de plus de six mois de traitement.

Tableau XXV: Augmentation du taux CD4 selon le type de VIH chez les malades sous traitement ARV.

Augmentation du taux CD4	Type d'infection (N=291)		
	VIH1 (n=245)	VIH2 (n=38)	VIH1+VIH2 (n=8)
Fréquence	196	25	6
Pourcentage	80	65,8	75

Parmi les 291 patients dont le taux de CD4 initial était comparé au taux de CD4 final, il sort de ce tableau que les patients avec le type VIH1

avaient une bonne observance, soit 80% contre 75% pour le type VIH1+2 et 65,8% le type VIH2

C 2 Facteurs liés a une bonne adhérence :

Tableau XXVI: Assiduité des patients sous traitement ARV selon le type de schéma thérapeutique.

Assiduité	Type de schéma thérapeutique			
	2INTI+1INNTI		2INTI+1IP	
	Fréquence (n=282)	Pourcentage	Fréquence (n=63)	Pourcentage
Bonne	205	72,7	37	58,73
Moyenne	51	18,08	20	31,74
Pas du tout	26	9,2	6	9,5

Khi =6,11 Degré de liberté =2 P =0.04720

Les patients avaient une bonne assiduité avec la combinaison 2INTI+1INNTI que la combinaison 2INTI+1IP. Cela peut s'expliquer aussi du fait que la combinaison 2INTI+1INNTI était la plus utilisée.

Tableau XXVII: L'assiduité des patients sous traitement ARV, selon qu'ils étaient suivis ou non par une autre personne de la famille.

ASSISTANCE	Assiduité du patient au cours du traitement (N=345)					
	Bonne (n=230)		Moyenne (n=73)		Pas du tout (n=42)	
	Pourcentage	Fréquence	Pourcentage	Fréquence	Pourcentage	Fréquence
Oui (n=182)	146	80,22	25	13,73	11	6,04
Non (n=163)	84	51,53	48	29,44	31	19,01

Khi =32,54 Degré de liberté =2 P =0,000001

A partir de ce tableau nous pouvons conclure que l'assistance est un facteur d'une bonne observance. Plus les malades sont assistés par autres personnes de leur entourage, plus ils sont assidus. **146/345** avaient une assiduité bonne.

Tableau XXVIII: L'assiduité des patients sous traitement ARV par rapport à la compréhension des prises des molécules.

Compréhension	<i>Assiduité du patient au cours du traitement (N=345)</i>					
	Bonne (n=255)		Moyenne (n=74)		Pas du tout (n=16)	
	Fréquence (n=282)	Pourcentage	Fréquence (n=63)	Pourcentage	Fréquence (n=63)	Pourcentage
Parfaitement (n=287)	231	80,48	54	18,81	2	0,6
Moyennement (n=44)	24	54,54	16	36,36	4	9,09
Pas du tout (n=14)	0	0,0	4	28,57	10	71,42

Khi =72,67 Degré de liberté =2 P<0,000001

Plus les malades comprenaient les manières des prises, plus ils étaient assidus. Ainsi ceux qui comprenaient parfaitement la posologie, avaient une assiduité bonne à 80%.

Tableau XXIX: Pourcentage des Effets Secondaires rencontrés.

Effets Secondaires	Fréquence	Pourcentage
Vertiges	194	56.7
Céphalées	162	46.9
Cauchemar	114	33.0
Nausées	101	29.2
Urticaires	101	29.2
Insomnie	96	27.8
Palpitations	93	26.9
Dyspnée	91	26.3
Vomissements	85	24.6

Perturbation menstruelle	78	22.6
Polyurie	75	21.7
Diarrhée	73	21.1
Constipation	72	20.8
Faiblesse	65	18.8
Bourdonnements	62	17.9
Anorexie	60	17.3
Fièvre	58	16.8
Fourmillements	56	16.2
Lèvres sèches	41	11.8
Vision troublée	39	11.3
Douleurs abdominales	32	9.2
Ballonnements	23	6.6
Mycoses	21	6.0
Hématurie	10	2.8
Polypnée	1	0.2
TOTAL	345	100

Les vertiges étaient majoritaire chez nos patients suivi des céphalées.

COMMENTAIRES ET DISCUSSION

Nous avons mené une étude descriptive dans le but d'apporter une contribution à la bonne prise en charge des patients du VIH/ SIDA.

La force de notre étude réside donc dans la nécessité d'apporter un soulagement au malade, de permettre au pharmacien dispensateur de pouvoir être à mesure de prodiguer les conseils utiles aux malades pour une bonne observance et une adéquation dans la vie du malade.

Cette étude a été réalisée au site A de dispensation des ARV, c'est à dire le site du CHU du Point G.

1- Données socio-épidémiologiques :

1.1 Age

Dans notre étude la moyenne d'âge est égale à $44.5 \pm 25,5$ ans avec des extrêmes de 19- 70. Les classes d'âge (30-49 ans) étaient majoritaires avec 63.8%. Ce résultat est proche de celui de Keita [38] qui avait trouvé une classe d'âge de (30-39 ans), de Maiga [39], de Ngoko [40] et de Touré S [41] au CESAC tous au Mali et de Gorée en Côte d'Ivoire [42] qui constataient une population de malades dominés par les adultes, l'âge moyen a été de 36. Ces résultats sont confirmés par une étude de l'ONUSIDA (43) selon laquelle sur 40 millions de PVVIH au monde 37,2 millions seraient des adultes. Cette fréquence pourrait s'expliquer qu'à cet âge l'être humain est sexuellement actif.

1.2 Sexe

Dans notre étude, on a noté une prédominance féminine avec 63,2% soit un sexe ratio de 1,7. Ce résultat est similaire à ceux de Drabo I [44] avec 62.2 % au Burkina Faso et de Laniece. [46] avec 62 % au Sénégal ; par contre Konaté Y au Mali (56) a eu une prédominance de sexe masculin avec 64,0%.

1.3 Statut matrimonial :

62,0 % de nos patients étaient mariés. Ce résultat est similaire à celui de Konaté Y avec 64.0% [56]. Ce résultat nous amène à faire les commentaires suivant le fait qu'au Mali les gens se marient avant trente ans et que l'infection se déclare au minimum après deux ans.

1.4 Profession :

Dans notre, on a noté une prédominance des ménagères (46.1%) et des commerçants (11.6%). Des efforts doivent être pris pour la sensibilisation du monde du marché.

1.5 Résidence ou provenance :

Dans notre étude, à part les régions de Gao et de Kidal, toutes les régions du Mali ont été représentées. Ce qui démontre l'ampleur de la pandémie et une nécessité absolue de continuer avec une décentralisation de la prise en charge des PVVIH, les bamakois ont été les plus représentés soit 65,1% ; ceci peut s'expliquer d'une part par le fait que Bamako a un des plus forts taux de prévalence du VIH au Mali (2,5 %) et d'autre part parce que l'étude s'est déroulée dans un site situé à Bamako. Ce constat a été aussi observé par Gorée [42] en Côte d'ivoire avec une prédominance des abidjanais.

En plus des maliens de l'intérieur, ceux de l'extérieur et les étrangers étaient 5.9%.

Ceci dit qu'au Mali les autorités sanitaires s'occupent de tous les fils du pays de façon égale quelque soit le lieu où ils se trouvent.

2. Facteurs liés à l'observance :

2.1 Les facteurs favorisant une bonne observance :

Pour une meilleure prise en charge des PvVIH l'adhérence et les moyens financiers sont très capitaux. Ainsi notre étude a démontré une nette prédominance des patients ayant suivi régulièrement le traitement 89,3%, ce qui explique que la gratuité des ARV et la perception du traitement à vie ont favorisé une régulière présence au rendez-vous des patients. Il est à signaler aussi que toujours la distance et le manque de moyen financier pour le transport posaient d'énormes problèmes à la bonne observance de beaucoup de patients. 5,2% de nos patients ont été irréguliers et 3,4% ont été perdus de vue.

A ceux-ci il faut ajouter la compréhension de la posologie, de son respect, du respect des intervalles de prise des médicaments, l'assiduité et l'assistance du malades par au moins un membre d'entourage pour une bonne observance.

Plus les malades avaient leurs familles informées et/ou autorisaient un contact pour le personnel soignant, plus ils étaient mieux suivis en dehors des structures hospitalières.

95,9% respectaient la posologie, 83,5% respectaient les intervalles de prise des médicaments.

52,8% de nos patients avaient une assistance en dehors de l'hôpital et 70,14% avaient une bonne assiduité.

Le mode de vie joue un rôle très important dans la persévérance du traitement des malades. Ainsi la vie en couple était le mode de vie majoritaire pour nos patients avec 48,7%, ce qui favorisait l'assistance mutuelle du ou des partenaires.

78.1% de nos patients ont eu une augmentation de leurs taux de CD4. Ce résultat montre l'observance des patients. Ce résultat est proche de ceux de Bengaly L., Koné D., Kallé A. D qui ont eu 80% à l'hôpital Gabriel Touré [48]. Une initiative parrainée par le Gouvernement du Sénégal a enregistré une bonne observance (80 à 90 %) sur une période de deux à trois ans. Le taux de survie des malades du SIDA s'améliore grâce à l'accès accru aux TARV. L'essai réalisé à Entebbe (Ouganda) depuis janvier 2003 a montré que 90 % des participants sous TARV étaient vivants après 15 mois de traitement. Ces chiffres sont comparables à ceux des pays développés, voire meilleurs [57].

L'observance de nos patients était favorisée par plusieurs facteurs :

- la compréhension du traitement,
- l'assiduité dans la prise des molécules,
- l'assistance des patients par leurs proches,
- les schémas simplifiés par les formes associées

2.2- Les facteurs liés à une mauvaise observance :

Parmi ces facteurs nous avons marqué les prises manquées, la non adhérence, les effets secondaires, l'abandon...

La majorité des prises manquées était dû plus fréquemment à l'oubli 30,1% suivi du retard pour le renouvellement des molécules, des effets secondaires respectivement 11,8% et 7,4%.

L'accès difficile pour certains de nos patients venant des coins reculés de l'intérieur du pays était aussi source d'inobservance [56].

3- Prescription et délivrance des ARV

Notre étude a montré une généralisation de la trithérapie soit 100%, ce résultat se rapproche de la valeur de la série de Goré [42] soit 98.2 % de délivrances, celle de Touré. S [41] celle de Konaté Y [56] soit 100%.

A la fin de notre étude les patients étaient à divers mois de traitement, ceux qui étaient à plus de six (6) mois de traitement ont été les plus nombreux. Ce résultat est très encourageant par le fait que malgré les effets secondaires du traitement, les patients étaient observants.

Dans notre étude le schéma 2INTI + 1INNTI a été le plus représenté soit 84.6%.

Ces résultats sont en accord avec les recommandations de l'IMAARV [36].

L'augmentation du nombre de patients au fur des mois est due à la prise de conscience de la pandémie par les populations laborieuses.

La plupart de nos patients étaient satisfaits des molécules prescrites, seul un patient était insatisfait pour la simple raison que malgré les différentes prescriptions les signes du SIDA persistaient.

Les changements de molécules dans les prescriptions étaient dus essentiellement à des ruptures de stock suivi d'ES.

Dans notre étude l'association lamivudine-stavudine-névirapine (Triomune) a été la plus prescrite correspondant au schéma 2INTI + 1INNTI conformément aux recommandations de l'IMAARV [36]. Ce constat permettra dans les jours à venir de planifier les besoins et l'approvisionnement en ARV.

Dans notre étude on a noté que toutes les prescriptions venaient du service des maladies infectieuses et tropicales et du service de la médecine interne, ceci est du au fait que les prescripteurs agréés sont de ces services.

Les premiers résultats montrent que l'observance des schémas thérapeutiques antiretroviraux simplifiés, en particulier ceux qui utilisent des médicaments en associations fixes, est très élevée (environ 80 %).

4. Les effets secondaires :

Les antiretroviraux ne sont pas des médicaments anodins. Ils présentent tous une certaine toxicité pour l'organisme, responsable d'effets secondaires ou indésirables plus ou moins marqués à court, à moyen et à long terme. Ces effets secondaires sont variés, bénins ou graves et différents selon le moment de leur apparition et de la classe ou du type de molécule utilisée. Ils peuvent inciter à l'arrêt du traitement par certains patients. Ainsi au cours de notre étude nous avons pu observer que les effets secondaires constituaient un obstacle pour 4% de nos patients. Parmi les manifestations indésirables, celles touchant la tête, étaient majoritaires : à savoir les vertiges 10.7%, les céphalées, les cauchemars, l'insomnie... suivi de celles touchant le système digestif : les nausées, vomissements, diarrhées ...

CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS :

L'introduction des antiretroviraux au Mali a suscité un engouement important auprès des praticiens et des personnes infectées par le VIH. Cependant la délivrance des médicaments avec des conseils, l'information des patients sur la survenue des éventuels effets secondaires dus aux médicaments, la connaissance des interactions médicamenteuses, l'estimation des besoins et la gestion des ARV dans la pratique ont été sujets à certaines difficultés. Ces éléments

concourent à rendre facile sur le long terme le suivi du traitement (observance) par les malades. Cette bonne observance est néanmoins capitale car c'est un facteur de bonne efficacité du traitement, de limitation de l'émergence de résistance et de bonne tolérance à moyen et long terme.

Nous avons mené une étude d'évaluation de l'observance dans le but d'apporter une contribution à la bonne prise en charge des patients vivant avec le VIH/SIDA. Car, si être séropositif est un problème, il n'en demeure pas moins que la prise au long cours des ARV n'en soit pas un autre.

Au cours d'une année d'étude, nous avons reçu 852 nouveaux patients et le nombre total des patients s'élève à **1352**. Notre étude montre que la mise à disposition des ARV pour une meilleure prise en charge des PVVIH/SIDA n'est pas une illusion et est porteuse d'espoir en vue d'une maîtrise rapide et efficace de la pandémie. Au delà des ruptures de stock en ARV, l'observance peut-être maintenue à un niveau acceptable même si elle mérite d'être soutenue par les différents acteurs impliqués notamment les pharmaciens dispensateurs.

La particularité de notre étude réside dans la nécessité d'apporter un soulagement au malade, de permettre au pharmacien dispensateur de pouvoir être à mesure de prodiguer les conseils utiles aux malades pour une bonne observance et une adéquation dans la vie du malade. Les résultats que nous avons obtenus incitent à une bonne utilisation des ARV.

L'appréciation de la difficulté des personnes à vivre avec leur traitement, la capacité d'anticiper les problèmes et d'y apporter des réponses satisfaisantes, doivent guider le médecin dans sa prescription et le pharmacien dans sa dispensation.

Ceci nous amène à formuler les recommandations suivantes :

1 – Aux acteurs hospitaliers :

► La mise en place au sein du service hospitalier des programmes spécifiques d'écoute et d'aide aux patients par des conseillers thérapeutiques spécialement formés à cet effet.

► D'établir une relation de confiance entre son patient et lui afin de permettre à celui-ci d'aborder sans tabous les éventuelles difficultés liées à la prise des médicaments. Les situations où le patient a tendance à oublier son traitement doivent être discutées de façon à faire prendre conscience au patient des circonstances où sa vigilance est la plus nécessaire.

2 - À L'IMAARV :

► De mettre les moyens à la disposition du corps médical pour permettre la mise en place des dispositifs d'évaluation de l'impact des médicaments sur les paramètres de l'observance, la charge virale et la qualité de vie des patients.

► De poursuivre et de favoriser le développement du soutien par les pairs, de lieux de parole, de formation ou de ressourcement pour favoriser le désir de se soigner.

► D'établir de façon plus générale, les protocoles de recherches pour mieux évaluer le rythme idéal d'entretiens face à des situations thérapeutiques spécifiques (initiation, changement de traitement).

3 – Aux autorités de tutelle :

- ▶ Multiplier les programmes de sensibilisation pour les dépistages volontaires.

- ▶ Eviter les ruptures de stock en ARV.

- ▶ Créer des activités génératrices de revenus pour les PVVIH/SIDA.

- ▶ Encourager la formation des médecins prescripteurs, des pharmaciens dispensateurs et de tout autre acteur impliqué dans la prise en charge des PVVIH/SIDA.

- ▶ Continuer avec la décentralisation de l'IMAARV pour une couverture nationale efficiente.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. PNLIS. *Synthèse des rapports de l'analyse de la situation de l'épidémie du VIH/SIDA MST et de la réponse nationale au Mali.*
Octobre 1999

2. ONUSIDA/OMS. *Report on the global HIV/AIDS epidemic. december2001.*
3. Dejong MD, De Boer RJ, DEWOLF, Lange JMA. *Overshoot of HIV-viraemia during discontinuation of antiretroviral treatment. AIDS, 1997;11,11.*
4. Dalgallarondo S. *Une recherche negociée ; la thérapeutique VIH en France. Social travail 2000;42 :160-83.*
5. Daudel R. *L'emploi des antiretroviraux dans le traitement de l'infection a VIH. AIDS.1997 ;11 :16.*
6. OMS. *Traitements antiretroviraux contre VIH/SIDA. Aide mémoire. 1997;163.*
7. **Ouologuem M.** *Analyse du secteur pharmaceutique au Mali ; quelques aspects des procédures d'importation des médicaments et des consommables. These, Pharm, Bamako, 1998*
8. OMS. *Rev info Mali. Septembre 2001 ; 23.*
9. **Barre Senoussi F.** *Virologie fondamentale de l'infection VIH In : Girard P-M, Katlama Ch, Pialoux G, eds; VIH. Paris : Doin, 2004 ; 3-9.*
10. **Coffin JM.** *Structure and classification of retroviruses In: Levy JA. eds. The retroviridae vol 1. New York: Plenum,1992;19-50.*

11. Levy JA. *HIV and the pathogenesis of AIDS 2nd ed.* Washington DC: ASM Press, 1998.
12. Barre Sanoussi F. *HIV as the cause of AIDS .Lancet, 1996 ; 348 : 31-5.*
13. Rothe M, Israel N, Barre Senoussi F. *Mécanismes de la réplication virale des VIH Med Ther, 1996 ; 2 ; 12-8.*
14. **VIH & SIDA.** *Histoire naturelle source : IRCAM- Centre Georges Pompidou (Réseau Internet).*
15. **SIDA.** *Le droit de tout savoir /SANTERAMA HS1 : 70*
16. **CFES.** *Infection par le VIH et Sida —Arcat.*
17. Itoua –Ngaporo A. *Les aspects cliniques du SIDA en Afrique Rev Prat. 1990 ;*
18. **Picard C, Desforges L.** *Diagnostics biologiques pour le VIH. Am Dermato Veneriol, 1989 ; 9 : 671- 4.*
19. **loch J J.** *Diagnostics biologiques de l'infection à VIH en Afrique Med Afr Noire, 1990; 37 : 574-82.*
20. Hagg R, Heath K, Yip B, Crall K J, O'shaughnessy MV, Schechter MT, et Al. *Improved survival among HIV-infected individuals following initiation of antiretroviral therapy JAMA. 1998; 279; 1984-91*

21. Finzi D, Hermankova M, Pierson T, Carruth L M, Buck C, Chaisson R E, et Al. *Identification of an reservoir for HIV1 in patients on highly active antiretroviral therapy Science, 1997; 278: 1295-300.*
22. **Wong J K, Hezareh M, Gunthard H F, Havlir D V, Ignacio C C, Spina CA, et Al.** *Recovery of replication –competent HIV despite prolonged suppression of plasma viremia Science, 1997; 278: 1291-5.*
23. Deek S G, Hecht F M, Swansson M, Elbeik T, Loftus R, Cohen P T, et al. *HIV RNA and CD4 cell count response to protease inhibitor therapy in an urban AIDS clinic: response to both initial and salvage therapy. AIDS, 1999; 13: 35-43.*
24. **Launay O, Joly V, Yeni P.** *Place des Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse dans la stratégie thérapeutique antiretrovirale Lettre Infectiol 1998 ; 8 : 6-8.*
25. **Chirac P.** *Médecins sans frontière Les enjeux économiques et réglementaires de l'accès aux antiretroviraux Transcriptase, hiver 2001; 6: 34-38.*
26. **OMS/ONUSIDA.** *Module d'information module n° 1 : présentation des traitements antiretroviraux. OMS: Genève; 1998; 12p*

27. Katzestein D A, Hammer S M, Hughes M D, Gundacker H, Jackson F B, Fiscus S, et al. *The relation and immunology markers to clinical outcomes after nucleoside therapy in HIV-infection adults with 200 to 500 CD4 cells per cubic millimetre* *N Engl J Med* 1996; **335**: 1091-8.
28. Hirsch M S, Conway B, D'Aquila R T, Johnson V A, Brun-Vesinet F, Clotet B, et al. *Antiretroviral drug resistance testing in HIV infection of adults: implications of clinical management.* *JAMA* 1998; **279** : 1984-91.
29. Guedj R. *Mode d'action des inhibiteurs nucleosidiques de la transcriptase inverse du VIH : Virologie, mars 1999 ; Spécial 3 :17-27.*
30. Dolin R, Masur H, Saag M S. *Aids therapy. Philadelphia: Churchill-Livingston Philadelphia, 1999.*
31. *Centre national d'information sur le médicament hospitalier Antiretroviraux dans le sida : Dossiers du CNIMH 12 , 1996 ; 2-3 : 52-153.*
32. Gimenez F, Brazier M, Calop J, Dine T et Tchiakpe L. *Pharmacie et thérapeutique. : Paris Masson, 2000 ; 1065p*

- 33.** Katlama C, Tubliana R. Les traitements antiretroviraux : bilan des stratégies et indications thérapeutiques 2000 : 23-37.
- 34.** Kohl N E, Emini E A, Schleif W A et al. Active human immunodeficiency virus: *Protease is required for viral infectivity. Proc Natl Acad Sci 1988;85: 4686-91.*
- 35.** Wainberg M A, Drosopoulos W C, Salomon H et al. *Enhanced fidelity of 3TC- selected mutant HIV-1 reverse transcriptase Science 1996; 271:1282-5.*
- 36.** OMS/ONUSIDA *Journée de réflexion sur l'IMAARV Sommaire livret participants : Bamako 5 Janvier 2004.*
- 37.** Minta D, Maiga M Y, Traoré H A. *Initiative Malienne d'accès aux Antiretroviraux. Mali Med 2002 ; 17 (3 et 4) : 63-4*
- 38. Keita J.** *Le circuit d'approvisionnement des antiretroviraux et les problèmes liés à leur utilisation à l'hôpital Gabriel Touré ; Thèse Pharm, Bamako, 2004.*
- 39. Maiga Z.** *Suivi au court terme des patients sous traitement antiretroviraux ; Thèse ; Pharm, Bamako, 2003.*
- 40. Ngoko ZV.** *Les effets secondaires des ARV chez les personnes vivant avec le VIH suivies à l'hôpital du Point G. Thèse Pharm, Bamako, 2003.*

41. Touré SK. *A propos de la prise en charge des personnes vivant avec le VIH, cas de l'Initiative Malienne d'Accès aux Antiretroviraux.*

42. Gorée. *Suivi de la dispensation des antiretroviraux au service des maladies infectieuses et tropicales du CHU de Treichville d'Octobre 1998 à décembre 2000. These, Pharm, Abidjan, 2001.*

43. ONUSIDA/OMS: Report on the HIV/AIDS epidemic. December 2001.

44. Sylla O, Laniece I, Sow NK, Bal D, Ndiaye M, Ciss M, et al. *Antiretroviral treatment initiative in Senegal ; Financial accessibility of the national program and patients contribution levels. XIII ième International AIDS Conference Durban 2000, 9-14 July. Abstract 4585.*

45. IMAARV; Initiative Malienne d'Acces aux Antiretroviraux : *Plan d'action, Atelier, Bamako 2001.*

46. Desclaux A, Lanièce I, Ndoye I et Taverne B. *L'Initiative sénégalaise d'accès aux médicaments antiretroviraux.*

47. Deltacisme J F. *Prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH. (Rapport 2002)*

48. BENGALY L, KONE D, KALLE A D. *Evaluation de l'observance des traitements ARV au niveau de la pharmacie de l'Hôpital Gabriel Touré. Bamako 2004*

49. Bissanguiné³ *Observance ARV. Exposé INRSP Bamako 2005.*

50. ONUSIDA/OMS. *Point sur la situation épidémiologique du SIDA dans le monde. Décembre 2005*

51- *Point sur la situation épidémiologique du VIH/SIDA au Mali. Résultats du test VIH.SIDA de l'EDSM-III (troisième enquête démographique et de santé du Mali)*

52. Revue d'évaluation sur le médicament : *Evaluation thérapeutique : Principales associations d'antirétroviraux dans le traitement des infections à VIH*, Publication Bimestrielle novembre- décembre 2002, **23**, 5-6.

53. [http : //www. Surivreausida.net/a17](http://www.Surivreausida.net/a17)

54. Etkin NL. The negotiation of « side » effects in Hausa (Northern Nigeria) therapeutics. In : Etkin NL, Tan ML (eds). *Medicines : meanings and contexts*. Quezon City : Health action information network, 1994; 17-46.

55. <http://www.afrik.com/article9124.html>

56. Konaté Y : *Dispensation des AVR à l'hôpital du Point-G. These Pharm, Bamako 2005.*

57. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs283/fr/>

58. Wright MT. *The old problem of adherence: research on treatment adherence and its relevance for the HIV/AIDS.* AIDS Care 2000; **12**: 703-10.

59. Salicru R. *Compliance ou adhésion ?* Le Journal du Sida 1997 ; **101** : 18-20.

60. Mehta S, Moore RD, Graham NMH. *Potential factors affecting adherence with HIV therapy.* AIDS 1997; 11: 1665-70.

61. Abelhauser A. *Le sida en Europe. Paris : ANRS, 1998.*

1- No d'anonymat

2-Date du début du traitement: /__//__//__/
/__//__//__/

Date 1^{er} contact :

3-Initiales Nom /__//__//__/ Prénom /__//__//__/

4-Sexe : Masculin /__// F /__//

5-Age/ans: /_____/ Poids /_____/

6-Etat matrimonial : Marié(e) /__// Célibataire /__// Divorcé(e) /__// Veuf(ve) /__//

7-Régime matrimonial Monogame /__// Polygame /__//

8-Mariage de type : Hétérosexuel /__// Homosexuel /__//

9-Résidence ou provenance:

10-Profession :.....

11-Nom du médecin prescripteur des ARV

12-Service du prescripteur :

13- La famille du patient est-elle informée de son statut sérologique ? Oui /__// Non /__//

14- Autre(e) personne(s) est-elle informée ? Oui /__// Non /__//

15-Coordonnée d'un contact que le patient autorise à joindre en cas de problème d'observance (facultatif):

Nom et Prénom : Profession.....

Adresse :

Tel :

Adhésion :

16- Traitement antirétroviral antérieur : Oui /__// Non /__//

17-Le patient respecte la posologie et la voie d'administration prescrite par le médecin:

Oui /__// Non /__//

18- Le patient vie : /__// 1=Seul 2=En couple seul 3=En grande famille. 4=Avec les enfants

19 Le patient est assisté par une autre personne pour la prise des médicaments
Oui/__/ Non/__/.

20-Le patient respecte les intervalles entre les prises : Oui /__// Non /__//

21-Le malade prend ses médicaments avec assiduité et régularité:

Parfaitement / __ / Moyennement / __ / Pas du tout / __ /

22- Avez-vous déjà manqué des prises de médicaments ? Oui / __ / Non / __ /

23-Si oui, Combien de fois ? 1 / __ / 2 / __ / \geq 3 / __ /

Pour quelle (s) raison (s) ?
.....

24- Le patient semble t-il comprendre les manières de prises des médicaments prescrits :

Parfaitement / __ / Moyennement / __ / Pas du tout / __ /

25- A t-il été demandé au patient d'apporter les boîtes (vides ou non) des médicaments pour une prochaine livraison ? Oui / __ / Non / __ /

26-Dispositions favorisant l'observance / __ / 1=Oui 2=Non

Si oui, lesquelles : / __ / 1=Prise d'eau 2=Aliments particuliers 3=Autres

27-Régularité de prise des ARV : / __ / 1=Heure 2=Heure variée

28-Depuis combien de temps êtes-vous sous ARV ? / __ /

Molécules prescrites et posologie :

29- Molécules prescrites : / __ / / __ / / __ / / __ /

1=Zidovudine 2=Didanosine 3=Stavudine 4=Lamivudine

5=Combivir 6=Efavirenz 7=Viramune 8=Indinavir 9=Ritonavir

30- Posologie des ARV :

a. Prise de médicaments : / __ / 1=Séparée 2=Commune

b. Nombre de prise de molécules :

Inhibiteur Nucléo 1 : / __ / 1=Une prise 2=Deux prises

Inhibiteur Nucléo 2 : / __ / 1=Une prise 2=Deux prises

Inhibiteur non-Nucléo : / __ / 1=Une prise 2=Deux prises

Anti-Protéases : / __ / 1=Une prise 2=Deux prises 3=Trois prises

31-Types d'association:

32- Les produits prescrits ont-ils été totalement livrés ? Oui / __ / Non / __ /

33- Si non les produits non livrés sont-ils des ARV ? Oui / __ / Non / __ /

34- Quelles sont les raisons ?

Rupture à la pharmacie / __ /

Non inclus dans l'IMAARV / __ /

Autres (à préciser) / __ /

Effets secondaires

35-Période d'apparition des effets secondaires : / __ /

1=Début 2=3 mois après 3=tout le temps

36-Les effets secondaires vous empêchent d'observer le traitement ? Oui /___/
Non /___/

38-Parmi les signes cliniques cités ci-dessous, lesquels avez-vous ?

Au niveau de la tête : /___/

1=Céphalée 2=Vertige 3=Vision brouillée 4=Insomnie

5=Cauchemars 6=Bourdonnement 7=Anorexie

Au niveau de la peau : /___/

1=Prurit 2=Urticaire 3=Fièvre 4=Frissons 5=Peau sèche

6=Mycoses 7=Coloration 8=lèvres sèches 9=Dépigmentation

Au niveau des muscles : /___/

1=Myalgie 2=Myopathie 3=Faiblesse 4=Lourdeur 5=Fourmillements

7=Engourdissement

Au niveau du ventre : /___/

1=Douleurs 2=Nausées 3=Vomissements 4=Diarrhées

5=Ballonnement 6=Constipation

Au niveau génital : /___/

1=Libido 2=Stimulation sexuelle 3=Polyurie 5=Hématurie 6=Perturbations menstruelles

Au niveau de la poitrine: /___/

1=Palpitation 2=Polypnée 3=Dyspnée 4=Toux

Au niveau du poids corporel : /___/

1=Amaigrissement 2=Prise de poids

Si prise de poids, de quelle partie du corps : /___/ 1=Visage 2=Membres
3=Ventre 4=Autres

II- Renseignements biologiques :

39-Taux de lymphocytes T CD4 initial : /___/

(1) $\geq 500/\text{mm}^3$

(2) 200-499/ mm^3

(3) $\leq 200/\text{mm}^3$

40- Taux de lymphocytes T CD4 après trois (3) mois de traitement : /___/

41-Charge virale plasmatique initiale : /___/

(1) $<100\ 000$ copies/ml

(2) $\geq 100\ 000$ copies/ml

44-Transaminases : Valeur à l'inclusion(1) et la valeur après le traitement(2)

ALAT 1 : /___/

ALAT 2 : /___/

FICHE SIGNALITIQUE

Nom : DIAMOUTÉNÉ
Prénom : Alassane
Titre de la thèse : Evaluation de l'observance du traitement antirétroviral au CHU du Point G
Année universitaire : 2005-2006
Ville de soutenance : Bamako
Pays d'origine : République du Mali
Lieu de dépôt : Bibliothèque de la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odontostomatologie de Bamako
Secteur d'intérêt : Pharmacologie, médecine interne, infectiologie.

Résumé :

Face à la pandémie du SIDA, le Gouvernement du Mali a initié, comme beaucoup d'autres pays des programmes de prise en charge des PVVIH/SIDA. Ce travail a été initié afin d'obtenir des informations objectives sur l'observance du traitement ARV au CHU du Point G depuis le démarrage des activités de l'IMAARV.

À la fin de notre étude, nos patients étaient entre 1 et 40 mois de traitement. La moyenne d'âge était de 44 ans avec des extrêmes de 19 et 70 ans. La majorité des patients étaient mariés soit 60,1 %. Sur le plan professionnel les ménagères suivi des commerçants ont occupé la dominante avec respectivement 46.1%, 14.5% et 11.6% de cas.

L'association Lamivudine + Stavudine + Nevirapine était la trithérapie la plus prescrite dans notre série (34.2% des prescriptions) suivie par celles associant la combinaison de la Lamivudine et de la Zidovudine + Nevirapine (22.6), suivie de la combinaison Lamivudine + Zidovudine + Efavirenz (10.1%). L'association 2IN + 1INN a été le schéma le plus prescrit dans notre étude avec un taux de 84.6% suivie de l'association 2IN+1IP (15.4%). Au cours de notre année d'étude, 5.2% des patients ont été perdus de vue; il pourrait s'agir de décès ou d'autres motifs que nous n'avons pas pu élucider pour des raisons d'insuffisance du cadre global de la dispensation. La presque totalité de nos patients étaient satisfaits des molécules prescrites. Les cas d'inobservance majeure déclarés par les patients avaient pour noms « oubli et accès difficile aux traitements pour les patients venants de l'intérieur du pays ».

Les changements de molécules dans les prescriptions, s'ils intervenaient, étaient dus essentiellement à des ruptures de stock (81,3%) suivi des effets secondaires.

Parmi les facteurs associés à une bonne observance, on peut citer la compréhension et le respect de la posologie, le respect des intervalles de prises, l'assistance du patient, son assiduité dans le traitement etc...

Ces résultats nous permettront de mieux prévoir les besoins en ARV, d'améliorer l'observance et le cadre global de la dispensation dans la prise en charge des PVVIH/SIDA.

Mots-clés : Dispensation - Antirétroviraux - Observance.

IDENTIFICATION CARD

Name : Alassane
Surname : DIAMOUTÉNÉ
Thesis Topic : Evaluating the observance of antirétroviral treatment in the
“Point-G” CHU.
Academic Year : 2005-2006
City : Bamako
Country of origin : République du Mali
Deposit place : The Library of the “ Faculté de Médecine de
Pharmacie et d’Odontostomatologie de Bamako”
Domain of Interest : Pharmacology, internal medicine, infectiology.

Summary:

Facing the AIDS pandémie, the Government of Mali, like many other countries, has initiated programmes for taking care of the P.V.HIV/AIDS. This work was started in order to get objectives information on the observance of ARV treatment in the “Point G” CHU. Since the beginning of the IMAARV activities. (Malian Initiatives in ARV) At the end of our survey our patients had covered 1 to 40 months of treatment. The average age was 44 years of age, the youngest and the oldest being respectively 19 and 70 years of age. The majority (601 percent) of the patients were married people. Professionally speaking, housemaids followed by business people occupied the dominant percentages, respectively 46,1%, 14,5% and 11,6% of cases.

Combining Lamivudin +Stavudin + Nevirapine was the most frequently prescribed tritherapy in our series (34.2% of prescriptions) Followed by the those Combining Lamivudin+Zidovudine + Nevirapine (23.4), followed by the combination Lamivudin + Zidovudin + Efavirenz (10.1%). Association 2IN + 1INN has been the most prescribed diagram in our survey with a percentage of 84.6% followed by association 2IN+1IP (15.4%). Throughout the frist year of our survey, 5.2% patients disappeared from our sight; They may have died or they did not show up for reasons we could not make clear because of lack of means. Al most all our patients were satisfied with our prescribed. Case of declared major non-observance by patients were identified as “forgetting and difficult acces to treatments for patients coming from the interior of the country”

Changes ofmolecules in prescriptions (if any) occurred mainly when we were out of stock (81.3%) followed by secondary/side effects.

Among the factors linked to good observance, we can cite the understanding and respect of posology, The respect of intervals between the taking times of medicines assisting, his/her regularity in the treatment etc...

These résultats will permit us better plan the needs in ARV, improve the observance and the global conditions of dispensations in the taking care of VIH/SIDA infected people.

Key-words : Dispensation - Antirétrovirals - Observance.

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des

pharmaciens et mes condisciples :

- **D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.**
- **D'exercer dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.**
- **De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ;**
- **En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.**
- **Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !**
- **Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.**

Je le jure

