

UNIVERSITÉ DE BAMAKO

Un Peuple – Un But – Une Foi



Faculté de Médecine, de Pharmacie
et d'Odonto-Stomatologie (FMPOS)



Année Universitaire 2007/2008

N°/2008

THÈSE DE PHARMACIE

**Les changements de traitements antirétroviraux
dans le service de pédiatrie du CHU Gabriel
TOURE de Bamako : étude rétrospective du 1^{er}
décembre 2001 au 31 décembre 2006**

Présentée et soutenue publiquement le .../.../2008 devant la faculté de médecine,
de pharmacie et d'odontostomatologie Par Mr

Achille MAVOHA

Pour obtenir le grade de Docteur en Pharmacie
(DIPLÔME D'ÉTAT)

JURY

PRESIDENT: Pr Amadou DIALLO

MEMBRE: Dr COULIBALY Hadizatou

CO-DIRECTEUR: Dr Dramane KONE

DIRECTEUR: Pr Elimane MARIKO

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

ANNEE UNIVERSITAIRE 2007-2008

ADMINISTRATION

DOYEN:

Anatole TOUNKARA

Professeur

1^{er} ASSESSEUR:

Drissa DIALLO

MAITRE DE CONFERENCES Agrégé

2^{ème} ASSESSEUR:

Sékou SIDIBE

MAITRE DE CONFERENCES

SECRETAIRE PRINCIPAL:

Yénimegue Albert DEMBELE

Professeur

AGENT COMPTABLE:

Mme COULIBALY Fatoumata TALL

CONTROLEUR DES FINANCES

PROFESSEURS HONORAIRES

Mr Alou BA

Ophtalmologie

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

Mr Mamadou M. KEITA	Pédiatrie
Mr Siné BAYO	Anatomie-Pathologie-Histologie
Mr Sidi Yaya SIMAGA	Santé Publique
Mr Abdoulaye Ag RHALY	Medecine Interne
Mr Boulkassoum HAIDARA	Législation

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

▪ D.E.R. CHIRURGIE ET SPECIALITES CHIRURGICALES

1. PROFESSEURS

Mr Abdel Karim KOUMARE	Chirurgie Générale
Mr Sambou SOUMARE	Chirurgie Générale
Mr Abdou Alassane TOURE	Orthopédie – Traumatologie
Mr Kalilou OUATTARA	Urologie
Mr Amadou DOLO	Gynéco-Obstétrique
Mr Alhousseini Ag MOHAMED	ORL
Mme SY Assitan SOW	Gynéco-Obstétrique
Mr Salif DIAKITE	Gynéco-Obstétrique
Mr Abdoulaye DIALLO	Anesthésie-Réanimation
Mr Djibril SANGARE	Chirurgie Générale, Chef de D.E.R
Mr Abdel Kader TRAORE Dit DIOP	Chirurgie Générale

2. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Abdoulaye DIALLO	Ophtalmologie
Mr Gangaly DIALLO	Chirurgie Viscérale
Mr Mamadou TRAORE	Gynéco-Obstétrique
Mr Filifing SISSOKO	Chirurgie Générale
Mr Sekou SIDIBE	Orthopédie-Traumatologie

Mr Abdoulaye DIALLO	Anesthésie-Réanimation
Mr Tieman COULIBALY	Orthopédie-Traumatologie
Mme TRAORE J THOMAS	Ophtalmologie
Mr Mamadou L. DIOMBANA	Stomatologie
Mme DIALLO Fatimata S. DIABATE	Gynéco-Obstétrique
Mr Nouhoum ONGOIBA	Anatomie & Chirurgie générale
Mr Sadio YENA	Chirurgie thoracique
Mr Youssouf COULIBALY	Anesthésie-Réanimation

3. MAÎTRES ASSISTANTS

Mr Issa DIARRA	Gynéco-Obstétrique
Mr Samba Karim TIMBO	ORL
Mme TOGOLA Fanta KONIPO	ORL
Mr Zimogo Zié SANOGO	Chirurgie Générale
Mr Zanafon OUATTARA	Urologie
Mr Adama SANGARE	Orthopédie- Traumatologie
Mr Sanoussi BAMANI	Ophtalmologie
Mr Doulaye SACKO	Ophtalmologie
Mr Ibrahim ALWATA	Orthopédie - Traumatologie
Mr Lamine TRAORE	Ophtalmologie
Mr Mady MAKALOU	Orthopédie/ Traumatologie
Mr Aly TEMBELY	Urologie
Mr Niani MOUNKORO	Gynécologie/ Obstétrique
Mme Djénéba DOUMBIA	Anesthésie / Réanimation
Mr Tiémoko D. COULIBALY	Odontologie
Mr Souleymane TOGORA	Odontologie
Mr Mohamed KEITA	ORL
Mr Bouraïma MAIGA	Gynécologie/ Obstétrique
Mr Youssoif SOW	Chirurgie Générale

Mr Djibo Mahamane DIANGO	Anesthésie-réanimation
Mr Moustapha TOURE	Gynécologue

▪ D.E.R. DE SCIENCES FONDAMENTALES

1. PROFESSEURS

Mr Daouda DIALLO	Chimie Générale & Minérale
Mr Amadou DIALLO	Biologie
Mr Moussa HARAMA	Chimie Organique
Mr Ogobara DOUMBO	Parasitologie-Mycologie
Mr Yénimégué Albert DEMBELE	Chimie Organique
Mr Anatole TOUNKARA	Immunologie
Mr Bakary M. CISSE	Biochimie
Mr Abdouramane S. MAÏGA	Parasitologie
Mr Adama DIARRA	Physiologie
Mr Massa SANOGO	Chimie Analytique
Mr Mamadou KONE	Gynécologie

2. MAÎTRES DE CONFERENCES

Mr Amadou TOURE	Histologie-embryologie
Mr Flabou BOUGOUDOGO	Bactériologie – Virologie
Mr Amagana DOLO	Parasitologie
Mr Mahamadou CISSE	Biologie
Mr Sékou F. M. TRAORE	Entomologie médicale
Mr Abdoulaye DABO	Malacologie – Biologie Animale
Mr Ibrahim I. MAÏGA	Bactériologie – Virologie

3. MAÎTRES ASSISTANTS

Mr Lassana DOUMBIA	Chimie Organique
--------------------	------------------

Mr Mounirou BABY	Hématologie
Mr Mahamadou A. Théra	Parasitologie
Mr Moussa Issa DIARRA	Biophysique
Mr Kaourou DOUCOURE	Biologie
Mr Bouréma KOURIBA	Immunologie
Mr Souleymane DIALLO	Bactériologie/ Virologie
Mr Cheick Bougadari TRAORE	Anatomie pathologie
Mr Guimogo DOLO	Entomologie Moleculaire Médicale
Mr Mouctar DIALLO	Biologie Parasitologie
Mr Abdoulaye TOURE	Entomologie Moléculaire Médicale
Mr Boubacar TRAORE	Parasitologie Mycologie

4. ASSISTANTS

Mr Mangara M. BAGAYOKO	Entomologie Moléculaire Médicale
Mr Djibril SANGARE	Entomologie-Moléculaire Médicale
Mr Bocary Y Sacko	Biochimie
Mr Mamadou BA	Biologie Parasitologie Entomologie Médicale
Mr Moussa FANE	Parasitologie Entomologie

▪ D.E.R. DE MEDECINE ET SPECIALITES MEDICALES

1. PROFESSEURS

Mr Mamadou K. TOURE	Cardiologie
Mr Mahamane MAÏGA	Néphrologie
Mr Baba KOUMARE	Psychiatrie- Chef de D.E.R.
Mr Moussa TRAORE	Neurologie
Mr Issa TRAORE	Radiologie
Mr Hamar A. TRAORE	Médecine Interne
Mr Dapa Aly DIALLO	Hématologie

Mr Moussa Y. MAIGA	Gastro-entérologie Hépatologie
Mr Somita KEITA	Dermato-Léprologie
Mr Boubacar DIALLO	Cardiologie
Mr Toumani SIDIBE	Pédiatrie

2. MAÎTRES DE CONFERENCES

Mr Bah KEITA	Pneumo-Phtisiologie
Mr Abdel Kader TRAORE	Médecine Interne
Mr Siaka SIDIBE	Radiologie
Mr Mamadou DEMBELE	Médecine Interne
Mr Mamady KANE	Radiologie
Mr Sahare FONGORO	Néphrologie
Mr Bakoroba COULIBALY	Psychiatrie
Mr Bou DIAKITE	Psychiatrie
Mr Bougouzié SANOGO	Gastro-entérologie
Mme SIDIBE Assa TRAORE	Endocrinologie
Mr Adama D. KEITA	Radiologie

3. MAITRES ASSISTANTS

Mme TRAORE Mariam SYLLA	Pédiatrie
Mme Habibatou DIAWARA	Dermatologie
Mr Daouda K Minta	Maladies infectieuses
Mr Kassoum SANOGO	Cardiologie
Mr Seydou DIAKITE	Cardiologie
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	Hépto-gastro-entérologie
Mr Moussa T. DIARRA	Hépto-gastro-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
Mr Ousmane DOUMBIA	Pharmacie Chimique
Mr Elimane MARIKO	Pharmacologie

2. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Drissa DIALLO	Matières médicales
Mr Alou KEITA	Galénique
Mr Benoît Yaranga KOUMARE	Chimie Analytique
Mr Ababacar I. MAIGA	Pharmacologie

3. MAÎTRES ASSISTANTS

Mme Rockia SANOGO	Pharmacognosie
Mr Yaya KANE	Galénique
Mr Saibou MAIGA	Législation
Mr Ousmane KOITA	Parasitologie Moléculaire
Mr Yaya COULIBALY	Législation

D.E.R. SANTE PUBLIQUE

1. PROFESSEUR

Mr Sanoussi KONATE Santé Publique, **Chef de D.E.R**

2. MAÎTRE DE CONFERENCES

Mr Moussa A. MAÏGA Santé Publique

3. MAÎTRES ASSISTANTS

Mr Adama DIAWARA Santé Publique

Mr Hamadoun SANGHO Santé Publique

Mr Massambou SACKO Santé Publique

Mr Alassane A. DICKO Santé Publique

Mr Mamadou Souncalo TRAORE Santé Publique

Mr Hammadoun Aly SANGO Santé Publique

Mr Seydou DOUMBIA Epidémiologie

Mr Samba DIOP Anthropologie Médicale

Mr Akory AG IKNANE Santé Publique

4. ASSISTANTS

Mr Oumar THIERO Biostatistique

Mr Seydou DIARRA Anthropologie Médicale

▪ 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 MAÏGA Fatoumata SOKONA	Hygiène du Milieu
Mr Mahamadou TRAORE	Génétique
Mr Yaya COULIBALY	Législation
Mr Lassine SIDIBE	Chimie-Organique

▪ **ENSEIGNANTS EN MISSION**

Pr. Doudou BA	Bromatologie
Pr. Babacar FAYE	Pharmacodynamie
Pr. Mounirou CISSE	Hydrologie
Pr. Amadou Papa DIOP	Biochimie
Pr Lamine GAYE	Physiologie

Dédicaces et Remerciements

A la divine providence

Comment saurai-je te rendre tout ce que tu m'as fait? Le moment est approprié pour te rendre grâce et te dire merci pour tout.

Je te dédie particulièrement ce travail demandant encore ta constante assistance le long de mon futur parcours.

Au peuple Malien tout entier: Un grand merci pour l'hospitalité.

Aux mânes de nos ancêtres et aux défunts des familles MAVOHA et ATTOLOU

Vous resterez à jamais dans nos souvenirs. Puisse vos bénédictions toujours nous accompagner comme témoignage de votre soutien à la postérité.

A mes deux progéniteurs

Vous avez mis en jeu ce que vous possédiez de meilleurs pour notre éducation. Voici enfin accompli votre souhait. Puisse le seigneur vous accorder longue vie afin que vous puissiez jouir des fruits de longues années d'efforts consentis.

A mon cher Parrain Benoît TOKPASSI, son épouse et leurs enfants

Merci pour vos accompagnements et le soutien moral ; puisse l'éternel vous combler de ses bienfaits et vous accorder longue vie et paix.

A mes frères MAVOHA et leurs épouses: Thierry et Lisette, Narcisse et Annick, Irénée et Pélagie, Eric et Jocelyne, Roland et Michèle,

Ce travail ne saurait se réaliser sans votre solidarité et votre sens du partage. Avec vous j'ai appris à reconnaître les valeurs d'une vraie famille. Puisse nous demeurer toujours unis.

A mes tantes, oncles et cousins: Nathalie ATTOLOU épouse Tènagni, Marguerite ATTOLOU veuve TCHAOU,

Marc ATTOLOU, Edwige ADJINAKOU épouse DOSSOU, Adèle GANHOUZOU épouse GANDJI, Lucien AGNONVI, Edgar, Laure, Romain, Chantal, Victor et Victorien CAPO CHICHI, Pulchérie, Hubert, Raoul, François et Adolphe Tènagni, Natacha et EL Vina TCHAOU, Anicette Emmanuel et Virgile DOSSOU,

Je vous dis tous merci pour le soutien moral.

A mes chers neveux et nièce MAVOHA: Andy Fabian et JODI, Pierre Antoine et Paul louïs, Marlène, Géraud et Roselyn

Puisse le seigneur vous donner la grâce de grandir en sagesse et surtout de ne jamais perdre de vue les principes cardinaux de la lignée à laquelle vous appartenez.

Je vous dédie particulièrement ce travail.

A Tonton GBOGBOHOUNDADA Jonas “IN MEMORIAM”

Nous aurions tant voulu que tu sois des nôtres en ce jour.

Reposes en paix et que le père très haut t'accorde sa miséricorde.

A Tante Colette CAPO CHICHI épouse GBOGBOHOUNDADA

Je me rappelle encore le jour où je passais te dire au revoir pour mon premier voyage sur Bamako; tes conseils m'ont été d'une grande utilité.

Sincères remerciements pour le soutien moral et matériel.

Puisse l'éternel t'accorder longue vie, santé et paix.

A Mr Virgile CAPO CHICHI : Pour ta sollicitude et le soutien moral, sincères remerciements.

A Daniel Serge GBOGBOHOUNDADA et son épouse Nima :

Merci pour l'accueil et les soins à mon endroit durant mon séjour dans votre maison à Faladié.

A toi Daniel, je réitère ma reconnaissance pour ta sollicitude et ton dévouement envers tes proches et parents.

Je te dédie ce travail pour te dire que tes efforts n'ont pas été vains.

A Christian, Alex, Max, Irène, Arnaud, Yvon et Nicole GBOGBOHOUNDADA,

Un grand merci à tous.

Au Docteur Edna Arlette BALLEY : Responsable de la pharmacie "AGONTINKON" de Cotonou,

Merci du fond du cœur pour m'avoir accepté et encadré le long de mon cursus.

Au Docteur DIALLO GOURO : Responsable de la pharmacie "Mieux vivre" de Bamako,

Merci pour m'avoir accordé ces quelques temps de formation dans votre officine.

Au Docteur Seydou Mohamed SOW : Responsable de la pharmacie "Lafia" de Bamako,

Je ne saurais par quels mots vous remercier pour tout ce que vous avez fait pour nous. Mieux qu'un employeur vous demeurez un père.

Je vous réitère ma reconnaissance et puisse le tout puissant vous accorder paix, longévité et prospérité.

A Mr Mamadou KONATE et son épouse

Merci pour l'attention, le soin mais aussi l'accueil que vous m'avez chaque fois réservé. Ce travail est également le fruit de vos efforts.

A Mr Maïga: Merci pour ta contribution à la réalisation de ce document.

A Mr Traoré du PSI : Ton rôle a été non moins des plus déterminants dans la conception et la réalisation de ce document, ce travail est également le tien. Mes sincères remerciements.

A Mr Yassin Yalidou et son épouse

Je me suis senti plus en famille à vos côtés. J'ai été profondément marqué par votre sens de l'hospitalité et votre disponibilité. Trouvez ici l'expression de ma sincère gratitude.

Au personnel de la pharmacie Lafia Bamako : ABLO, ASSALIOU, ANGELOT, ESPERANCE et LIONEL,

Pour la convivialité, l'entraide et l'esprit de partage qui ont prévalu durant notre séjour à Lafia.

A tout le personnel, ainsi qu'à mes collègues de la pharmacie de l'hôpital Gabriel Touré : Khalifa, Antarou, Tall, Mody, Sylvestre, Kanta, Haïdara, Ibrahim, Salah, Lassine, Youma , Zeinabou, Ba, Moussa, Maïga, Sidibé, Keita, Camara, Mme Keita, Dr Souaré et Dr Kallé ainsi que tout ceux dont j'ai omis les noms ;

Pour l'ambiance de solidarité et de partage, je vous dis à tous un grand merci.

A mes amies : Mapi, Mariam DOLO, Coumba, Fatimata, Jeanne, Epiphanie, merci pour votre soutien et votre accompagnement.

A mes jeunes frères et frangines: Yasfir, Modeste, Wakil, Hervé, Donald, juste, Salem, Ange, Avit, Yannick, Ismaël, serge, Hérodote, Wilfried, Laurel, Alban, Muriel Sergine, Christel YEDE, Christel AZANHOUE, Stéphanie, Carels, Roland, Kazyrath, Diane,

Merci pour le soutien moral et bonne continuation.

A mes collègues et aînés qui m'ont précédé : Hermann, Wahid, Aurore, Lisette, Raymonde, Alain, Maurice, Franck, Yacine, Carène, Nadine, Carole, Aicha, Hamda

Merci pour le soutien moral

A toutes les personnes vivant avec le VIH/SIDA au Mali en particulier les enfants malades du SIDA.

Aux communautés sœurs: Congolaise, Togolaise, Gabonaise, Nigérienne, ivoirienne, Camerounaise,

Merci pour le soutien moral.

A tous ceux que j'ai oublié, ainsi que ceux qui ont participé de loin ou de près à la réalisation de ce document, je vous dis un grand merci et que l'amitié n'est pas seulement dans les mémoires mais dans les actes quotidiens.

AUX HONORABLES MEMBRES DU JURY

**A notre maître et président du jury le professeur Amadou Diallo,
-Professeur agrégé de zoologie et de biologie animale,
-Vice-recteur de l'université du Mali,**

Cher maître

C'est un grand plaisir et un honneur que vous nous faites en acceptant de présider ce jury de thèse malgré votre calendrier très chargé.

Nous avons été profondément marqués par votre abord facile, votre générosité, votre disponibilité et votre sollicitude.

Nous sommes fiers de l'enseignement de qualité que vous nous avez délivré.

Vos conseils et remarques ont été d'une grande utilité à l'amélioration de ce travail,

Qu'il nous soit permis cher maître de vous exprimer notre profonde gratitude.

A notre maître et juge le Docteur COULIBALY Hadizatou

-Praticienne hospitalier,

-Chef de l'unité de pédiatrie IV du CHU-Gabriel Touré de Bamako,

Cher maître

Nous sommes très flattés de vous compter parmi les membres de ce jury. Votre simplicité, votre disponibilité, votre savoir faire et vos compétences ont contribué à l'amélioration de ce travail.

Veillez trouver ici cher maître l'expression de notre sincère reconnaissance.

A notre maître et Co-directeur de thèse le Docteur Dramane KONE

-Pharmacien hospitalier au CHU-Gabriel Touré de Bamako,

-Pharmacien spécialisé dans la dispensation des antirétroviraux au CHU-Gabriel Touré de Bamako,

Cher maître

C'est un honneur et un grand plaisir que vous nous faites d'avoir accepté de co diriger ce travail dont vous êtes d'ailleurs l'instigateur.

Tout au long de notre cheminement vous nous avez montré l'intérêt ainsi que le sens de la précision et de la rigueur dans le travail. Nous avons été fasciné par votre patience, votre sens de la responsabilité, votre disponibilité, votre amour du travail bien fait. Chaque échange avec vous était une occasion d'enrichissements.

Soyez assuré cher maître de nos sentiments de profond respect.

A notre maître et Directeur de thèse le professeur Elimane MARIKO,

-Professeur de pharmacologie à la faculté de médecine, pharmacie et d'odontostomatologie du Mali,

-Chargé de mission au service de santé des armées du Mali,

-Chef de la cellule sectorielle VIH-SIDA du ministère de la défense et des anciens combattants,

- Directeur adjoint du service social des armées maliennes (DSSA)

Cher maître

Nous tenons à vous dire toute notre reconnaissance pour avoir accepté de diriger ce travail malgré vos multiples occupations.

Votre abord facile, votre simplicité, votre sollicitude ainsi que vos qualités humaines et scientifiques n'ont d'égal que notre admiration.

Soyez assuré ici cher maître de notre profonde gratitude.

Abréviations

ABC	: Abacavir
ADN	: Acide désoxyribonucléique
ARV	: Antirétroviral
ASC	: Aire sous la courbe
AZT	: Zidovudine
CHU	: Centre hospitalier universitaire
CDC	: Center of disease control
CMV	: Cytomegalovirus
CNOS	: Centre national d'odontostomatologie
CPK	: Créatine phosphokinase
CVD-MALI	: Centre pour les vaccins en développement MALI
CYP3A4	: isoenzymes de la catégorie des cytochromes P450
CYP450	: Cytochromes P450
DDC	: Zalcitabine
DDI	: Didanosine
D4T	: Stavudine
EFV	: Efavirenz
Env	: enveloppe
FMPOS	: Faculté de médecine, de pharmacie et d'odonto -Stomatologie du Mali
Gag	: Regroup Antigen
γGT	: Gammaglutamyltransferase
P-gp	: Glycoprotéine
HTLV	: Human T-lymphocyte Virus
IMAARV	: Initiative malienne d'accès aux antirétroviraux
INTI	: Inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidique de la transcriptase inverse

INNTI	: Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse
IOTA	: Institut d'ophtalmologie tropicale d'Afrique
IP	: Inhibiteurs de protéase
3TC	: Lamivudine
LCR	: Liquide céphalo-rachidien
LPV	: Lopinavir
NFV	: Nelfinavir
NVP	: Névirapine
PCR	: Polymérase chain reaction
PDV	: Perdus de vue
Pol	: Polymérase
PVVIH/SIDA	: Personnes vivant avec le VIH/SIDA
RTV	: Ritonavir
SIDA	: Syndrome d'immunodéficience acquise
SQV	: Saquinavir
TAR	: Traitement antirétroviral
TDF	: Ténofovir disoproxil
UNICEF	: fonds des nations unies pour l'enfance
VIH	: Virus de l'immunodéficience humaine

Sommaire

I- INTRODUCTION.....	4
II- OBJECTIFS:	6
III- Généralités	7
A- Rappels sur le virus	7
1- Historique et définition du VIH	7
2- Structure du VIH	7
3- Organisation génétique	8
4- Stabilité physico-chimique	9
5- Physiopathologie de l'infection à VIH	9
B- Le traitement antirétroviral	14
1- Les antirétroviraux	14
1-1- Définition	14
1-2- Classification	14
1-3- Intérêt du traitement	34
2- Conditions d'instauration du traitement	34
3- Prise en charge antirétrovirale chez l'enfant	35
4- Les changements de régimes thérapeutique antirétrovirales	41
4-1- Objectifs	41
4-2- Les motifs de changements	42
IV- Méthodologie	49
A- Cadre d'étude	50
B- Type et période d'étude	57
C - Matériels et méthode	57
2- Critères de recrutement des cas	57
3- Echantillonnage	57
4- Collecte des données	58
5- Saisie et analyse des données	58
V- Résultats	60
VI- Commentaires et discussions	75
VII- Conclusion et recommandations	81
VIII- Bibliographie	84
IX- Annexes	91

I- INTRODUCTION

Le SIDA : Syndrome de l'immunodéficience humaine acquise a tué plus de vingt cinq millions de personnes depuis sa première description en 1981, ce qui en fait l'une des épidémies les plus dévastatrices de l'histoire [11]. C'est une infection chronique causée par un rétrovirus qui a pour principales cibles des cellules de l'immunité, notamment les lymphocytes T CD4. De transmissions sexuelle, sanguine et mère-enfant (grossesse, accouchement, allaitement), elle entraîne chez l'individu infecté une immunodépression sévère favorisant l'apparition de maladies opportunistes pouvant causer le décès de ce dernier [17].

Les stratégies de prévention, de diagnostics et de surveillance mises en oeuvre grâce aux efforts de la communauté internationale et des états; n'arrivent pas à contenir la propagation de la pandémie dans les pays en développement.

Le rapport OMS/ONU/SIDA/2006 estimait à 2,3 millions le nombre d'enfants vivant avec le VIH dans le monde; dont plus des 85% en Afrique subsaharienne [11]. Dans ce rapport, le nombre de nouveaux cas d'infections était estimé à 530.000 enfants contre 800.000 en 2002 et 380.000 décès d'enfants contre 610.000 en 2002 [3,11].

L'ère des molécules antirétrovirales s'ouvre en 1987 avec la découverte de l'AZT comme premier inhibiteur de réplication du VIH. L'avènement des antiprotéases en 1997 a favorisé la perspective des trithérapies antirétrovirales qui ont radicalement changé le devenir des patients séropositifs [12]. Le coût au départ élevé des thérapies rendait leur accessibilité difficile aux malades vivant dans les pays à ressources limitées. Il faut attendre 2003 grâce à l'implication de la communauté internationale pour voir s'améliorer la couverture antirétrovirale dans ces pays. De 7% en 2003 elle est passée à 20% en 2005 ce qui aurait permis de mettre 1,3 millions de personnes sous traitements ARV et d'éviter 250000 à 350000 décès dus au VIH [13].

En Afrique subsaharienne, les enfants ne représentent que 7% des traitements ARV initiés [13]. Au Mali ; la prise en charge des personnes vivant avec le VIH a commencé grâce à l'IMAARV (initiative malienne d'accès aux antirétroviraux) qui est un projet gouvernemental dont la mise en oeuvre a été effective à partir de 2001. Ainsi on comptait en 2006, 497 enfants régulièrement suivis sous traitements ARV, soit 6% des traitements (adultes et enfants) délivrés depuis 2001 [14].

Le traitement ARV chez l'enfant infecté par le VIH présente toutefois des écueils: des problèmes d'observance, des effets secondaires, des échecs thérapeutiques, tous facteurs potentiellement favorables à l'arrêt, l'abandon et au changement d'un traitement.

Dans l'enquête pédiatrique Canadienne (étude de cohorte visant à évaluer l'activité antiprotéase en association à d'autres antirétroviraux); les problèmes d'observance dus aux goûts étaient responsables d'abandons et de changements de traitements dans 20% des cas[16].

Au Mali Baaleng dans l'évaluation des effets secondaires de la trithérapie antirétrovirale dans le service de pédiatrie du CHU Gabriel Touré de Bamako montra que les effets secondaires avaient causé des arrêts de traitements suivis de changements de régimes thérapeutiques dans 10,91% des cas [5].

Peu d'études connues aujourd'hui au Mali ont porté sur des changements de traitements ARV chez les enfants infectés par le VIH; c'est pour cette raison que nous avons initié ce travail dans le but d'améliorer la prise en charge thérapeutique des enfants séropositifs au Mali. La présente étude vise les objectifs suivants:

II- OBJECTIFS:

❖ Objectif général :

Etudier les changements de traitements ARV dans le service de pédiatrie du CHU Gabriel Touré de Bamako

❖ Objectifs spécifiques:

- Déterminer le nombre de changements
- Identifier les motifs de changement durant la période d'étude
- Identifier les molécules ou schémas en cause de changements
- Déterminer la nature du changement

III- Généralités

A- Rappels sur le virus

1- Historique et définition du VIH [3, 18, 31]

Le virus du SIDA a été identifié pour la première fois aux USA en 1981. Suivent les recherches en France dès 1983 à l'institut Pasteur de Paris par l'équipe du Pr. Luc MONTAGNIER qui montrèrent qu'il s'agissait d'un virus à acide ribonucléique (ARN).

Il appartient à la famille des rétrovirus appelés ainsi en raison de la présence de transcriptase inverse, une enzyme qui a la propriété de rétrotranscrire le matériel génétique sous forme d'ARN en ADN complémentaire (ADNc) dit pro-viral.

Parmi les rétrovirus, on distingue actuellement trois sous familles:

- les oncovirus : virus à ARN, ils ont la propriété de provoquer des tumeurs et des leucémies. Les plus connus sont les virus HTLV1 et HTLV2.
- les lentivirus (VIH1, VIH2) ayant pour principales cibles les lymphocytes TCD4 mémoires. Ils sont cytopathogènes et responsables à long terme de l'apparition de maladies rares (maladie de Kaposi, pneumonies, désordres neurologiques etc...)
- les spumavirus qui ont été identifiés chez de nombreux mammifères, mais ne sont responsables d'aucune pathologie encore connue chez l'homme et l'animal.

2- Structure du VIH [15]

La structure du VIH se compose de :

- Une enveloppe virale constituée d'une bicouche lipidique et de deux glycoprotéines : la gp120 et la gp 41. La gp 41 traverse la bicouche lipidique tandis que la gp120 recouvre la partie de la gp41 externe à la bicouche. La gp120 joue le rôle de récepteur viral de la molécule membranaire CD4 des cellules hôtes.

Sur l'enveloppe virale on trouve des protéines du complexe majeur d'histocompatibilité (protéines du CMH) qui proviendraient de la membrane de la cellule hôte lors du bourgeonnement des virions issus de la réplication du virus du VIH.

- le core viral incluant une matrice protéique constituée de protéines p17 et une couche plus profonde appelée capside qui est composée de protéines p24. La capside entoure le génome viral.

-Le génome viral est constitué de deux brins d'ARN associés à deux molécules de transcriptase inverse (p64) et à d'autres protéines enzymatiques (Protéase p10 et intégrase p32)

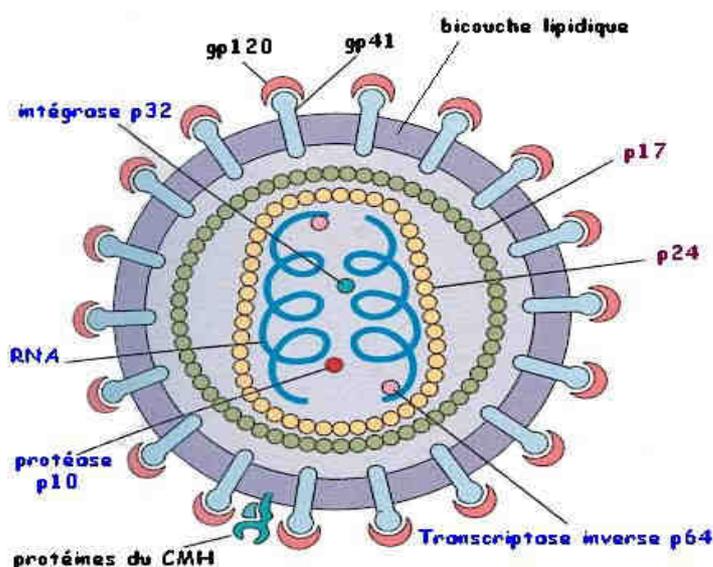


Figure 1 : --> Schéma organisationnel du VIH [15]

3- Organisation génétique [3, 19, 20,21]

Le génome du VIH est un ARN simple brin d'approximativement 9200 paires de bases. Les génomes du VIH1 et VIH2 ont globalement 42% d'homologie [19].

Comme tous les rétrovirus, les VIH possèdent trois gènes de structure qui vont coder pour les protéines structurales du virus [20,21].

Ces trois gènes sont :

- ◆ Le gène gag (regroup antigen) qui code pour les protéines internes (P25, P18, P15 pour le VIH1),
- ◆ Le gène pol (polymérase) qui code pour la transcriptase inverse, la protéase, la polymérase, et l'intégrase.
- ◆ Le gène env (enveloppe) qui code pour les glycoprotéines d'enveloppe.

En plus de ces trois gènes habituels, la structure génétique des virus VIH est particulière par le très grand nombre de gènes de régulation. Ces gènes sont vif [3].

Le gène tat : tat, rev, nef,

: Indispensable à la rétrotranscription, il synchronise et augmente l'expression virale.

Le gène rev : Il exerce une fonction de régulation différentielle. Il code pour la protéine rev et permet le transport de l'ARN non épissé vers le cytoplasme.

Le gène nef : On lui attribue une fonction de régulation négative de l'expression virale. Il est responsable de la latence du virus. Sa destruction accroît la pathogénicité du virus.

Le gène vif : il intervient dans la réplication virale et est responsable du pouvoir infectieux du virus.

4- Stabilité physico-chimique [21] :

Les VIH sont des virus fragiles, inactivés rapidement par les agents physico-chimiques tels que : l'eau de Javel à 12°chlorométrique et diluée à 10%, l'alcool à 70°, le chauffage à 56°C pendant trente minutes.

5- Physiopathologie de l'infection à VIH :

5-1- Les cellules cibles du VIH [22,37]

Le VIH est tout comme les autres virus, un agent infectieux dont la reproduction est obligatoirement intracellulaire : isolée, la particule virale est inerte. Elle ne nuit que lorsqu'elle pénètre dans la cellule. Les infections virales débutent par la fixation des particules virales sur un récepteur de la membrane des cellules cibles : c'est la molécule CD4 des lymphocytes T

helper pour le VIH. Ces lymphocytes T helper représentent plus de 90% des cellules infectées. En dehors des lymphocytes T helper le VIH peut infecter d'autres cellules dont les macrophages tissulaires, les monocytes circulants, les cellules folliculaires dendritiques, les cellules microgliales du système nerveux central, les astrocytes, les cellules hématopoïétiques et les myocytes. Les astrocytes, les cellules hématopoïétiques et les myocytes ne possèdent pas de CD4 à la surface de leurs membranes et le mécanisme d'infection de ces cellules par le virus du VIH est actuellement très controversé.

Les macrophages tissulaires et les monocytes circulants représentent 5 à 7% des cellules infectées et constituent également des cibles propices à la réplication du VIH. Les dendrites quant à elles sont considérées comme des cellules à infection transitoire car ne favorisant pas la réplication du virus. Elles possèdent à leur surface membranaire un récepteur, la lectine se comportant en véritable colle au VIH.

5-2- Cycle de réplication du VIH [31]

La réplication du VIH dans l'organisme a lieu dans de nombreux tissus (ganglions lymphatiques, intestins, thymus, cerveau, muscles etc.) et /ou liquides biologiques (sang, liquide bronchoalvéolaire etc.), dans lesquels on retrouve les cellules cibles du virus.

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

Etape 1 : Correspond à la fixation du virus sur les lymphocytes TCD4+. Cette fixation nécessite une reconnaissance entre la glycoprotéine gp120 de l'enveloppe virale et le récepteur membranaire CD4 de la cellule cible. Après cette fixation la gp120 change de conformation et est attirée vers un co-récepteur également présent sur la membrane de la cellule cible. Il s'agit des molécules CXCR4 pour les lymphocytes TCD4+ et CCR5 pour les macrophages connues sous le nom de « récepteurs de chimiokines ».

Etape 2 : correspond à l'adsorption et à la pénétration du virus dans la cellule cible grâce à la glycoprotéine gp41 de l'enveloppe virale. En effet,

l'union de la gp120 et du récepteur CD4 découvre la glycoprotéine gp41 de l'enveloppe virale qui se fixe à la membrane de la cellule cible, ce qui aboutit à la fusion des deux membranes. La capside du VIH pénètre alors dans le cytoplasme de la cellule cible et une fois à l'intérieur elle se désagrège, libérant l'ARN et les enzymes qu'elle contenait.

Etapes 3 et 4: comportant plusieurs phases :

- la synthèse d'ADN proviral résultant de la copie de l'ARN viral grâce à la transcriptase inverse (TI) au sein d'un complexe de pré intégration.
- l'intégration de l'ADN proviral au génome de la cellule hôte grâce à l'intégrase virale. Les étapes suivantes conduisent à l'expression de nouvelles particules virales et dépendent du type et de l'état de la cellule infectée, il s'agit : des étapes 5, 6 et 7.

Etape 5 : qui est la transcription du provirus en ARN génomique par l'ARN polymérase II de l'hôte : le taux de cette synthèse est contrôlé par les protéines de régulation codées par les gènes tat et rev. Cet ARN messenger viral migre alors du noyau vers le cytoplasme et est épissé en différents ARN messagers codant pour les protéines de régulation tat, rev et nef.

Etape 6 : c'est la synthèse des protéines virales à partir des ARN messagers Viraux.

Etape 7 : Correspond à l'assemblage des polyprotéines virales, l'encapsidation de l'ARN viral et la maturation des virions formés. La maturation est un processus faisant intervenir la protéase, enzyme clé de la réplication du VIH. Elle consiste au clivage des polypeptides précurseurs (polypeptides codés par les gènes gag et pol) en protéines de structure et enzymes du virion formé. Les nouveaux virus bourgeonnent alors à la surface de la cellule cible avant d'être libérés dans le milieu extracellulaire prêts à infecter d'autres cellules. Chacune de ces étapes constitue une cible potentielle pour une thérapeutique antirétrovirale [24].

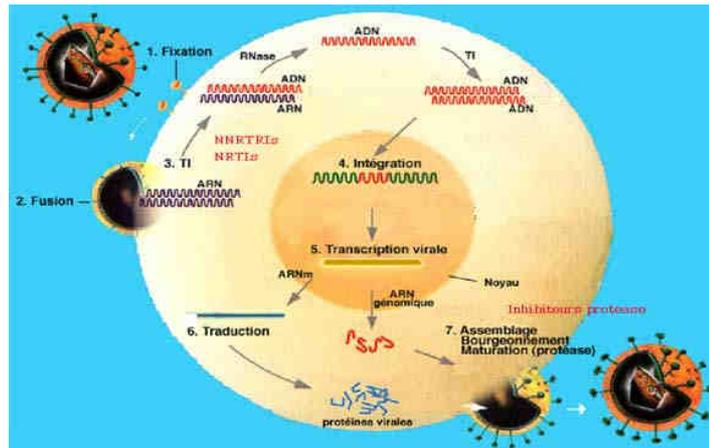


Figure 2 : Cycle de réplication du VIH [23]

5-3- Histoire naturelle de la maladie [3,27]

Reconnu en 1981 chez de jeunes homosexuels américains, le SIDA ou syndrome d'immunodéficience humaine acquise a rapidement été considéré comme une maladie virale transmissible par voie sexuelle et sanguine. Dès cette époque, les pneumonies à *Pneumocystis carinii* et les sarcomes de kaposi observés chez les malades étaient corrélés à un déficit immunitaire profond déjà connu comme étant lié à la disparition d'une population de cellules immunitaires : les lymphocytes TCD4+ ou lymphocytes T Helper.

Avant la découverte de l'origine virale de la maladie, différents agents ou mécanismes étiologiques avaient été incriminés. Par exemple le nitrite d'amyloxy (constituant très toxique des poppers utilisés à l'époque dans certains milieux homosexuels) était présumé responsable de l'apparition de la maladie chez les six premiers homosexuels ayant manifesté des signes liés au SIDA parce qu'ils en étaient de gros consommateurs; en outre des agents viraux tels que les cytomegalovirus (CMV), le virus d'Epstein Barr, l' HTLV1 etc.

C'est en 1982 que le Center of Disease Control (CDC Atlanta) a pu donner un nom à cette nouvelle maladie : AIDS en Anglais remplaçant ainsi le terme d'immunodéficience chez les homosexuels (gay related immunodeficiency).

L'évolution de l'infection se déroule en trois phases : la primo infection, la phase asymptomatique, et la phase SIDA.

❖ **La primo infection** : Elle survient un à six mois après contamination et se caractérise par une dissémination et une virémie massive. Déjà quatre à onze jours après contamination la virémie peut être mise en évidence par PCR et par la recherche de l'antigène P24 ; la sérologie étant généralement négative. La sérologie devient positive trois à six semaines après contamination. Au plan clinique le patient faisant une primo infection au VIH peut manifester certains symptômes: état fébrile d'allure grippale (fièvre de 38 à 39°5), asthénie, sueur, malaise général, arthralgie et myalgies, céphalées, douleurs pharyngées, parfois ulcération œsophagienne et buccopharyngée, éruption cutanée, des signes neurologiques fréquents. La guérison est spontanée en une à trois semaines.

❖ **La phase asymptomatique** : Elle est de durée variable et peut prendre plusieurs années voire dix ans après contamination. Pendant cette phase le virus se multiplie à bas bruit au sein des lymphocytes TCD4+. Cette persistance du virus actif est responsable d'une diminution lente du taux de lymphocytes T. Le système immunitaire hyperactivé compense partiellement la destruction massive des lymphocytes en augmentant leur production ce qui entraînera à la longue un épuisement de la production de cellules par les tissus lymphoïdes et par voie de conséquence l'altération des fonctions immunitaires. Cette dernière étape annonce le début de la phase SIDA.

❖ **Phase SIDA** :

On note une accélération de la multiplication virale et une diminution du taux de lymphocytes TCD4+ précipitant l'évolution de l'infection vers l'apparition de maladies opportunistes majeures. Ces maladies opportunistes sont le plus souvent des infections bactériennes, virales ou parasitaires, des mycoses mais aussi des tumeurs qui ne peuvent se

développer qu'en présence d'un système immunitaire défaillant. Elles sont responsables de la mortalité de l'infection par le VIH en l'absence de traitement antirétroviral.

B- Le traitement antirétroviral:

1- Les antirétroviraux

1-1- Définition des ARV [7].

Les antirétroviraux constituent un groupe de médicaments anti-infectieux antiviraux actifs sur les virus du syndrome de l'immunodéficience acquise (VIH1 et VIH2). Il s'agit de médicaments virustatiques.

1-2- Classification: [12,41]

Les antirétroviraux actuellement disponibles agissent d'une part par inhibition de la réplication virale en bloquant soit la transcriptase inverse, soit la protéase virale; et d'autre part en empêchant l'entrée du virus dans la cellule :

➤ Les inhibiteurs de la transcriptase inverse

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

➤ Les inhibiteurs de la protéase

➤ Les inhibiteurs de l'intégrase : en étude

➤ Les inhibiteurs d'entrée

1-2-1- Les inhibiteurs de la transcriptase inverse

1-2-1-1. Inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidique de la TI [12, 24, 42]

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

Les inhibiteurs nucléosidiques sont à des degrés divers des inhibiteurs de l'ADN polymérase mitochondriale d'où une toxicité mitochondriale mise en évidence dès les phases préclinique de leur développement. Cette toxicité mitochondriale peut se traduire par : une acidose lactique avec troubles digestifs, hépatomégalie et stéatose hépatique se manifestant à court terme lors du traitement. Des cas de cytopathies mitochondriales sévères (myopathies, encéphalopathies) ont été rapportés chez des nouveaux nés dont les mères recevaient le plus souvent des trithérapies comportant au moins un INTI. D'autres troubles imputables aux INTI ont été rapportés : lipodystrophie, neuropathie périphérique, pancréatite.

- **Les inhibiteurs nucléotidique de la TI :** Au plan chimique ils partagent avec les inhibiteurs nucléosidiques de la TI une analogie structurale à la différence qu'ils doivent subir une double phosphorylation avant d'être actifs. Un seul représentant est disponible actuellement, le Ténofovir.

➤ Les différentes molécules

- **Inhibiteurs nucléosidiques** : la Zidovudine, la Didanosine, la Lamivudine, la Stavudine, l'Abacavir, la zalcitabine (les cinq premières molécules sont utilisées au Mali).
- **Inhibiteurs nucléotidique**: le Ténofovir seul représentant.

ZIDOVUDINE (AZT)

Présentations: Gélules à 100 mg (boîte de 100), 250mg (boîte de 40), comprimés à 300 mg (boîte de 60), solution buvable à 100 mg/10ml(flacon de 200ml), flacon pour perfusion à 200mg /20ml (étui contenant cinq flacons de 20ml chacun)

Posologies recommandées :

- Chez l'enfant >3mois : elle est fonction de la surface corporelle soit 180 mg/m² deux fois par jour en association avec d'autres antirétroviraux.
- Adulte et adolescent : 600mg/jour en deux prises quotidiennes espacées de douze heures et associées à d'autres antirétroviraux.
- Chez la femme enceinte (après 14 semaines d'aménorrhée) 600mg/jour en deux prises quotidiennes espacées de douze heures.

En début de travail 300 mg, puis 300mg toutes les trois heures sans dépasser trois comprimés.

- Intrapartum : (2mg /kg) IV en bolus pendant une heure puis 1mg /kg/heure en perfusion lente jusqu'au clampage du cordon ombilical.

Administration

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

Pharmacocinétique

L'absorption digestive de l'AZT est bonne (60 à 70%).

L'AZT a une faible fixation aux protéines plasmatiques (34 à 38%).

Sa demi-vie intracellulaire est de trois heures.

Son métabolisme est principalement hépatique conduisant à la synthèse de la forme glucuroconjuguée.

L'élimination est essentiellement rénale (90% de la dose ingérée).

La biodisponibilité orale moyenne est d'environ 65% (varie de 52 à 75%).

La demi-vie sérique est de trois heures.

Principaux effets secondaires

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

Précautions d'emploi

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

Contre indications

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

Interactions médicamenteuses

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

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

- association (zidovudine + stavudine) déconseillée car antagonisme par compétition au même site d'action.

DIDANOSINE (DDI)

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

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

Poudre pour suspension buvable à 2 et 4g

=>flacon /200ml ou 400ml

Posologies recommandées

Toutes les formes doivent être prises à jeun :

En deux prises/jour (à 12H d'intervalle) ou en une prise/jour.

Selon le poids et la clairance de la créatinine :

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

Administration

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

Pharmacocinétique

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

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

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

Le rapport LCR/Plasma est de 0,2 ; l'excrétion est rénale.

Principaux effets indésirables

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

Précautions d'emploi: Antécédents de pancréatite, insuffisance rénale, insuffisance hépatique, phénylcétonurie, allaitement, grossesse, hypertriglycéridémie.

Interactions médicamenteuses

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

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

Contre indications

- hypersensibilité
- pancréatite

Recommandations

Prise de deux comprimés ensemble, croqués ou dissous (dans plus de 30ml d'eau ou de jus de pomme) et à jeun, une heure avant un repas ou plus de deux heures après un repas (pour éviter les effets d'agression de la didanosine sur la muqueuse gastrique)

Ne pas mélanger à d'autres jus de fruits, ni à l'eau gazeuse, ni à tout autre acide, en cas d'association didanosine-indinavir, les deux prises doivent être séparées d'au moins une heure.

STAVUDINE (D4T)

Formes galéniques : -Gélules à 15, 20, 30, et 40 mg (boîte de 60)

- Poudre pour suspension buvable à 1mg/ml flacon de 200ml.

Posologies

-Chez l'enfant 1mg/kg chaque 12 heures ; deux fois/ jour en association avec d'autres antirétroviraux.

-Adulte et adolescent : Poids \leq 60kg 30mg 2fois/jour
Poids \geq 60kg 40mg 2fois/jour (de moins en moins
conseillé)

Administration

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

Pharmacocinétique

La biodisponibilité est bonne (> 80%). La demi-vie plasmatique est d'une heure et demie et la demi-vie intracellulaire nettement plus longue trois à quatre heures.

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

Principaux effets indésirables

- Neuropathie périphérique.
- Elevation des transaminases.
- Pancréatite (clinique ou seulement biologique).
- Acidose lactique avec hépatomégalie, Stéatose.

Précaution d'emploi

Insuffisance rénale, insuffisance hépatique, neuropathie périphérique, pancréatite.

Interactions médicamenteuses

Hormis la Zidovudine avec laquelle elle compéte au même site d'action la stavudine peut être prise avec la plupart des médicaments utilisés par les patients infectés par le VIH.

Le risque de neuropathie périphérique augmente en cas d'association avec d'autres molécules neurotoxiques (avec la Zalcitabine par exemple).

La Stavudine ne doit pas être utilisée en association avec la doxorubicine car cette dernière inhibe son activation.

L'association Stavudine + Didanosine est déconseillée car elle entraîne une majoration des effets secondaires.

Contre indications

- hypersensibilité
- transaminases hépatique ou phosphatases alcaline cinq fois supérieures à la limite normale.

LAMIVUDINE (3TC)

Présentations: comprimés pelliculés à 150mg (boîte de 60), 300mg(boîte de 30).

Solution buvable à 10mg/ml flacon de 240ml

Posologie recommandée :

- chez l'enfant en association avec d'autres antirétroviraux : 4mg/kg deux fois/jour espacées de 12 heures de temps.
- Adulte et adolescent : 150mg 2fois/jour espacées de 12H ou 300mg une seule fois/jour.

Administration

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

Pharmacocinétique

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

Elle est peu influencée par les prises alimentaires.

Son élimination se fait sous forme inchangée par voie rénale.

Sa demie vie intracellulaire est de 12heures.

Principaux effets indésirables

- Généralement bien tolérée.
- Acidose lactique, avec hépatomégalie, Stéatose.
- Cytopathie mitochondriale chez le nouveau-né dont la mère a reçu l'association (AZT+ 3TC).

Précaution d'emploi

Insuffisance hépatique, insuffisance rénale, antécédent de neuropathie périphérique.

Interactions médicamenteuses

Il n'existe pas d'interactions médicamenteuses cliniquement significatives. Aucune interaction pharmacocinétique importante n'a été trouvée entre la Lamivudine et l'interféron alpha.

La triméthoprimine, un constituant de cotrimoxazole, provoque une augmentation de 40% des doses thérapeutiques de la lamivudine.

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

La lamivudine ne doit pas être prise avec la Zalcitabine, injection de ganciclovir ou de foscarnet pour éviter la potentialisation des effets neurotoxiques.

Contre indications

- Hypersensibilité,
- Clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/minute.

ABACAVIR (ABC)

Présentation - comprimé à 300mg boîte de 60, comprimés à 600mg boîte de 30

- solution buvable à 20 mg / ml flacon de 240ml

Posologies

- Enfants : 8mg/kg deux fois/jour espacées de douze heures, en association à d'autres antirétroviraux.

- Adulte et adolescent: 300mg deux fois/jour (une prise /12h) ou solution buvable 15ml deux fois/jour en association avec d'autres antirétroviraux.

Comprimé à 600mg: (une seule prise/jour) ; uniquement réservée à l'adulte.

En cas d'insuffisance hépatique :

- . Légère : 300mg deux fois/jour
- . Modérée : à éviter
- . Sévère : contre-indiqué

Pharmacocinétique: La biodisponibilité de l'Abacavir par voie orale chez l'adulte est d'environ 83%, la demi-vie d'élimination est de 1,5 heure pour le comprimé et une heure pour la solution buvable.

L'élimination est essentiellement urinaire; 83% sous forme de métabolites et 2% sous forme inchangée.

Principaux effets secondaires

- Réactions d'hypersensibilité :

Chez environ 3,6% des patients généralement avant la sixième semaine (médiane=11 jours).

- Troubles digestifs, fatigue, céphalées.

- Acidose lactique, avec hépatomégalie, Stéatose.

Interactions médicamenteuses :

- L'Abacavir provoque une augmentation de 29% de la biodisponibilité d'amprénavir lors d'une administration concomitante.

- Inducteurs enzymatiques : Rifampicine, phénobarbital, phénitoïne (légère diminution des concentrations plasmatiques d'Abacavir).

Contre-indications

- Hypersensibilité connue ou suspectée à l'un des composants du produit.
Insuffisance hépatique sévère.

INHIBITEURS NUCLEOTIDIQUES : un seul représentant le Ténofovir (TDF)

Présentation : comprimé à 300mg (correspond à 245mg de ténofovir disoproxil) boîte de 30

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

Normal ≥ 50 ml /mn \Rightarrow 1cp x 1 fois/24h

30-49 ml/mn \Rightarrow 1cp x 1 fois/48h

10-29 ml/mn \Rightarrow 1cp x 1 fois/72 à 96h

Sous dialyse \Rightarrow 1cp après 12h de dialyse

Pharmacocinétique : La biodisponibilité par voie orale du Ténofovir administré à jeun est de 25%, tandis que administré avec un repas riche en graisse, elle est de 40%. L'élimination est essentiellement rénale et la demi-vie est de douze à dix huit heures.

Principaux effets secondaires

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

Interactions

- Association avec la Didanosine déconseillée (risque de pancréatite et de lymphopénie).
- Association Lopinavir/Ritonavir (élévation des concentrations du Ténofovir).
- Aminosides, Amphotéricine B, foscarnet, ganciclovir, pentamidine, vancomycine, Interleukine 2 (risque de potentialisation de la néphrotoxicité).

NB : Eviter l'administration de Ténofovir chez des patients séropositifs porteurs de souches à mutations **K65R**.

Contre-indications

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

✓ LES INTI EN ASSOCIATIONS FIXES

1-DCI : ZIDOVUDINE 300mg+ LAMIVUDINE 150mg disponible au Mali

Présentation : Comprimé pelliculé à :

300 mg de Zidovudine + 150mg de lamivudine (boîte de 60)

Posologie (adulte et adolescents) : Un comprimé deux fois par jour (une fois/12H) au cours ou en dehors des repas.

Pharmacocinétique,effets secondaires,contre-indications: Mêmes caractéristiques que les constituants de l'association.

2-DCI : ZIDOVUDINE300mg+LAMIVUDINE150mg+ABACAVIR300mg disponible au Mali.

Présentation : Comprimés pelliculés à : 300mg de zidovudine + 150mg de Lamivudine + 300mg d'Abacavir.

Posologies : (adulte et adolescent) un comprimé deux fois/jour (une fois/12h) au cours ou en dehors des repas.

Pharmacocinétique, effets secondaires, contre-indications :Mêmes caractéristiques que les constituants de l'association.

1-2-1-2. INHIBITEURS NON NUCLEOSIDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE (INNTI) [25]

Les INNTI : inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse constituent une famille d'antirétroviraux structurellement et fonctionnellement différente des INTI. En effet, c'est directement, sans transformation intracellulaire, qu'ils inhibent la TI, et cela de façon non compétitive en se fixant dans une petite poche hydrophobe située près du site actif de la TI. Ce sont des inhibiteurs puissants et très sélectifs du VIH-1, inactifs sur le VIH-2. Ces produits peuvent présenter une activité antirétrovirale importante mais ils se caractérisent tous par l'émergence rapide de résistance en situation d'échec virologique.

➤ Les différentes molécules

- Efavirenz, Névirapine, Delavirdine

Les deux premières sont utilisées au Mali ; la Delavirdine n'est pas utilisée à cause de ses effets secondaires.

EFAVIRENZ (EFZ)

Présentation : - Gélules de 50mg, 100mg (boîtes de 30), 200mg (boite de 90),

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

- Comprimés enrobés à 600mg (boite de 30)

Posologies : enfant plus de 3ans: elle est fonction du poids corporel; en règle générale 15mg/kg/jour,

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

13-15 kg ➔ 200mg

15-20kg ➔ 250mg

20-25kg ➔ 300mg

25-33 kg ➔ 350mg

>33kg ➔ 400mg

Adulte et adolescent : 600mg en prise unique de préférence la nuit au coucher.

Précaution d'emploi

- Toujours en association à d'autres ARV.

Pharmacocinétique : l'Efavirenz a une forte liaison aux protéines plasmatiques humaines (de 99,5 à 99,75% environ) et surtout à l'albumine. Il est inducteur du cytochrome P450, ce qui signifie qu'il induit son propre métabolisme.

La demi-vie d'élimination est relativement longue de 52 à 76 heures.

L'élimination est rénale, la demi-vie plasmatique est de 40-55 heures.

Principaux effets indésirables:

- Au niveau du système nerveux central : les effets secondaires peuvent survenir dès la première prise, disparaissant souvent en deux à quatre semaines.

- Sensation de vertige, insomnie, somnolence, trouble de la concentration, perturbation des rêves (22,8%).

- réaction psychotique (1-2‰), surtout si antécédent psychiatrique ou de toxicomanie

- dépression aiguë sévère

- éruptions cutanées : dans les deux premières semaines.

- cytolysse hépatique

Interactions médicamenteuses

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

La rifampicine inducteur enzymatique fait baisser l'ASC de l'Efavirenz de 26%.

Contre-indications

- hypersensibilité
- insuffisance rénale et hépatique sévère
- allaitement
- l'Efavirenz étant substrat et inducteur du CYP3A4, il doit être pris avec prudence avec les médicaments ayant aussi l'un de ces deux effets.

NEVIRAPINE (NVP)

Présentation: - Comprimés à 200 mg, boîte de 60

- Suspension orale à 50mg/5ml flacon de 240ml

Posologies

Nourrisson né de mère séropositive : 2mg/kg en prise unique au plus tard les 72 heures ayant suivi l'accouchement

Enfant : 4mg/kg deux fois/jour toujours en association à d'autres antirétroviraux.

Adulte et adolescent : 1cp deux fois/jour à douze heures d'intervalle.

Administration

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

Pharmacocinétique

La Névirapine a une bonne pénétration dans le système nerveux central.

L'absorption digestive est bonne (80%).

Principaux effets indésirables:

- Rashes cutanés, essentiellement dans les six premières semaines et pouvant être sévères (y compris syndrome de Lyell et syndrome de Stevens – Johnson fatal),
- Anomalie des constantes biologiques hépatique (y compris hépatite fulminante fatale)
- Fièvre, nausées, vomissements, céphalées.

Précaution d'emploi

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

Interactions médicamenteuses

La Névirapine a un effet inducteur sur le CYP3A4 d'où une diminution de l'efficacité des molécules métabolisées par cette voie (Indinavir, oestroprogestatifs, anti-épileptiques par exemple). La concentration plasmatique de la Névirapine est diminuée par l'administration de rifampicine, de Rifabutine, leur utilisation concomitante n'est pas recommandée.

Contre indications

- Hypersensibilité connue au produit.
- hépatite, insuffisance hépatique

1-2-3. Les inhibiteurs de protéase [25,39]

Les inhibiteurs de la protéase (IP) bloquent la phase tardive de la maturation virale. La protéase du VIH clive les polypeptides précurseurs, produits des gènes gag et pol codant pour les protéines de structure et les enzymes du virion. Les virions produits sous IP sont immatures et donc incapables d'infecter de nouvelles cellules et sont éliminés de la circulation par un mécanisme encore mal connu. Les inhibiteurs de protéase sont in vitro tous actifs sur le VIH1 et le VIH2 à des concentrations nanomolaires. Contrairement aux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse,

les IP sont directement actifs sans nécessité de passer par des étapes de phosphorylation intracellulaire.

➤ Les différentes molécules

-Nelfinavir ,Indinavir, Ritonavir, lopinavir, Saquinavir, Amprénavir, Atazanavir, Fosamprenavir.

NB: L'Indinavir et le Lopinavir en association au Ritonavir sont utilisées au Mali ; Saquinavir, Amprénavir, sont attendues.

Nelfinavir (NFV)

Présentation : comprimés à 250 mg en boîte de 270.

Posologie chez l'enfant: 50 à 75 mg/kg/jour en deux prises associé à d'autres antirétroviraux.

Administration

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

Pharmacocinétique

La biodisponibilité du Nelfinavir est estimée à 78%.

La liaison aux protéines est importante (>98%).

Le Nelfinavir utilise aussi la voie métabolique des cytochromes P450

La demi-vie est évaluée entre 3,5 et 5 heures.

Principaux effets secondaires

Les principaux effets secondaires sont :

- Troubles gastro-intestinaux à type de diarrhée, vomissements, nausées.
- élévation des CPK
- intolérance au glucose, hyperinsulinisme
- hyperlipidémie

Interactions médicamenteuses

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

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

Contre indications

- hypersensibilité
- insuffisance hépatique ou rénale
- phénylcétonurie
- grossesse, allaitement.

RITONAVIR (RTV)

Présentation

DCI : Ritonavir (RTV)

Présentation : capsule molle à 100 mg

Solution buvable à 600mg /7,5 ml

(= 400mg /cuillère à café),

Les deux formes peuvent être conservées 30 jours à

Une température ambiante inférieure à 25°C après

Ouverture des flacons ou boîtes.

Eviter l'exposition à une chaleur excessive.

Avant ouverture, le flacon doit être conservé à une température variant entre 2 et 8°C.

Posologie:

1) En association avec d'autres IP :

En inhibant le CYP3A4 et la P-gp, le Ritonavir (en général 100-

200mg deux fois /jour) peut accroître leur absorption et /ou retarder leur élimination. Il faut alors mesurer la concentration plasmatique de

L'IP associé. Voir chaque interaction.

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

600 mg deux fois/jour, en dehors ou de préférence pendant les repas.

NB : inducteur de son propre métabolisme, sa concentration

plasmatique se stabilise en quinze jours d'où la nécessité d'augmenter la dose progressivement sur cinq jours (voire sur quinze jours) :

J1: 300mg x 2 /jour;
J2 et J3: 400 mg x 2/jour;
J4: 500mg x 2/jour;
J5 et suivants : 600mg x 2 /jour.

Effets secondaires

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

Contre indications

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

INDINAVIR (IDV)

Présentation : Gélules à 200mg (boîte de 60) et 400mg (boîte de 180).

Posologie : 800mg 3fois/jour (une fois/8H), ne pas réduire à deux prises par jour par risque de résistance. Insister sur l'apport hydrique (minimum 1,5litre d'eau/24H) pour réduire le risque de lithiase rénale.

Traitement associé à l'itraconazole ou patient insuffisant hépatique : 600mg 3fois/jour.

Association avec le ritonavir : l'ASC de l'indinavir est multiplié par 5, ce qui permet deux prises par jour, sans contraintes alimentaires.

NB : Maintenir les recommandations d'hydratation et surveiller la fonction rénale.

Doser la concentration plasmatique résiduelle d'indinavir au besoin.

Comme seul IP le rapport bénéfice/inconvénients est moins bon qu'en association avec le Ritonavir.

Principaux effets secondaires :

- Lithiase urinaire (douleur lombaire ± hématurie)
- Insuffisance rénale, anémie hémolytique aigüe
- Sècheresse et réactions cutanées
- Altération du goût, troubles digestifs
- Hématomes chez les hémophiles
- Intolérance au glucose, diabète, lipodystrophie
- élévation des triglycérides, du cholestérol, de la bilirubine.

Interactions médicamenteuses

Les principales interactions médicamenteuses qui limitent en clinique l'emploi d'indinavir concernent les substrats du CYP3A4 dont l'alprazolam ; le cisapride, les inhibiteurs calciques, l'astémizole, le triazolam, le midazolam, la terfénadine . L'administration conjointe de rifampicine avec l'indinavir n'est pas non plus recommandée.

Contre indication

Hypersensibilité, problèmes hépatiques et rénaux, élévation du cholestérol, hémophilie

• Inhibiteurs de protéase en association fixe : exemple de

l'association Lopinavir/Ritonavir (LPV/RTV)

DCI : LPV200mg/RTV50mg (forme comprimé);

LPV133,3mg /RTV33,3mg (capsule) ; LPV80mg/RTV20mg/ml(solution buvable)

Présentations : -Comprimés dosés à 200mg de LPV et 50mg de RTV (boîte de120) ;

-Capsules dosées à 133,3mg de LPV et 33,3mg de RTV (boîte contenant deux étuis de 90) ;

- Solution buvable dosée à 80mg de LPV et 20mg de RTV en flacon de 60ml.

Posologies :

Adultes et adolescents : LPV400mg/RTV100mg 2fois/jour (une fois/12H).

Enfants : Les posologies recommandées chez l'enfant sont fonction de la surface corporelle :

Surface corporelle $\leq 1,3 \text{ m}^2$ ➔ Lopinavir 230mg/ritonavir 57,5mg/m² deux fois par jour.

Surface corporelle $> 1,3\text{m}^2$ ➔ Lopinavir/ritonavir solution buvable 5ml deux fois/jour

1-2-4. Les inhibiteurs d'entrée [41]

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

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

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

- **Inhibiteurs de fixation** agissant ainsi sur la protéine gp120 et la molécule CD4;
- **Les antagonistes des co-récepteurs CXCR4 et CCR5 : en étude**
- **Les inhibiteurs de fusion.**

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

résistances; il faut toujours l'utiliser en association avec d'autres antirétroviraux. D'autres antifusions sont en cours d'étude

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

1-3- Intérêt du traitement ARV [24, 25, 38]

Les ARV sont des molécules chimiques susceptibles d'entraver et de ralentir la réplication du virus du SIDA dans l'organisme. Le traitement antirétroviral a pour but de réduire la charge virale plasmatique au niveau le plus bas possible, afin de la rendre<<indétectable>> par les tests de mesure les plus sensibles le plus longtemps possible; et de permettre l'augmentation du taux de CD4 du patient traité.

L'objectif est de limiter la réplication du virus dans l'organisme, ainsi que l'évolution clinique de la maladie. Le traitement antirétroviral peut être également administré dans le but de prévenir la transmission mère-enfant du VIH. Par ailleurs en cas de contact accidentel potentiellement infectant avec le virus, le traitement permet de diminuer le risque de contamination.

2- Conditions d'instauration du traitement [8]

Avant d'initier le traitement antirétroviral, il convient de faire un bilan préthérapeutique qui permet d'apprécier le retentissement de l'infection à VIH sur l'état général (poids, score de Karnofsky), sur le système immunitaire par la mesure du taux de lymphocytes CD4 (exprimé en nombre de lymphocytes CD4 /mm³ ou en pourcentage de lymphocytes), de quantifier l'ARN-VIH plasmatique (charge virale, exprimée en nombre de copies/ml ou en log 10) et de disposer d'éléments biologiques de référence tels que : le taux d'hémoglobine, la NFS, la glycémie, les transaminases, la bilirubinémie, l'urémie ;paramètres pouvant être modifiés par le traitement antirétroviral.

3-Prise en charge antirétrovirale chez l'enfant [42]

3-1-Diagnostic et classification du VIH/SIDA chez l'enfant

3-1-1.Diagnostic du VIH

3-1-1-1.Chez les enfants âgés de plus de 18 mois

Le diagnostic est établi sur la base de deux résultats sérologiques positifs selon les mêmes modalités que chez les adultes.

3-1-1-2.Chez les enfants de moins de 18 mois

Chez les enfants de moins de 18 mois, les tests sérologiques ne permettent pas d'affirmer l'infection à VIH. La démarche diagnostique dépendra alors de la disponibilité des tests virologiques.

3-1-1-3. Tests virologiques disponibles

Le diagnostic est établi sur la base de deux tests positifs (PCR ADN ou ARN VIH ou Antigène p24), réalisés au mieux sur deux échantillons différents, à partir de quatre à six semaines d'âge.

Chez les enfants sous allaitement maternel, les tests devront être réalisés huit semaines après arrêt de l'allaitement. Un seul test PCR négatif permettra d'affirmer l'absence d'infection.

3-1-1-4. Tests virologiques non disponibles

Lorsque les tests virologiques ne sont pas accessibles, le diagnostic présomptif d'infection VIH sévère doit être évoqué chez un enfant VIH positif à la sérologie, qui présente deux au moins des critères suivants :

- Candidose orale,
- Pneumonie sévère,
- Cachexie ou malnutrition sévère,
- Infection bactérienne sévère,

Les autres éléments orientant vers un diagnostic d'infection VIH sévère sont les suivants :

- Décès récent de la mère lié au VIH,
- Stade VIH avancé chez la mère
- Taux de lymphocytes CD4 < 25% chez l'enfant

Le diagnostic présomptif devra être confirmé par des tests sérologiques, au plus tard à l'âge de 18 mois.

3-1-2. Classification

L'appréciation du stade de l'affection VIH/SIDA est basée sur des critères cliniques et immunologiques selon la classification OMS révisée. Elle permet de poser les indications des traitements prophylactiques et antirétroviraux et de suivre l'évolution de l'affection.

3-1-2-1. Clinique

La détermination de la sévérité clinique de l'infection VIH/SIDA repose sur la survenue chez l'enfant d'évènements cliniques précis, dont le diagnostic sera présomptif ou confirmé.

Tableau I : Classification OMS clinique du SIDA

Sévérité de l'affection VIH/SIDA	Stade OMS
Asymptomatique	I
Modérée	II
Avancée	III
Sévère	IV

3-1-2-2. Classification immunologique

Chez l'enfant, la sévérité du déficit immunitaire induite par le VIH est appréciée sur la base du pourcentage des lymphocytes CD4 par rapport aux lymphocytes totaux qui varient en fonction de l'âge de l'enfant.

Tableau II : Classification OMS du déficit immunologique lié au VIH

Déficit immunitaire associé au VIH	Age de l'enfant			
	≤ 11 mois	12 – 35 mois	36 – 59 mois	≥ 5ans
Non significatif	≥ 35%	≥ 30%	≥ 25%	≥ 500 mm ³
Modéré	30 – 35%	25 - 30%	20 - 25%	350 – 499 mm ³
Avancé	25 – 30%	20 - 25%	15 - 20%	200 - 349 mm ³
Sévère	< 25%	< 20%	< 15%	< 200 mm ³ ou <15%

3-2. Indications du traitement antirétroviral

3-2-1. Chez les enfants et nourrissons pour lesquels l'infection est confirmée :

Chez les enfants et nourrissons pour lesquels l'infection est confirmée, le traitement est débuté dans les cas suivants :

- Stade OMS pédiatrique IV, quel que soit le taux de lymphocytes CD4
- Stade OMS pédiatrique III, quel que soit le taux de CD4 ou de lymphocytes totaux; chez les enfants de plus de 18 mois présentant une tuberculose, une pneumopathie interstitielle lymphoïde, une leucoplasie chevelue de la langue, une thrombocytopenie, le traitement sera guidé par le taux de CD4.
- Stade OMS pédiatrique II, en fonction du taux de CD4 ou de lymphocytes totaux
- Stade OMS pédiatrique I, en fonction du taux de CD4

Les critères immunologiques d'initiation du traitement sont rappelés ci-dessous :

Tableau III : Critères immunologique d'initiation du traitement antirétroviral

Critères immunologiques	Age de l'enfant			
	≤ 11 mois	12 – 35 mois	36 – 59 mois	≥ 5ans
% CD4	<25%	<20%	<15%	<15%
Nombre CD4 (cellules / mm ³)	<1500	<750	<350	<200
Lymphocytes totaux* (cellules / mm ³)	<4000	<3000	<2500	<1500

3-2-2. Chez les enfants de moins de 18 mois avec infection non confirmée

Chez les enfants de moins de 18 mois, avec sérologie VIH positive, pour lesquels l'infection n'est pas confirmée sur le plan virologique, le traitement n'est débuté qu'en cas d'infection VIH sévère présumée. Le diagnostic présomptif devra alors être confirmé le plus tôt possible, et au plus tard à 18 mois pour décider de la poursuite du traitement antirétroviral.

3-3.Régimes thérapeutiques

Les principes du traitement antirétroviral de l'enfant sont identiques à ceux du traitement de l'adulte avec cependant quelques caractéristiques :

- L'éducation thérapeutique de la mère, garante de la bonne observance, est primordiale.
- Les posologies doivent être ajustées en permanence en fonction de l'évolution pondérale des enfants.
- Il n'existe pas toujours de formes galéniques adaptées à l'usage pédiatrique, en particulier pour les combinaisons fixes thérapeutiques. Les formes pédiatriques quand elles existent (sirops, suspensions) sont d'utilisation difficile chez l'enfant âgé, pour lequel on préférera les comprimés (poids > 15 kg).
- Un certain nombre d'éléments devraient être pris en compte dans le choix des schémas: activité du traitement, profil des effets secondaires, état du patient (coinfection, anomalies métaboliques), schémas des parents pour faciliter l'observance, traitements concomitants en raison du risque d'interaction, acquisition de souches virales résitantes [30, 32,33].

3-3-1.Régimes thérapeutiques de première ligne

L'option thérapeutique préférée en première ligne est une trithérapie associant deux inhibiteurs nucléosidiques à un inhibiteur non nucléosidique.

Zidovudine (AZT) + Lamivudine (3TC) + Névirapine (NVP)
--

Comme chez l'adulte, en cas de contre-indication ou de toxicité à une molécule du schéma préférentiel de première ligne, on utilisera les alternatives suivantes :

Molécule incriminée	Substitution
AZT	d4T ou ABC
NVP	EFV* ou IP

* EFV ne doit pas être utilisé chez l'enfant âgé de moins de 3 ans ou pesant moins de 10 kg (données d'études cliniques insuffisantes)

Certains cas particuliers existent :

- Coinfection VIH / tuberculose :

La névirapine n'étant pas indiquée du fait de ses interactions avec la rifampicine, on lui substituera :

- Abacavir chez les enfants de moins de 3 ans ou de moins de 10 kg soit (AZT ou D4T)+ 3TC+ABC
- Efavirenz chez les enfants de plus de 3 ans ou plus de 10 kg, soit (AZT ou D4T) +3TC+EFZ

▪ Infection VIH2

Dans ce cas, on utilisera un inhibiteur de protéase en lieu et place de la névirapine, qui n'est pas efficace contre le VIH2.

3-3-2.Régimes thérapeutiques de deuxième ligne

Un traitement de deuxième ligne sera proposé en cas d'échec confirmé au traitement de première ligne. Rappelons que la première cause d'échec thérapeutique est l'inobservance et que l'éducation thérapeutique devra être renforcée chez la mère et l'enfant avant d'envisager un traitement de seconde ligne.

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

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

3-3-2-1-1.Echec clinique

L'échec clinique au traitement doit être envisagé, particulièrement chez les enfants au stade III ou IV qui ont reçu un traitement d'au moins 24 semaines (6mois), dans les circonstances suivantes :

- Apparition de nouvelles affections opportunistes (infections, tumeurs) ou récurrence d'infections opportunistes, comme entre autres une candidose orale réfractaire ou une oesophagite chez des patients au stade III ou IV. La survenue d'une tuberculose pulmonaire n'est pas obligatoirement une indication d'échec du traitement antirétroviral. La réponse au traitement antituberculeux devra alors être utilisée pour évaluer la nécessité de débiter un traitement de deuxième ligne.
- Absence ou déclin de la croissance chez un enfant qui a montré une réponse initiale favorable au traitement antirétroviral (par exemple, une malnutrition modérée ou sévère survenant chez un enfant malgré un support nutritionnel approprié et en l'absence d'autre explication)

- Déclin du développement psychomoteur ou développement d'une encéphalopathie (stade IV)

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

3-3-2-1-2. Echech immunologique

- Absence d'ascension du pourcentage ou du nombre absolu de CD4
- Retour du pourcentage ou du nombre absolu de CD4 au niveau ou en dessous du niveau préthérapeutique, en l'absence de la survenue d'une infection concomitante pouvant expliquer cette baisse
- Baisse de plus de la moitié du pourcentage ou du nombre absolu de CD4 par rapport au pic atteint sous traitement en l'absence de survenue d'une infection concomitante pouvant expliquer cette baisse.

Remarques :

Si l'enfant est asymptomatique et que l'échec n'est évoqué que sur des critères immunologiques, un deuxième dosage des CD4 est recommandé pour le confirmer. L'échec immunologique peut s'accompagner d'un succès ou d'un échec virologique.

Les lymphocytes totaux ne doivent pas être utilisés dans la détermination de l'échec thérapeutique.

3-3-2-1-3. Echech virologique

Si elle est disponible, la mesure de la charge virale peut servir à guider la décision de changer le traitement.

3-3-3 Protocoles préférentiels de deuxième ligne

Comme chez l'adulte, le traitement repose sur l'association de deux inhibiteurs nucléosidiques à un inhibiteur de la protéase « boosté » par le ritonavir. Le régime préférentiel est le suivant :

Abacavir (ABC) + Didanosine (DDI) + Lopinavir/Ritonavir (LPV/RTV)

Le Nelfinavir (NFV) peut être utilisé en cas d'intolérance au Lopinavir/Ritonavir ou si la chaîne de froid n'est pas assurée (thermolabilité du ritonavir)

3-4- Associations non recommandées

Du fait de leurs toxicités neurologiques, hépatiques ou de leurs effets antagonistes certaines associations médicamenteuses sont déconseillées :

- la Stavudine (D4T) associée à la didanosine (DDI) : majoration de la toxicité neurologique ;
- la didanosine (DDI) associée à la Zalcitabine (DDC) : majoration de la toxicité neurologique
- la Stavudine (D4T) associée à la Zidovudine (AZT) : phénomène de compétition sur le même site.
- La Lamivudine (3TC) associée à la Zalcitabine : effet antagoniste d'une part et potentialisation de la neurotoxicité.
- Efavirenz + Rifampicine : recommandée mais utilisée avec précaution.

4- Les changements de régimes thérapeutique antirétrovirale

4-1- Objectifs

Des modifications de thérapies antirétrovirales peuvent être envisagées dans un souci de:

- Gérer les effets secondaires lorsque ceux-ci sont suffisamment gênants au point de contraindre le patient à ne pouvoir poursuivre correctement le traitement,
- Prévenir les résistances croisées au sein d'une classe de médicaments pouvant limiter des options ultérieures,
- Simplification des schémas et amélioration de l'observance au traitement.

4-2- Les motifs de changements

4-2-1- L'observance [40,43]

L'observance au traitement ARV par définition se traduit par l'engagement du patient ayant d'abord conscience des objectifs et contraintes liés au traitement ; à le respecter scrupuleusement selon les normes qui y sont attachées: posologies et rythme d'administration.

Une bonne observance signifie une meilleure adhérence et des prises régulières à 95%. L'évolution de l'état clinique du patient dépendra outre l'activité du traitement; de la qualité bonne ou mauvaise de l'observance. La qualité de l'observance peut être influencée par les facteurs liés aux traitements; aux patients et à l'éducation thérapeutique. Le rôle des prestataires de soins ainsi que l'environnement familial et social peuvent également être déterminants pour la qualité de l'observance des patients.

- Les facteurs liés aux traitements: on distingue
 - La lourdeur des traitements de part la complexité des thérapies (schémas associant plusieurs molécules à la fois), le nombre élevé des administrations et des comprimés. De nos jours on connaît peu de formes galéniques en prise quotidienne unique ayant été validées dans des essais cliniques dans le soucis de réduire le nombre d'administrations et de comprimés. Dans les pays à ressources limitées par exemple, l'association (D4T+3TC+NVP) est le plus vulgarisé (en pratique quotidienne deux administrations) ; dans une autre mesure l'association Lopinavir/Ritonavir est aussi utilisée dans le but outre la réduction du nombre d'administration; d'amoindrir les effets gastro-intestinaux fréquents avec les antiprotéases.
 - Les effets secondaires: Ils peuvent également contribuer à une réduction considérable de l'observance voire pire le refus ou des interruptions volontaires de traitement,

Exemple: - Le Nelfinavir connu pour des troubles gastro-intestinaux à type de diarrhée et vomissements ainsi que des problèmes fréquents de

goût chez les enfants peut être la cause d'un refus de poursuite de traitement.

-L'efavirenz en aggravant les troubles comportementaux chez les utilisateurs de drogues(les toxicomanes) peut également causer des problèmes d'observance.

-Pathologie grave associée au VIH : un patient séropositif recevant simultanément un traitement ARV et un traitement contre une infection opportuniste peut devenir inobservant en raison du risque d'interactions médicamenteuses ou d'effets secondaires. Exemple: Co infection VIH-CMV (majoration de la toxicité hématologique avec l'association ganciclovir-Zidovudine)

- Facteurs liés aux patients eux-mêmes: Ce sont :

L'oubli et le non respect des horaires de prise, la non compréhension des posologies recommandées ; les voyages et d'autres facteurs tels que les contraintes familiales (cérémonies et décès) pouvant retarder la présence du patient au renouvellement des ordonnances.

- L'éducation thérapeutique: Parmi les stratégies innovantes préconisées par l'OMS pour améliorer l'observance des patients au TAR figurent:

- Le renforcement de l'éducation thérapeutique comme outil complémentaire et indispensable,
- Le concours des membres de la famille ou de la communauté pour aider les patients à respecter les moments de prise des médicaments et leur régularité notamment le cas des enfants.

- Le rôle des prestataires de soins

Les prestataires de soins s'occupant d'enfants infectés par le VIH se trouvent fréquemment confrontés à des problèmes liés aux besoins psychologiques des enfants. Ces problèmes incluent:

- Le manque de temps nécessaire d'une part et d'autre part le manque de méthodes ou de compétences pour développer et entretenir des relations de confiance pouvant permettre à l'enfant de s'ouvrir et d'exposer ses sentiments et pensées.

-L'ignorance des informations adaptées au stade de développement de l'enfant.

Des enfants infectés par le VIH peuvent devenir agressifs, turbulents voire afficher un comportement perturbateur. Il conviendra donc au prestataire de soins d'essayer de comprendre les pensées ainsi que les préoccupations de ces derniers. Or chaque enfant évolue dans un environnement culturel spécifique d'où la nécessité au prestataire de soins de trouver la méthode adéquate pour aider l'enfant à faire découvrir ses sentiments et préoccupations afin de pouvoir apporter des solutions aux situations difficiles auxquelles il se trouve confronté.

- L'influence de l'environnement familial et social

Un enfant atteint du VIH révèle le plus souvent une famille à risque d'infection.

Dans le cadre de la prise en charge du VIH chez l'enfant infecté, une approche centrée sur la famille est d'une importance cruciale. Elle permet de renforcer la capacité de la famille à surmonter la maladie de l'enfant. En outre elle permettra de surmonter les implications psychologiques de l'infection pour l'enfant, les parents et les autres membres de la famille; de gérer d'autres conséquences sociales à savoir : la question du partage de la séropositivité de l'enfant et l'acceptation de ce dernier dans son entourage social et scolaire, la gestion des éventuelles crises de dépression chez l'enfant (repli sur soi, refus d'aller à l'école etc..). Tous les enfants ont besoin d'amour, de soins, d'attention, d'épanouissement, d'acceptation et de sécurité, d'un milieu familial pour les soutenir, et d'une aide spécifique leur permettant de surmonter leurs problèmes. Au cas où l'enfant aurait perdu quelqu'un de cher, il serait indispensable de lui trouver une personne disponible, préparée à s'en occuper, toujours à l'écoute et plus proche et capable de lui manifester autant d'amour que pourrait lui en donner un progéniteur qui n'est plus.

4-2-2- L'intolérance au traitement [36]

- En présence d'une intolérance médicamenteuse, il est souvent utile de mesurer la concentration résiduelle plasmatique du médicament (Ritonavir, Lopinavir...), en particulier si le produit a un index thérapeutique relativement étroit, s'il existe un risque d'interactions médicamenteuses, en cas de co-infection par le VHC ou le VHB. Les modifications lipidiques, l'élévation de la glycémie doivent être prises en considération lorsque ces paramètres ont été mesurés strictement à jeun. En cas d'élévation significative, il faut évaluer le régime alimentaire du patient et proposer des conseils nutritionnels, surtout avec les inhibiteurs de protéase. Les effets secondaires doivent être suffisamment sévères ou gênants et /ou durables malgré des traitements symptomatiques pour conduire à l'interruption du traitement. Il est important de mesurer les risques de changer une thérapeutique antirétrovirale, le nombre d'antirétroviraux étant par famille thérapeutique relativement limité.

Il faut distinguer :

- les effets secondaires immédiats ou liés à un médicament antirétroviral en particulier,
- les effets secondaires plus souvent liés à une classe thérapeutique ou à la durée du traitement (lipoatrophie, syndrome métabolique, fatigue chronique).
- On peut être amené à tester la responsabilité d'un médicament en le suspendant transitoirement d'un régime thérapeutique et, selon certaines conditions en le réintroduisant pour confirmer l'effet. C'est une précaution supplémentaire pour vérifier la responsabilité d'un médicament dans l'apparition d'un effet secondaire et qui permet de ne pas écarter à tort un médicament de l'arsenal thérapeutique. D'autres effets secondaires peuvent être gérés par un traitement symptomatique ou une réduction posologique éventuellement ; en s'aidant de dosages plasmatiques (inhibiteur de protéase boosté). Après une première

thérapie avec inhibiteur de protéase et succès immunovirologique, il est possible de maintenir cette efficacité immunovirologique en substituant l'IP par un inhibiteur non nucléosidique (Efavirenz ou Nevirapine ou Abacavir) dans un souci d'épargne thérapeutique, de gestion d'effets indésirables, de simplification de schéma thérapeutique, d'amélioration de l'observance et de la qualité de vie. Cette substitution expose toutefois à un risque d'échappement virologique chez les patients ayant un historique de monothérapie ou de bithérapie avec analogue(s) nucléosidique(s) en raison de l'accumulation de mutations de résistances archivées dans les cellules.

- Un antécédent d'hypersensibilité à Abacavir contre-indique définitivement toute réintroduction de ce produit.
- La simplification thérapeutique doit s'accompagner d'un suivi rapproché tant sur le plan clinique (observance, tolérance) que biologique (tolérance, efficacité). En cas de survenue d'un rebond virologique, le retour au traitement antérieur (inhibiteur de protéase) est efficace si cette modification est faite précocement et pendant que la charge virale n'est pas encore très élevée (<10000 copies /ml). La substitution d'un inhibiteur de protéase par la Névirapine ou l'Abacavir améliore le profil lipidique. En cas de lipoatrophie, une amélioration a été constatée avec la substitution de la Stavudine par un autre nucléosidique.

4-2-3- La résistance

La résistance à un antirétroviral a été rapportée pour la première fois en 1991 chez des patients sous monothérapie par AZT. Depuis, les thérapeutiques antirétrovirales se sont enrichies mais la résistance est une des principales causes de leur échec. En prévenir l'apparition est un des buts principaux des recommandations thérapeutiques régulièrement actualisées. De plus, sont entrés dans la pratique clinique les tests génotypiques de résistance aux antiretroviraux, dont on a démontré l'utilité pour optimiser le choix du traitement de seconde ligne en cas d'échec [26].

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

La résistance aux ARV est une conséquence de la variabilité des différents types de VIH [26].

Pour les inhibiteurs de protéase, la résistance ne se manifesterait que lorsque plusieurs mutations se seront accumulées sur le gène de la protéase d'un même génome viral [28].

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

Le traitement antirétroviral peut réduire l'émergence de la résistance de deux manières :

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

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

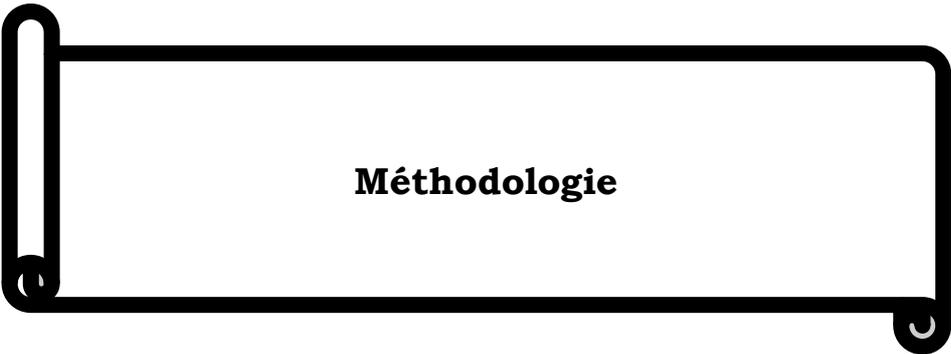
Les antiprotéases et les inhibiteurs nucléosidiques sont plus robustes, dans la mesure où plusieurs mutations sont nécessaires pour qu'émerge une résistance aux médicaments de ces deux familles [9]. La meilleure prévention de l'apparition de la résistance aux ARV consiste à diminuer de façon profonde et durable la charge virale [24]. Il est donc primordial que les stratégies de traitement soient bien structurées et supervisées.

Une surveillance active des résistances doit accompagner tout programme de traitement ARV [35].

4-2-4- L'échec thérapeutique [36]

Elle se définit par :

- Echec clinique caractérisé par l'apparition de manifestations cliniques, témoins de la progression de la maladie (symptômes liés au VIH, nouvelle infection opportuniste ou rechute d'une infection préexistante, apparition de tumeurs). Habituellement ce stade d'échec clinique s'accompagne d'un échec biologique avec des lymphocytes TCD4 effondrés et une charge virale élevée.
- L'échec immunologique défini par l'absence d'augmentation du taux des lymphocytes TCD4 malgré un traitement antirétroviral efficace depuis au moins 6mois. Cette situation se rencontre plus volontiers chez les patients ayant initialement un taux de lymphocytes CD4 pré thérapeutique bas, un âge plus avancé. Cet échec peut s'accompagner d'un succès virologique ou d'un échec virologique.
- L'échec virologique constitue la situation la plus fréquemment rencontrée. Il pourrait stricto sensu être défini comme toute valeur détectable de la charge virale plasmatique. Même si l'obtention d'une charge virale indétectable reste l'objectif de tout traitement antiretroviral, en pratique il est difficile de considérer comme échec virologique toute valeur de charge virale immédiatement supérieure au seuil de détection, contrairement à ce qui est présenté dans les essais cliniques. En outre, lorsque la charge virale est inférieure à 1000 copies/ml, il faut discuter de la spécificité de la technique. En pratique on peut admettre que toute valeur de la charge virale supérieure à 5000 copies/ml constitue un critère d'échec virologique certain. La dynamique de la charge virale est un élément important et l'augmentation de celle-ci à quatre ou huit semaines d'intervalle est un élément décisif du diagnostic de l'échec.



Méthodologie



A - Cadre de l'étude: Le Mali [10]

Le Mali est un vaste pays continental de l'Afrique de l'Ouest situé dans la zone soudano- sahélienne couvrant une superficie de 1 241 238 km². Il est limité au nord par l'Algérie, à l'est par le Niger et le Burkina Faso, à l'ouest par le Sénégal et la Mauritanie, au sud par la Guinée, et la Côte d'Ivoire. Le Mali est traversé par les deux plus grands fleuves de l'Afrique de l'Ouest : le Niger et le Sénégal. Des barrages ont été construits sur ces fleuves notamment ceux de Manantali, Sélingué, Markala et d'autres petits barrages surtout au plateau Dogon.

Le Mali est divisé en 8 régions économiques et administratives (Kayes, Koulikoro, Sikasso, Ségou, Mopti, Gao, Tombouctou, Kidal) et le District de Bamako qui a rang de région (voir carte 1) ; 55 cercles (actuellement préfectures) ; 285 arrondissement (sous préfectures) ; 701 communes dont 37 urbaines et 664 rurales. Au plan démographique, la population générale est estimée en 2006 à 13 518 000 habitants avec un taux d'accroissement annuel de 2,2%. La densité moyenne est de 8,1 habitants au km² avec de grandes disparités puisque 65% de la population occupe 25% du territoire. En 2010, la population atteindra environ 14 718 647 habitants. Le taux de

natalité est estimé à 46,1 pour mille ; celui de la mortalité générale est de 15,2 pour mille et l'espérance de vie à la naissance est de 53,8 ans. Plus de 80% de la population vit en milieu rural. Les femmes représentent près de 52% de la population. Les femmes en âge de procréer (15-49 ans) représentent 22% de la population. Le taux de fécondité par femme est de 6,7 enfants. A cette fécondité, les adolescents contribuent pour 14%. Les mariages précoces sont fréquents avec un âge médian à 16 ans pour les filles et 25 ans pour les garçons. Près de 50% de la population est âgé de moins de 15 ans et plus de 45% est âgé de 15 à 49 ans. Le Mali est un pays pauvre. Seulement 49% de la population globale et 50% de la population urbaine ont accès à l'eau potable. L'économie repose essentiellement sur l'agriculture, l'élevage et la pêche. Le régime politique est basé sur la démocratie et le multipartisme.

Depuis 1992 le régime constitutionnel malien a opté pour la décentralisation, c'est à dire la responsabilité des communautés dans la gestion des affaires publiques.

Les responsabilités de chaque niveau administratif sont clairement définies et, le plan de développement économique et social ainsi que les plans sectoriels sont élaborés dans le respect des attributions respectives des régions, districts, cercles et communes. A tout cela, il faut ajouter les données sanitaires. Ainsi, les indicateurs de la santé se définissent comme suit :

- Taux de couverture sanitaire : 30 à 40% dans un rayon de 5 et 15 km²
- Taux de mortalité infantile : 123 pour mille
- Taux de mortalité infanto-juvenile : 238 pour mille
- Taux de mortalité maternelle : 577/100 000 naissances vivantes
- Taux brut de mortalité : 45,1 pour mille

1 - Bamako

Bamako capitale de la République du Mali est encerclé par cinq collines gréseuses et tabulaires (Koulouba, Farakoulou, kouloumagnikoulou, point G, Koulou et lassa Koulou).

Elle comprend en son sein six communes avec onze centres de santé communautaire ; dont six centres de santé de référence; quatre CHU (hôpital point G, hôpital Gabriel-Touré, IOTA et CNOS) et trois établissements spécialisés dans la recherche en santé (CNAM, INRSP, CNTS).

1- Lieu de l'étude

Notre étude a eu lieu dans le service de pédiatrie du CHU-Gabriel Touré de Bamako qui est situé en commune III du district de Bamako. C'est un hôpital national de troisième référence, facilement accessible par la majorité de la population car situé en pleine ville. A l'intérieur de cet hôpital se trouvent:

- Une direction générale
- Un service de médecine (Gastro entérologie, cardiologie, diabétologie, dermatologie)
- un service de réanimation
- un service d'urgences chirurgicales
- un service de chirurgie pédiatrique
- un service d'urologie
- un service de radiologie
- un service de chirurgie générale
- un service de traumatologie et d'orthopédie
- un service de gynéco-obstétrique
- un service de pédiatrie
- un service d'ORL;
- un laboratoire d'analyse biomédicale
- une pharmacie hospitalière
- un service de maintenance
- un service social

Toutes ces structures sont coordonnées et gérées par une direction générale assistée par une division médicale.

2-1- La pédiatrie

2-1-1 Les locaux et unités

La pédiatrie est située au nord-est à l'intérieur du CHU-Gabriel Touré et comprend deux services:

□ La pédiatrie A située à l'étage et composée de trois unités:

- Deux unités d'hospitalisation pour enfant de plus de deux mois d'âge avec une capacité totale de trente quatre lits d'hospitalisation (pédiatrie III et IV)

-Une unité de néonatalogie et de réanimation pédiatrique. Elle comprend quatre salles d'hospitalisation; une salle réservée aux grands enfants et dont l'état nécessite une surveillance, avec une capacité de six lits. Trois salles sont destinées aux prématurés, nouveau-nés et nourrissons, comprenant huit grands berceaux, quinze petits berceaux et cinq couveuses.

En outre il y a: Sept bureaux pour médecins,

une salle pour les internes

une bibliothèque

une salle de repos

une salle de soins

□ La pédiatrie B:

Située au rez de chaussée, elle comprend:

-Deux unités d'hospitalisation que sont la pédiatrie I et la pédiatrie II avec une capacité de quarante sept lits, une unité de consultation externe avec quatre boxes de Consultation. On y trouve également :

- Trois salles de garde; une pour médecin; une pour infirmier et une pour manœuvre.

- Deux salles de repos pour les mises en observation

- Deux bureaux pour médecins

- Un mini laboratoire d'appui à la recherche sur le paludisme;

- Une salle d'appui à la recherche vaccinale (CVD-Mali)
- Une salle de cours et son secrétariat
- Une salle d'appui à la recherche drépanocytaire
- Une salle d'appui à l'oncologie médicale

2-1-2 Le personnel

Le personnel est constitué par :

- un professeur de pédiatrie, chef service de la pédiatrie B,
- Deux maîtres assistants de pédiatrie;
- Deux médecins pédiatres;
- Quatre médecins généralistes;
- les stagiaires des différentes écoles de formation sanitaire: dix huit techniciens de santé; neuf agents techniques de santé.

A ceux-ci il faut ajouter les médecins en cours de spécialisation en pédiatrie et les étudiants.

2-1-3 Les activités du service

Elles sont constituées par :

- la formation pratique des médecins inscrits au CES de pédiatrie, des étudiants de la FMPOS, des élèves des écoles socio-sanitaires;
- la prise en charge des malades en consultation externe ou en hospitalisation.

- La consultation externe: elle est payante; la plupart des malades viennent d'eux même en consultation. Par contre certains sont référés par les centres périphériques du district et de l'intérieur du pays.
- L'hospitalisation est gratuite en salle commune et payante en salle individuelle,
- La recherche biomédicale,

La pédiatrie dépasse largement ses capacités prévisionnelles tant en hospitalisation qu'en consultation et souffre d'un manque de personnel et de laboratoire d'analyses médicales.

- **Prise en charge des enfants séropositifs**

La prise en charge du VIH dans le service de pédiatrie du CHU-Gabriel Touré de Bamako concerne la prise en charge globale des enfants séropositifs contre le VIH et les infections opportunistes d'une part et d'autre part le suivi médical des nourrissons nés de mères séropositives.

La prescription de médicaments ARV est assurée par les unités IV et II du service de pédiatrie par des équipes de médecins formés et retenus aux activités de prise en charge du VIH, tandis que le suivi médical des nourrissons nés de mère séropositive est assuré par l'unité de néonatalogie de la pédiatrie A.

En dehors de la prescription médicamenteuse les patients bénéficient d'un accompagnement psychosocial nécessaire pour une bonne adhésion et une meilleure observance au traitement antirétroviral.

- **La prescription de médicaments**

Elle procède d'un suivi mensuel et régulier à travers une évaluation de l'évolution des paramètres cliniques et biologiques chez les patients séropositifs pris en charge.

L'observance de l'enfant infecté par le VIH aux traitements ARV et aux médicaments des infections opportunistes est recommandée aux soins des parents ou à défaut, à celui qui a la charge de l'enfant. Ceci sur consentement éclairé de ces derniers pour la simple raison que l'enfant est incapable de veiller lui-même à la prise des médicaments. La dispensation des médicaments a lieu à la pharmacie sur présentation des ordonnances prescrites.

L'efficacité du traitement antirétroviral est jugée sur la qualité de l'observance mais aussi sur la surveillance de paramètres comme l'état clinique, immunologique, biologique et virologique du patient, le poids corporel et la taille du patient.

Au delà de l'âge de 15 ans, les enfants sont transférés sur d'autres sites de prise en charge selon la localisation de leur résidence respective

pour y poursuivre leur traitement au sein des patients adultes et lorsque le prestataire de soins aura jugé l'enfant capable de veiller lui-même à sa propre observance au TAR.

La prise en charge est gratuite depuis 2001 et différents enfants sont inclus dans ce programme de prise en charge selon les modes de recrutement suivants:

-Enfants nés de mère séropositive et dont le diagnostic de l'infection VIH a été confirmé avant ou à l'âge de 18 mois

-Enfants contaminés au cours de l'allaitement au sein

-Enfants contaminés au décourt d'une transfusion sanguine

-Enfants orphelins et séropositifs confirmés par le diagnostic

-Autres motifs de contamination à savoir excision par exemple.

- **L'accompagnement psychosocial**

Cet accompagnement a pour rôles de:

- Promouvoir chez l'enfant les attitudes favorables à une bonne adhésion et une meilleure observance (d'une part en lui montrant l'intérêt du traitement sans lui révéler la maladie) et d'autre part en suscitant sa participation par la répétition des posologies et horaires de prises (rôle du praticien).

- Promouvoir l'épanouissement de l'enfant dans son environnement psychique et social, organiser son suivi et son progrès dans le cadre éducationnel, lui accorder autant d'attention que les autres enfants (rôle de l'adulte responsable de l'accompagnement de l'enfant)

- Discuter de l'âge minimum propice pour la révélation de la maladie à l'enfant en tenant compte de la capacité de compréhension de ce dernier mais aussi du consentement des parents.

- Les questions relatives à la sexualité dans le but de promouvoir des comportements favorables en matière de prévention de la transmission sexuelle devront être envisagées

au cas par cas par enfant en tenant compte non seulement du développement physique de l'enfant mais aussi de l'observation de l'enfant par les parents pour déceler le moment propice à partir duquel l'enfant commence par manifester des pulsions d'intimité.

B- Type et période d'étude:

Il s'agit d'une étude rétrospective sur les dossiers d'enfants séropositifs régulièrement suivis sous traitements antirétroviraux du 1^{er} décembre 2001 au 31 décembre 2006 dans le service de pédiatrie du CHU Gabriel Touré de Bamako.

C - Matériels et méthode

1- Patients:

Nos patients sont des enfants séropositifs âgés de 0 mois à 15ans sous traitement antirétroviral; se présentant régulièrement au renouvellement de leurs ordonnances.

2- Critères de recrutement des cas

2-1- Critères d'inclusion:

- Patients séropositifs âgés de 0 mois à 15 ans sous traitement antirétroviral ; se présentant au renouvellement de leurs ordonnances ; dont les données sont régulièrement mentionnées et ayant subi au moins un changement de traitement du 1^{er} décembre 2001 au 31 décembre 2006.

2-2- Critères de non inclusion

- Patients n'ayant jamais subi de changements de traitements pendant la période d'étude, y compris les perdus de vue et les décédés après une première prescription

3- Echantillonnage

Il s'agit d'une étude rétrospective sur des enfants séropositifs sous traitement antirétroviral ; âgés de 0 mois à 15 ans, ayant au moins subi un

changement de traitement dans les unités IV et II de la pédiatrie du CHU-Gabriel Touré de Bamako de 2001 à 2006. Sur 447 dossiers ARV 121 ont répondu à nos critères d'inclusion ; soit un taux de changement de 27,07%.

4- La collecte des données

La collecte des données s'est faite grâce à la consultation des dossiers et ordonnances des patients.

5- Saisie et analyse des données

Les données ont été saisies et analysées sur le logiciel EPI INFO version française 6.04



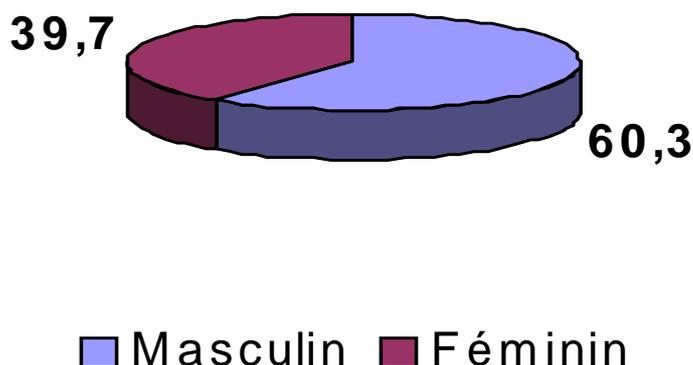
Analyse

V- Résultats:

Au cours de notre étude rétrospective de la période du 1^{er} décembre 2001 au 31 décembre 2006; nous avons colligé 121 sujets âgés de 9 à 180 mois pour un total de 265 substitutions. Le taux de changement de traitement pendant la durée de l'étude était de 27,07%.

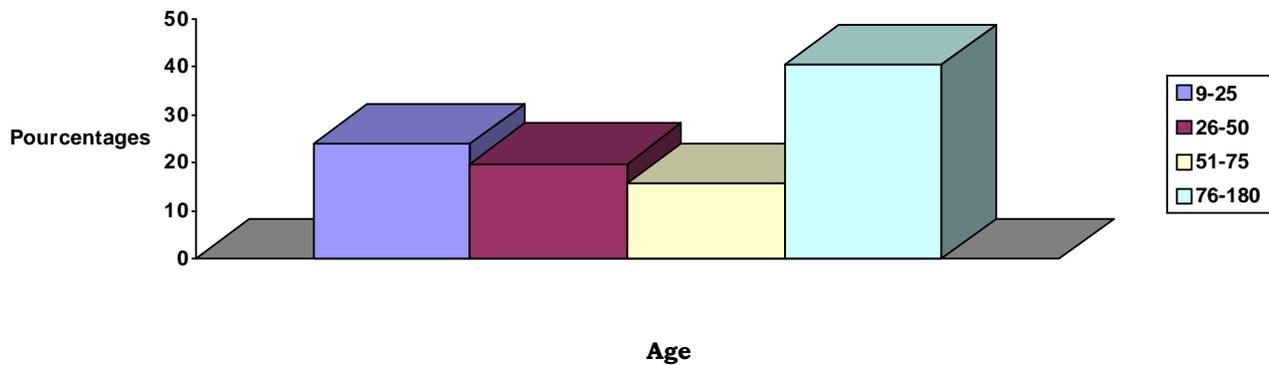
A- Caractéristiques sociodémographiques

FIGURE III: Répartition des patients en fonction du sexe



Le sexe Ratio était de 1,52 en faveur du sexe masculin

FIGURE IV: Répartition des patients selon l'âge (en mois)



La tranche d'âge la plus représentée était celle de 76 à 180 mois soit 40,55% des cas.

L'âge moyen était de 68mois \pm 4mois

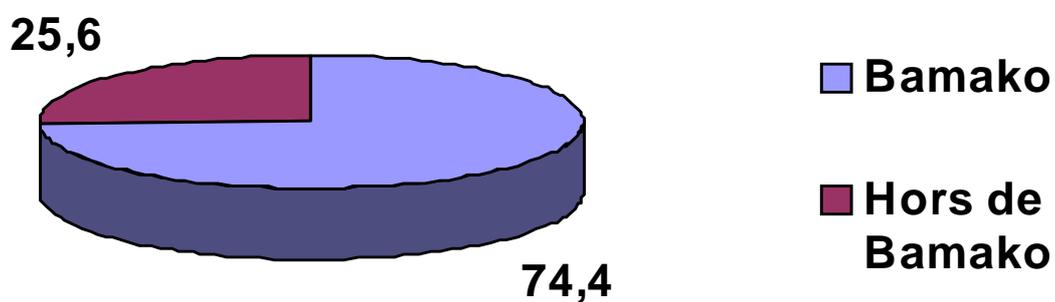
Tableau IV : Répartition des patients suivant le poids à l'inclusion

Poids à l'inclusion en Kg	Fréquences	Pourcentages
4,5-10	39	31,2
10,1-20	62	49,6
20,1-30	17	13,6
30,1-34	3	5,6
Total	121	100

La plupart de nos patients avaient un poids compris entre 10,1 et 20kg à l'inclusion soit 49,6% des cas.

Le poids moyen était de 14,37 \pm 0,37kg

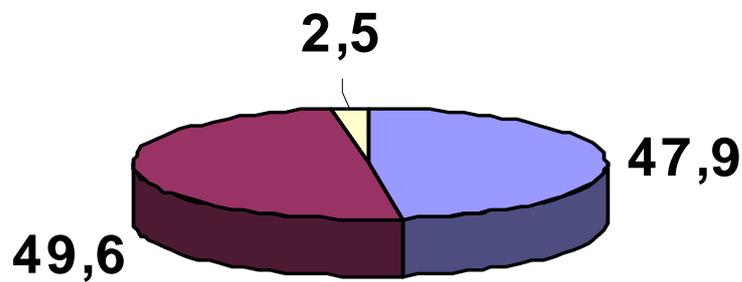
FIGURE V: Répartition des patients selon la résidence



La majorité de nos patients résidait à Bamako; soit 74,4% des cas.

B- Le traitement

FIGURE VI: Répartition des patients selon les schémas thérapeutiques à l'inclusion



■ 2INTI+ 1INNTI ■ 2INTI+ 1IP ■ 3IN

Les schémas thérapeutiques les plus utilisés à l'inclusion étaient constitués de 2INTI+1IP et 2INTI+1INNTI avec respectivement 49,6 % et 47,9% des cas.

Tableau V: Répartition des patients selon les combinaisons thérapeutiques à l'inclusion

Schémas	Combinaison inclusion	Fréquences	Pourcentages
2IN+1IP	AZT+ 3TC+ NFV	24	19,2
	AZT+DDI+NFV	5	4
	D4T+3TC+NFV	20	16
	D4T+ DDI+ NFV	6	4,8
	DDI+ 3TC+NFV	5	4
2IN+1INN	D4T+ 3TC+ NVP	15	12
	AZT+DDI+ NVP	13	10,4
	AZT+ 3TC +NVP	18	14,4
	DDI+ 3TC+NVP	7	8,8
	D4T+ DDI+ NVP	5	4
3IN	D4T+ 3TC+ DDI	2	1,6
	AZT+3TC+DDI	1	0,8
TOTAL		121	100

Les combinaisons thérapeutiques les plus observées comportaient (AZT+3TC+NFV); (D4T+3TC+NFV) et (AZT+3TC+NVP) avec respectivement 19,2 %; 16% et 14,4 % des cas.

Tableau VI : Répartition des patients en fonction du nombre de changements pendant la période d'étude

Nombre de changements	Fréquences	Pourcentages
1	51	42.1
2	27	22.3
3	26	21.5
4	7	5.81
5	7	5.81
6	2	1.65
8	1	0.83
Total	121	100

Les patients ayant subi un seul changement de traitement étaient les plus nombreux soit 42,1% des cas.

Tableau VII : Répartition des patients en fonction du délai de changement

Délais en jours	Fréquences	Pourcentages
5 - 90	59	48,76
90 - 180	23	19,01
180 - 365	26	21,48
> 365	13	10,75
Total	121	100

Le délai 5 – 90 jours était le plus représenté soit 48,76% des cas.

Tableau VIII : Répartition des patients en fonction des motifs de changements pendant la durée de l'étude

Motifs	Effectifs (n=121)	Pourcentages
Rupture de stock	89	73,55
Anémie	20	16,52
Allergie	19	15,70
Vomissements	8	6,61
Diarrhée	5	4,13
Diarrhée+Vomissements	4	3,30
Refus pour goûts désagréables	11	9,10
Prises irrégulières	2	1,65
Posologies non respectées	1	0,83
Problème de réfrigérateur	4	3,30
Association non recommandée	3	2,47
Traitement Pneumopathie	2	1,65
Voyage	3	2,47
Traitement tuberculose	5	4,13
Echec thérapeutique	7	5,78
Réinclusion	1	0,83

La rupture de stock était le motif le plus fréquent pendant la durée de l'étude soit 73,55% des cas.

Tableau IX : Répartition des patients en fonction des molécules en cause pendant la période d'étude

Une seule molécule en cause	Effectifs (n=121)	Pourcentages
AZT	36	29,75
DDI	5	4,13
D4T	35	28,92
3TC	29	23,96
NVP	44	36,37
NFV	50	41,32
Deux molécules en cause		
AZT+3TC	7	5,78
AZT+NfV	6	4,96
AZT+NVP	4	3,31
AZT+DDI	2	1,65
D4T+3TC	1	0,83
D4T+NfV	4	3,31
D4T+NVP	3	2,48
D4T+DDI	3	2,48
3TC+NfV	1	0,83
3TC+NVP	2	1,65
DDI+NVP	3	2,48
DDI+NfV	1	0,83
Trois molécules en cause		
AZT+3TC+NVP	1	0,83
AZT+3TC+NfV	2	1,65

- Dans le cas d'une seule molécule incriminée, le Nelfinavir représentait la molécule la plus en cause soit 41,32% des cas,
- Dans le cas de deux molécules incriminées, l'association (AZT+3TC) était la plus en cause soit 5,78% des cas,
- Dans le cas de trois molécules incriminées, l'association (AZT+3TC+NfV) était la plus représentée soit 1,65 % des cas.

Tableau X: Répartition des substitutions à une seule molécule pendant la période d'étude

Schémas de départ	Molécules en cause	Motifs	Molécules en substitution	Nombre de substitutions	total par motif	Pourcentages	Pourcentage total par molécule en cause		
azt+ddi+nvp azt+3tc+nfv azt+3tc+nvp azt+3tc+ddi azt+ddi+nfv	azt	rupture de stock	d4t	10	15	6,61	17,19		
azt+ddi+nvp azt+ddi+nfv			3tc	3					
azt+3tc+nfv azt+3tc+nvp			ddi	2					
azt+ddi+nvp azt+3tc+nvp azt+ddi+nfv azt+3tc+nfv		anémie	d4t	15	20	8,81			
azt+ddi+nvp			3tc	1					
azt+3tc+nvp azt+3tc+nfv			ddi	4					
azt+3tc+nfv		Posologies non respectées	ddi	1	1	0,44			
azt+ddi+nfv		Voyage	d4t	1	1	0,44			
azt+3tc+nvp		Traitement tuberculose	ddi	1	1	0,44			
		Echec thérapeutique	abc	1	1	0,44			
d4t+ddi+nfv d4t+ddi+nvp d4t+3tc+nfv d4t+3tc+nvp d4t+3tc+ddi		d4t	Rupture de stock	azt	30	42		18,5	20,7
d4t+ddi+nvp d4t+ddi+nfv d4t+3tc+nfv d4t+3tc+nvp				3tc	9				
D4t+3tc+nvp d4t+3tc+nfv	ddi			3					
d4t+ddi+nfv d4t+3tc+nfv d4t+3tc+nvp	Problème de réfrigérateur		azt	4	4	1,76			
ddi + d4t+ nfv	association non recommandée		azt	1	1	0,44			
ddi+3tc+nfv ddi+ 3tc+nvp	3tc	Rupture de stock	azt	2	33	14,54	14,54		
ddi+3tc+nfv ddi+ 3tc+nvp			d4t	17					
d4t+ 3tc+nvp azt+3tc+nvp d4t+ 3tc+nfv azt+3tc+nvp			ddi	6					
d4t+3tc+ddi azt+3tc+ddi			nvp	5					
d4t+ 3tc+nvp d4t+3tc+ddi			nfv	3					

Tableau X: (Suite et fin)

Schémas de départ	Molécules en cause	Motifs	Molécules en substitution	Nombre de substitutions	total par motif	Pourcentages	Pourcentage total par molécule en cause		
ddi+3tc+nvp	ddi	rupture de stock	azt	1	5	2,20	2,20		
azt+ddi+nfv			3tc	4					
d4t+ddi+nfv									
d4t+ddi+nvp									
ddi+3tc+nvp	nvp	rupture de stock	azt	1	26	11,45	19,82		
azt+3tc+nvp			ddi	4					
d4t+3tc+nvp			nfv	21					
azt+3tc+nvp		Allergie		3tc	1	18		7,93	
d4t+3tc+nvp				nfv	11				
azt+ddi+nvp				ddi	5				
d4t+ddi+nvp									
ddi+3tc+nvp		traitement tuberculose		azt	1	1		0,44	
d4t+3tc+nvp				ddi	1				
d4t+3tc+nfv		nfv	Rupture de stock	ddi	1	23		10,14	25,55
azt+3tc+nfv				nvp	22				
d4t+3tc+nfv			Allergie	nvp	1	1		0,44	
d4t+3tc+nfv			Vomissements	nvp	7	8		3,52	
azt+3tc+nfv	azt			1					
ddi+3tc+nfv	Diarrhée		nvp	5	5	2,20			
d4t+3tc+nfv									
azt+3tc+nfv	Diarrhée+vomissements		nvp	3	4	1,76			
azt+ddi+nfv			ddi	1					
d4t+3tc+nfv	Refus (goûts désagréables)		nvp	10	11	4,85			
azt+3tc+nfv			azt	1					
azt+ddi+nfv									
d4t+3tc+nfv	Traitement Pneumopathie		ddi	1	1	0,44			
ddi+3tc+nfv	Voyage		nvp	2	2	0,88			
d4t+3tc+nfv									
azt+ddi+nfv	Traitement tuberculose	3tc	1	3	1,32				
ddi+3tc+nfv		nvp	1						
d4t+3tc+nfv		ddi	1						
Total					227	100			

Tableau XI : Répartition des substitutions à deux molécules pendant la période d'étude

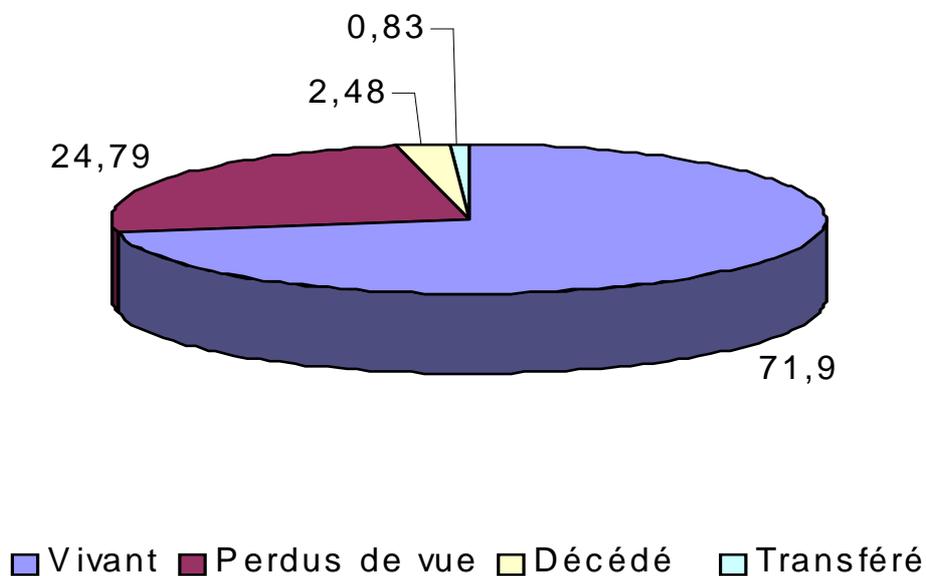
Schémas de départ	molécules en causes	Motifs	molécules substituants	nombre de substitutions	total par motifs	Pourcentages	% total par molécule en cause
azt+ddi+nvp	azt+nvp	rupture de stock	d4t+3tc	2	4	11,43	11,43
azt+3tc+nvp			3tc+nfv	1			
azt+3tc+ddi			d4t+nfv	1			
azt+3tc+nfv	azt+3tc	rupture de stock	d4t+nvp	1	5	14,31	20,1
azt+3tc+nvp			d4t+ddi	2			
azt+3tc+nfv				2			
azt+3tc+nvp		échec thérapeutique	d4t+ddi	1	1	2,85	
azt+3tc+nvp				Prises irrégulières	1	1	2,85
azt+3tc+nfv		azt+nfv	Rupture de stock	d4t+ddi	2	5	14,30
			ddi+nvp	2			
			d4t+nvp	1			
azt+ddi+nvp	azt+ddi	rupture de stock	d4t+3tc	2	2	5,71	5,71
d4t+3tc+ddi	d4t+ddi	Rupture association déconseillée	azt+nvp	1	1	2,85	8,57
d4t+ddi+nvp			azt+3tc	1	2	5,71	
d4t+ddi+nfv			1				
d4t+3tc+nvp	d4t+nvp	Rupture	azt+nfv	1	1	2,85	8,57
d4t+ddi+nvp		échec thérapeutique	azt+nfv	1	1	2,85	
d4t+ 3tc+nvp		Traitement Pneumopathie	azt+ddi	1	1	2,85	
d4t+ddi+nfv	d4t+nfv	rupture de stock	3tc+nvp	1	4	4	11,43
			azt+3tc	1			
d4t+ddi+nfv			1				
d4t+3tc+nfv			azt+nvp	1			
d4t+3tc+nvp	d4t+3tc	Rupture de stock	azt+ddi	1	1	2,85	2,85
d4t+3tc+nvp	3tc+ nvp	rupture stock	ddi+nfv	1	2	5,71	5,71
azt+3tc+nvp		1					
d4t+ddi+nvp	ddi+nvp	co-infection VIH-VHB	3tc+nfv	1	1	2,85	8,57
ddi+3tc+nvp		échec thérapeutique	azt+nfv	1	2	5,71	
d4t+ddi+nvp			3tc+nfv	1			
ddi+d4t+nfv	ddi+nfv		3tc+nvp	1	1	2,85	2,85
Total					35	100	100

Tableau XII: Changement complet du schéma

Schémas de départ	Motifs	Molécules substituant	Fréquences	%
AZT3TCNVP	Echec thérapeutique	D4T+DDI+NFV	1	33,33
AZT3TCNFV	Prises irrégulières	D4T+DDI+NVP	1	33,33
AZT3TCNFV	Rupture de stock	D4T+DDI+NVP	1	33,33
Total			3	100

C) Le devenir des patients

FIGURE VII: Répartition des patients selon leur devenir



Au terme de la période d'étude la majorité de nos patients sont encore vivants soit 71,90 % des cas contre trois décédés soit 2,48 % des cas et 24,79% de perdus de vue.

Tableau XIII : Répartition des perdus de vue, transférés et décédés selon le statut Orphelin/Non orphelin

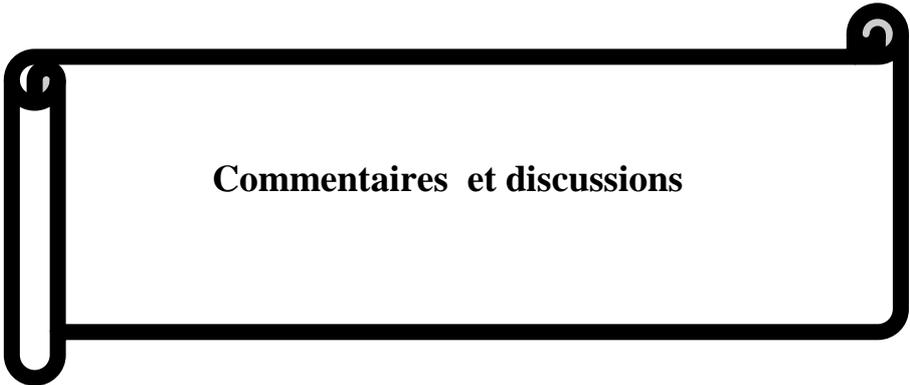
Devenir Statut	Effectifs orphelins et non orphelins à l'inclusion	Effectifs des perdus de vue, transférés et décédés en fin de période d'étude			
		Perdus de vue	Décédés	Transférés	Total
Orphelins	72	23	2	-	25
Non orphelins	49	7	1	1	9
Total	121	30	3	1	34

Les perdus de vue étaient plus nombreux dans les orphelins que dans les Non orphelins soit respectivement 19,01% et 5,78% des cas.

Tableau IXV : Devenir des patients selon le schéma thérapeutique

Schémas thérapeutiques	Effectifs à l'inclusion	Effectifs en fin de période d'étude				
		Vivants	Perdus de vue	Décédés	Transférés	Total
2IN+1INN	58	51	13	1	1	66
2IN+1IP	60	25	17	2	-	44
3IN	3	11	-	-	-	11
Total	121	87	30	3	1	121

La proportion de vivants dans le schéma 2IN+1IP était moins élevée que dans le schéma 2IN+1INN respectivement 20,66% des cas et 42,15% des cas.



Commentaires et discussions

VI- DISCUSSION

Les limites de notre étude:

Au cours de notre étude rétrospective du 1^{er} décembre 2001 au 31 décembre 2006 portant sur les changements de traitement antirétroviraux dans le service de pédiatrie du CHU Gabriel Touré de Bamako nous avons colligé 121 cas sur 447 patients séropositifs sous traitement, soit un taux de changement de 27,07%.

Le caractère rétrospectif de l'étude d'une part et d'autre part les dossiers incomplets ont été un handicap lors de la collecte des données.

A- Caractéristiques sociodémographiques

- **Le sexe**

Le sexe ratio était de 1,52 en faveur du sexe masculin. KOMME H.C. trouva un résultat similaire avec un sexe ratio de 1,8 [3].

- **L'âge**

L'âge moyen était de 68mois \pm 4mois avec des extrêmes de 9mois et 180mois. Traoré D. [6] trouva un âge moyen de 5ans \pm 4ans avec des extrêmes de 9mois et 13,5ans.

La tranche d'âge la plus représentée dans notre étude était celle de 76-180 mois soit 40,55% des cas. Ce résultat pourrait s'expliquer par le fait qu'en pédiatrie les grands enfants sous traitements ARV ont plus de problèmes d'observance.

- **Le poids à l'inclusion**

La plupart de nos patients avaient à l'inclusion un poids compris entre 10,1 et 20 kg soit 49,6% des cas. Le poids moyen était de 14,37 \pm 0,57Kg.

- **La résidence**

La majorité de nos patients résidait à Bamako soit 74,40% des cas; cela peut s'expliquer par le fait que l'hôpital Gabriel Touré du point de vue importance représente le seul site de prise en charge à Bamako des enfants vivant avec le VIH.

B- Le traitement

- **Schémas thérapeutiques à l'inclusion:**

Les schémas les plus prescrits étaient 2INTI+1IP (49,6% des cas) et 2INTI+1NNTI (47,9% des cas). Ces résultats avoisinent ceux de SANGARE [4] qui rapporta 55,8% des cas pour les schémas à base de 2INTI+1IP et 30,2% des cas pour les schémas à base de 2INTI+1NNTI. Par contre dans son étude le pourcentage de prescription des schémas à 3IN étaient plus élevés que le nôtre: 14% contre 3%. Ceci pourrait s'expliquer par la taille plus petite de son échantillon d'étude par rapport à la nôtre. Inversement Traoré D. [6] remarqua au cours de son étude que le protocole le plus fréquent était 2INTI+ 1NNTI soit 69,7% des cas. Cette divergence pourrait se justifier par la durée et la période de son étude coïncidant avec la prescription de ce protocole comme première ligne.

- **Combinaisons thérapeutiques à l'inclusion**

Les associations Zidovudine-lamivudine-Nelfinavir et Stavudine-lamivudine-Nelfinavir d'une part, puis Zidovudine-lamivudine-Névirapine d'autre part étaient les plus fréquentes avec respectivement 19,2%, 16%, et 14,4% des cas. Nos résultats avoisinent ceux de Sangaré [4] qui trouva une proportion plus élevée à l'inclusion avec des combinaisons incluant le Nelfinavir (57,2%) des cas contre 35,2% des cas dans notre échantillon.

- **Le nombre de changements**

Au cours de notre étude, les enfants qui ont subi un seul changement de traitement représentaient les 42,1% de l'échantillon d'étude, ceux qui ont subi deux, voire trois changements de traitement représentaient respectivement 22,3% et 21,5% des cas.

Thiam rapporta une majorité de 94,2% en faveur des patients ayant subi un seul changement de traitement dans son étude dans le service de gastro-entérologie du CHU Gabriel Touré de Bamako [2].

Les remarques quant à la prépondérance des patients ayant subi un seul changement de traitement dans les deux études sont similaires à la différence que nous avons enregistré durant notre étude des nombres de changements variant entre un et huit. Cet aspect particulier de nos résultats par rapport à ceux de Thiam pourrait se justifier par la durée de notre étude qui s'étendait sur cinq ans et par les ruptures de stock plus fréquentes de produits pédiatriques.

- **Le délai du changement**

Le délai 5 - 90 jours après l'inclusion était le plus représenté soit 48,76% des cas. Thiam trouva chez les adultes dans le service de gastro entérologie du même hôpital un délai de sept à quinze jours après inclusion soit 43,5% des cas [2].

- **Les motifs de changements pendant la durée de l'étude**

La rupture de stock était le motif le plus observé au cours de notre étude; elle représentait 73,55% des cas. Par contre dans le service de gastro entérologie du même hôpital, les résultats de Thiam montrèrent 27,1% d'effets secondaires contre 23,5% de rupture de stock chez les adultes [2]. Ces tendances inverses pourraient amener à affirmer que les adultes feraient plus d'effets secondaires que les enfants.

- **Les molécules incriminées dans les changements pendant la période d'étude**

La molécule la plus en cause durant notre étude était le Nelfinavir (41,32% des cas). Ces résultats pourraient s'expliquer par les problèmes de goûts avec le Nelfinavir ; seul IP utilisé pendant la période d'étude, mais aussi par les ruptures de stock et les effets secondaires. Thiam trouva 35,3% pour l'Efavirenz et 27,3% pour la zidovudine chez les adultes [2].

Baaleng au cours de son étude trouva que le Nelfinavir était en cause de substitution dans seulement 10,91% des cas [5].

- **La nature des substitutions pendant la durée de l'étude**

- **Substitutions à une molécule:** Le Nelfinavir était la molécule la plus substituée soit 25,55% des substitutions à une molécule. La rupture de stock était le motif majeur des substitutions à une molécule soit 63,43% des cas, les effets secondaires (anémie, allergie, et les troubles gastro-intestinaux à type de vomissements, diarrhée, diarrhée + vomissements) totalisent 24,82% seulement de ces substitutions. Les problèmes d'observance pour refus à cause du goût et les prises irrégulières en représentaient respectivement 4,85% et 0,44%.

- **Substitutions à deux molécules:** L'association (AZT+3TC) était la plus représentée avec 14,31% pour la rupture de stock, 2,85% pour échec thérapeutique et inobservance. Le motif majeur reste toujours la rupture de stock (68,57%) suivi des échecs thérapeutiques (14,28%).

- **Devenir**

Au terme de notre étude 71,90% de nos patients sont encore vivants; 24,79% sont perdus de vue et 2,48% sont décédés. Ces résultats avoisinent ceux de Samaké [1] qui trouva 71,30% de vivants, 26,70% de perdus de vue et 2% de décédés.

- **Répartition des perdus de vue, transférés et décédés selon le statut Orphelin/Non orphelin**

Nous avons eu au total soixante douze orphelins et quarante neuf non orphelins au départ. A la fin de notre période d'étude les perdus de vue étaient plus nombreux dans les orphelins que dans les Non orphelins (respectivement 19,01% et 5,78% des cas).

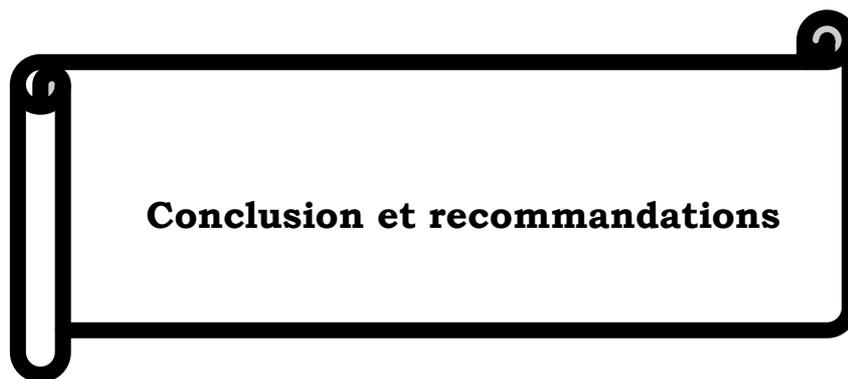
Ces résultats s'expliquent car les enfants suivis sous traitement antirétroviral et dont les deux parents sont encore vivants bénéficient d'un accompagnement et d'un suivi plus rigoureux à l'observance que ceux dont au moins un parent est décédé. Mieux lorsque les parents sont sous traitement ARV ils mettent leur expérience de la maladie et du traitement à contribution pour l'observance et l'assiduité de l'enfant au traitement antirétroviral.

- **Devenir des patients selon le schéma thérapeutique**

Le schéma 2IN+1IP avait moins de vivants que le schéma 2IN+1INNTI (respectivement 20,66% et 42,15% des cas). En effet au cours de notre étude le schéma 2IN+1IP s'est avéré beaucoup plus en cause du fait des effets secondaires à type de troubles gastro-intestinaux fréquents, des problèmes de goûts qui auraient motivé le remplacement de l'IP par une autre molécule.

Au terme de notre étude la proportion de vivants était de 71,90% (soit 42,15% des cas pour le schéma 2IN+1INN ; 20,66% des cas pour le schéma 2IN+1IP et 9,1 % des cas pour le schéma 3IN).

Les changements de traitement étaient certes fréquents, néanmoins nous avons obtenu des résultats satisfaisants.



Conclusion et recommandations

Conclusion

Au terme de notre étude rétrospective du 1^{er} décembre 2001 au 31 décembre 2006 dans le service de pédiatrie du CHU-Gabriel Touré de Bamako à propos de 121 enfants VIH positifs sous traitements ARV nous pouvons conclure que:

Les traitements antirétroviraux peuvent poser des difficultés d'observance, des problèmes d'intolérance et entraîner des situations d'échec thérapeutique; tous facteurs responsables de la décision de modifier une thérapie antirétrovirale.

Dans notre étude les changements de traitements étaient surtout dus aux ruptures de stock. Ils concernaient pour la plupart une seule molécule mais aussi deux jusqu'à huit. Ils intervenaient dans des délais relativement courts.

Ces modifications thérapeutiques surtout dans le cas des pays à ressources limitées constituent une préoccupation majeure pour le clinicien dans la mesure où les médicaments antirétroviraux disponibles sont en nombre limité.

Recommandations

Partant de nos résultats nous pouvons formuler les recommandations suivantes:

❖ Aux autorités

- Instituer et surveiller la mise en œuvre des tests génotypiques de résistances aux antirétroviraux dans le but de réduire la prévalence des résistances; également de préserver le capital thérapeutique,
- Diversifier la gamme de fournisseurs ARV afin de pallier les problèmes de stock.
- Recruter du personnel pour diminuer la surcharge de travail

❖ Aux agents de santé

○ Aux prescripteurs

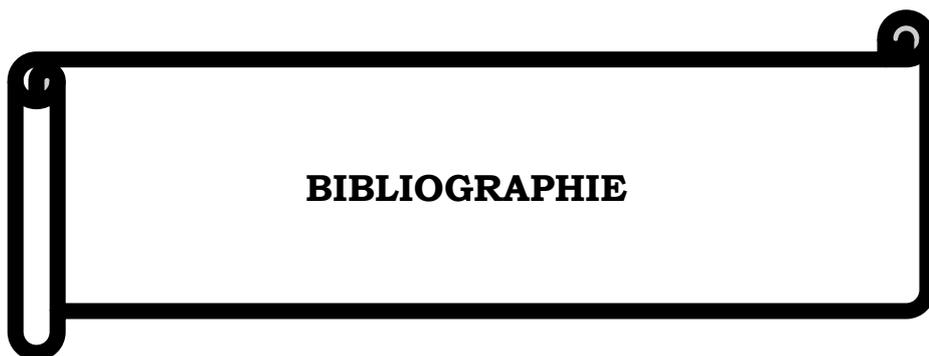
- Mettre plus de rigueur dans le remplissage des dossiers de patients,
- Prescrire des traitements simples, faciles d'administration et efficaces,
- Développer chez l'enfant une volonté d'adhésion aux traitements ARV afin d'éviter les situations d'abandon souvent observées au cours de la prise en charge.

○ A la pharmacie de l'hôpital Gabriel Touré

- Faire des approvisionnements réguliers et corrects des ARV,
- Promouvoir une bonne dispensation des médicaments antirétroviraux et un bon suivi de l'observance.

❖ Aux parents et patients

Participer aux séances d'annonce de dépistage et de prise en charge psychosociale.



BIBLIOGRAPHIE

1- Samaké M.

Infection VIH de l'enfant: aspect clinique et bilan de 16 mois de prise en charge des cas par les ARV à la pédiatrie du CHU- Gabriel Touré de Bamako. Thèse médecine, Bamako FMPOS 2004, N°30, série M

2- Thiam P.,

Les changements de traitement ARV dans le service de gastro-entérologie du CHU- Gabriel Touré de Bamako.

Thèse pharmacie, Bamako FMPOS 2006, N°38, série P

3- KOMME H.C.

Evolution de la séroprévalence du VIH dans le service de pédiatrie du CHU- Gabriel Touré de Bamako de 1999 – 2002,

Thèse médecine, Bamako FMPOS 2004, N°31, série M

4- Sangaré C.P.O.

Infection VIH de l'enfant: aspect clinique et bilan de 6 mois de prise en charge par les ARV à la pédiatrie du CHU- Gabriel Touré de Bamako, Thèse médecine, Bamako FMPOS 2003, N°78, série M

5- BAALENG B.M.

Evaluation des effets secondaires des ARV dans le service de pédiatrie du CHU- Gabriel Touré de Bamako.

Thèse médecine, Bamako FMPOS 2005, N°229, série M

6- Traoré D.

Suivi de l'observance du traitement ARV en pédiatrie au CHU- Gabriel Touré de Bamako à propos de 59 cas.

Thèse médecine, Bamako FMPOS 2006, N°324, série M

7-Zenguet N.

Les effets secondaires des antirétroviraux chez les personnes vivant avec le VIH suivies à l'hôpital du point G,
Thèse Pharmacie, Bamako 2004, N° 39, série P

8- Maiga Z H.

Suivi à court terme des patients sous traitements ARV: 6 mois.
Thèse pharmacie, Bamako FMPOS 2003, N°44, série P

9- Diaby D.

Evaluation de l'efficacité immunovirologique des traitements ARV en usage dans trois centres de soins accrédités en Côte d'Ivoire: CIRBA, CAT d'Adjamé, pédiatrie du CHU-Yopougon.

Thèse médecine, Bamako FMPOS 2002, N°46, série P

10- Zounon C.R.D.

Contribution à l'assurance qualité relative aux médicaments et dispositifs médicaux utilisés au centre hospitalier universitaire du point G.
Thèse pharmacie, Bamako FMPOS 2007, N°51, série P.

11- OMS/ONU/SIDA 2006. Le point sur le VIH en 2006.

12- M. Moulin, A. Coquerel, cours de pharmacologie clinique, connaissances et pratiques << le panorama de la discipline, problèmes et commentaires d'ordonnances>> Masson édition 2002, p.271, 272,273

13- OMS/ONU/SIDA. Rapport de l'épidémie mondiale 2006: Traitement et prises en charge; page172

14- Cellule du comité sectoriel de lutte contre le VIH/SIDA au Mali

Prise en charge antirétrovirale des personnes vivant avec le VIH au Mali; principaux résultats 2006.

15- Pothet A., Cours d'immunologie<<agents infectieux et défenses de l'organisme : comprendre le VIH >> Groupe pédagogique, Access Paris 2008

16-Allen UD., Read SE., Forbes JC., King SM., Lapointe N., Wasfy S., Canadian paediatric aids research group «Response to a protease inhibitor(Ritonavir)-containing combination antiretroviral regimen in HIV-infected children» the division of infectious diseases, department of paediatrics hospital for sick children, Toronto, Ontario.

17- Ouattara D.A.

Analyse mathématique de l'infection à VIH: une aide au diagnostic clinique, Séminaire irccyn; Nantes Février 2006

18- B. Haliou. Faculté de médecine de Créteil. Université Paris XIIe.

L'infection à VIH: de la clinique au traitement. Edition 4^e trimestre 1993-21-27

19- Mamette A., Virologie médicale à l'usage des étudiants et praticiens.14^e édition 1992

20- Barré S.Virologie fondamentale de l'infection à VIH; Paris Doin 2004: 3-9

21- COFFIN J M. Structure and classification of retrovirus in LEVY JA. The retroviridae, New York: plenum; 1992:19 - 50

22- Klatzmann D., Barré S., Nugeyre M. T. et al,

Selective tropism of lymphadenopathy associated virus for helper-inducer T lymphocytes. Science; 225, 59-63, 1984

23- A.Philippon, cours de virologie médicale << Aspects virologiques de l'infection à VIH>>, module santé-environnement-maladies transmissibles, université Paris V, Azay édition 2002

24- Katlama C., G. Pialoux, PM. Girard, Traitement ARV: Doin 2004: 229-230

25- Gimenz F., Brazier M., Colop J. et Al. Pharmacie clinique et thérapeutique Paris: Masson 2000; 10-6

26- J. F. Delfraisy., <<Traitements ARV dans la prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH>>, Recommandations du groupe d'experts, Rapport 1999, ministère de l'emploi et de la solidarité, secrétariat d'état de la santé, Paris, flammariion.
Med science 1999 ; 51-84,53-62

27- Lacour J.P., P. Saiag, P. Morel,<< Diagnostiquer une infection à VIH>> Module Transdisciplinaire 7 : Santé-environnement-maladies transmissibles.

28- CARPENTE C; Fischl M-A, Hammer S. M. et Al., <<Antiretroviral therapy for HIV infection in 1996>>, Recommandation of an international panel. International AIDS society. USA, JAMA 1996; 276(2) 146-54

29- Dormont J., stratégies d'utilisation des ARV dans l'infection par le VIH. Paris: Flammarion 1998, 275-286

30- HIRCH M. S., CONWAY B., D'AGUILARD et Al., Antiretroviral drug resistance testing in HIV infection of adults: implications for clinical management. JAMA; 1998; 279: 1984-91

31- A. Decoster, Lemahieu J.C.,

Faculté de médecine de Lille, cours de virologie, <<les rétrovirus : histoire de l'infection à VIH>> groupe pédagogique, édition Azay 2006, p4

32- Yoli V., Rachine A., Les nouveaux ARV ; antibiotiques, 2003; 5:77-82

33- Yoli V., Yeri P., Stratégies de traitement et de surveillance de l'infection chronique par le VIH chez l'adulte. Revue du praticien, 1999,49:1773-1780

34- Molla A., Korneyva A., Gao Q et Al., Ordered accumulation of mutations in HIV Protease confers resistance to ritonavir. Nature Med 1996

35- Réseau médicament et développement

« L'observance des traitements antirétroviraux et ses déterminants; analyse quantitative »

Groupe Esther-hôpital de l'hôtel Dieu Paris-Pharmacie de l'hôpital central de Yaoundé, octobre 2001, P25

36- Katlama C., Piailloux G.,

Suivi et prise en charge des patients. Paris Doin 2004

37- Homberg JC., <<immunologie médicale : déficits immunitaires acquis>> édition Estem.steinman RM.100 :491-4

38- Lopez S., Organisation mondiale de la santé

<< sélection et évaluation quantitative des médicaments pour la prise en charge du VIH/SIDA>> Février 2008

Les changements de traitements antirétroviraux : étude rétrospective de 2001-2006 à la pédiatrie du 108 CHU-Gabriel TOURE de Bamako. Thèse de pharmacie

39- KOHL NE, EMINI EA, SHILEIF NA et Al.

Active human immunodeficiency virus Protease is required for viral infectivity. Proc. N ATL ACAA SCI 1988-85:4686-91

40- Organisation mondiale de la santé: département VIH/ SIDA, santé familiale et communautaire.

Améliorer l'accès aux traitements antirétroviraux dans les pays à ressources limitées: recommandations pour une approche de santé publique. Avril 2002, p 11-16, 80, 64-65

41- Moore JP. & Al, << Antiretroviral Drugs, new classes>>Proc Nat Acad sci USA 2003 ; 100 :10598-10602

42- Cellule du comité sectoriel de lutte contre le VIH/SIDA au Mali

<< politique et protocole de prise en charge antirétrovirale, Mars 2006>>

43- Réseau africain pour les soins aux enfants affectés par le VIH/SIDA, « Le SIDA pédiatrique en Afrique » édition révisée juillet 2006, P 219,223-230

ANNEXES

Fiche d'enquête N° :

I- Identification du patient:

Q0- Age en mois:

Q1- Poids à l'inclusion:

Q2- Sexe: 1= M, 2=F

Q3- Résidence 1= Bamako, 2= Hors Bamako

Q4- Date d'inclusion:

Q5- Statut orphelin : 1= orphelin, 2= Non orphelin

II- Traitement

Q6- Schéma thérapeutique à l'inclusion

1= 2 INTI+1INNTI

2= 2 INTI+1IP

3= 3IN

Q7A- Molécules associées pour le traitement

1- AZT

2- D4T

3- 3TC

4- DDI

5- NVP

6- NFV

7- ABC

8- TDF

9- Autres

Q7B- Autres à préciser

Q8A- Changement durant les cinq ans

1= oui, 2= Non

Q8B- Si oui, préciser le nombre de changements

Q8C1- Délai du 1^{er} changement en mois

Q8C2- Motif du changement

1= Anémie

2= Allergie

3= Diarrhée

4= Vomissement

5= Rupture de stock

6= Refus

7= Inobservance

8= Echec thérapeutique

9= Autres à préciser

Q8D1- Délai du 2^{ème} changement en mois

Q8D2- Motif du changement

1= Anémie

2= Allergie

3= Diarrhée

4= Vomissement

5= Rupture de stock

6= Refus

7= Inobservance

8= Echec thérapeutique

9= Autres à préciser

Q8E1- Délai du 3^{ème} changement en mois

Q8E2- Motif du changement

1= Anémie

2= Allergie

3= Diarrhée

4= Vomissement

5= Rupture de stock

6= Refus

7= Inobservance

8= Echech thérapeutique

9= Autres à préciser

Q8F1- Délai du 4^{ème} changement en mois

Q8F2- Motif du changement

1= Anémie

2= Allergie

3= Diarrhée

4= Vomissement

5= Rupture de stock

6= Refus

7= Inobservance

8= Echech thérapeutique

9= Autres à préciser

Q8G1- Délai du 5^{ème} changement en mois

Q8G2- Motif du changement

1= Anémie

2= Allergie

3= Diarrhée

4= Vomissement

5= Rupture de stock

6= Refus

7= Inobservance

8= Echech thérapeutique

9= Autres à préciser

Q8H1- Délai du 6^{ème} changement en mois

Q8H2- Motif du changement

1= Anémie

2= Allergie

3= Diarrhée

4= Vomissement

5= Rupture de stock

6= Refus

7= Inobservance

8= Echech thérapeutique

9= Autres à préciser

Q8I1- Délai du 7^{ème} changement en mois

Q8I2- Motif du changement

1= Anémie

2= Allergie

3= Diarrhée

4= Vomissement

5= Rupture de stock

6= Refus

7= Inobservance

8= Echech thérapeutique

9= Autres à préciser

Q8J1- Délai du 8^{ème} changement en mois

Q8J2- Motif du changement

1= Anémie

2= Allergie

3= Diarrhée

4= Vomissement

5= Rupture de stock

6= Refus

7= Inobservance

8= Echech thérapeutique

9= Autres à préciser

Q9- Nature des substitutions pendant la période d'étude

Substitutions	Schéma de départ	Motifs	Molécules en cause	Molécules substituant	Schéma à la fin du changement
à une molécule					
à deux molécules					
à trois molécules					

FICHE SIGNALÉTIQUE

Nom : **MAVOHA**

Prénom: **Achille**

Titre : Les changements de traitements antirétroviraux dans le service de Pédiatrie du CHU Gabriel Touré de Bamako : étude rétrospective du 1^{er} décembre 2001 au 31 décembre 2006.

Année universitaire : 2007-2008

Pays d'origine : Bénin

Ville de soutenance : Bamako

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie du Mali

Secteur d'intérêt : Pharmacie

Résumé : Il s'agissait d'une étude rétrospective qui s'est déroulée dans le service de pédiatrie du CHU-Gabriel Touré de Bamako, ayant porté sur les changements de traitements antirétroviraux.

Le travail avait comme objectifs spécifiques: la détermination du nombre de changements, l'identification des schémas ou molécules en cause de changement, l'identification des motifs de changements et la nature des substitutions pendant la période d'étude. La taille de notre échantillon d'étude était de 121 et le taux de changement de 27,07%.

La plupart de nos patients avaient un âge compris entre 9mois et 180mois. L'âge moyen était de 68mois \pm 4mois (5ans 8mois \pm 4mois)

Le sexe masculin était majoritairement représenté avec un ratio égal à 1,52.

La majorité de nos patients résidait à Bamako soit 74,40 % des cas.

Les schémas thérapeutiques les plus observés à l'inclusion étaient 2INTI + 1IP (49,6% des cas); 2INTI + 1INNTI (47,9% des cas).

Les combinaisons thérapeutiques de l'ensemble des patients à l'inclusion étaient constituées de:

Zidovudine + Lamivudine + Nelfinavir (19,2% des cas);

Stavudine + Lamivudine + Nelfinavir (16% des cas) ;

Zidovudine + Lamivudine + Névirapine (14,4% descas) ;

Nos patients ont tous effectué au moins un changement de traitement. Les enfants qui ont subi un seul changement de traitement représentaient 42,1% de l'échantillon d'étude.

Le délai de changement le plus observé était représenté par la tranche 5 – 90 jours après l'inclusion soit 48,76 % des cas.

Le Nelfinavir était la molécule la plus en cause soit 41,32 % des cas.

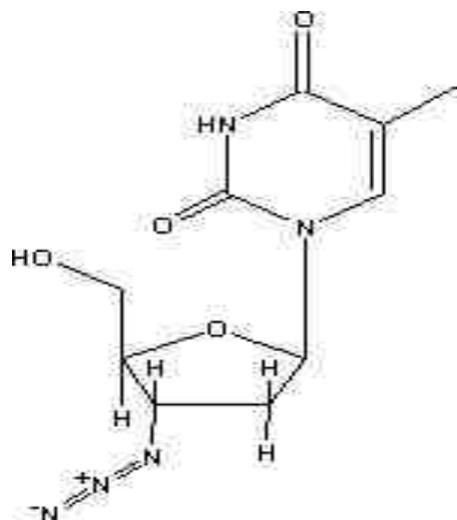
La rupture de stock était le motif de changement le plus rencontré (73,55% des cas).

Au terme de la période d'étude; 71,90% de nos patients sont encore vivants; 24,79% sont perdus de vue et 2,48 % sont décédés.

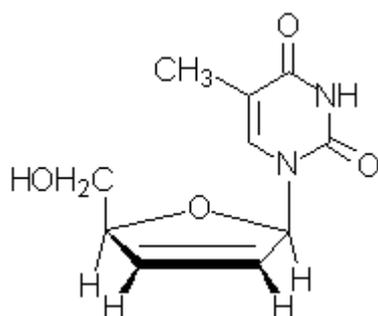
Les patients orphelins étaient plus perdus de vue que les Non orphelins respectivement 19,01% des cas et 5,78% des cas.

Le schéma 2IN+1IP avait moins de vivants que le schéma 2IN+1INN respectivement 20,66% des cas et 42,15% des cas.

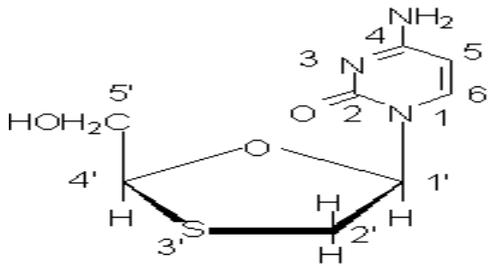
Quelques structures chimiques



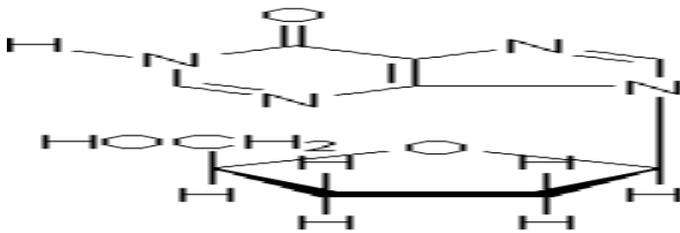
Zidovudine: Azido-3-déoxythymidine



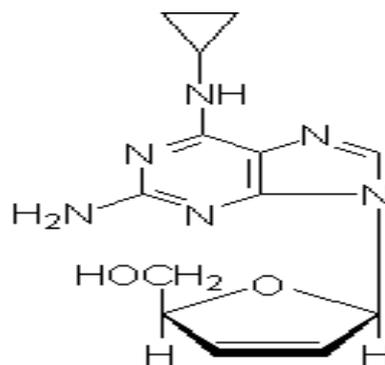
Stavudine: 2', 3'didehydro-2', 3'didéoxythymidine



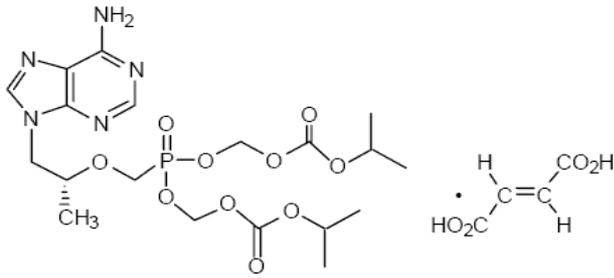
Lamivudine: 2', 3'-didésoxy-3'-thiacytidine



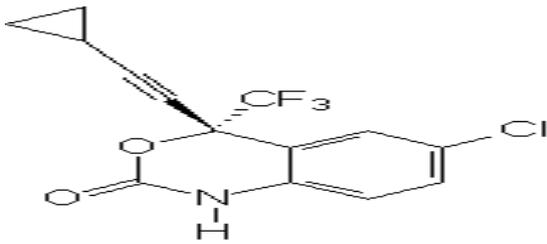
Didanosine : L 2', 3'-didéoxyinosine



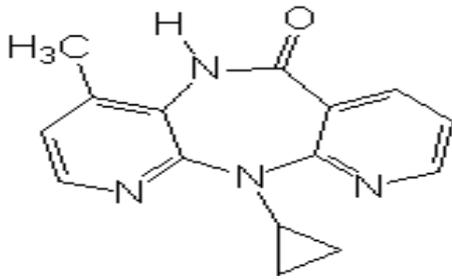
Abacavir : (1S,cis)-4-[2-amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopentène-1-méthanol



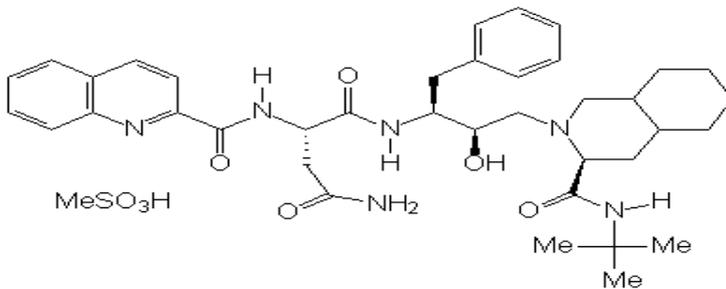
Ténofovir : L(R) -9-(2-phosphonyl-methoxy-propyl) adénine



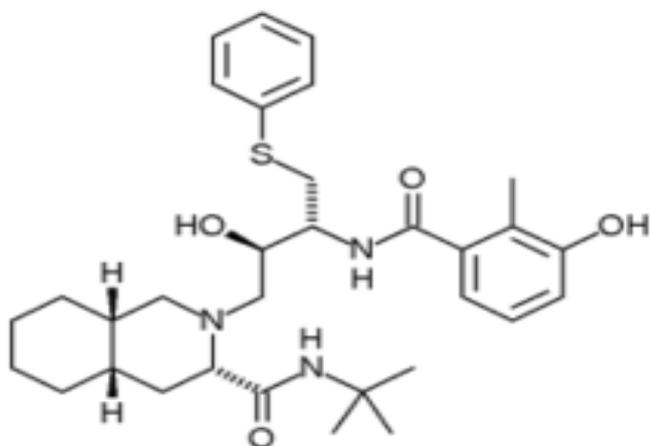
EFAVIRENZ: (S)-6-chloro-4-(cyclopropylethynyl)-1, 4-dihydro-4-(trifluoromethyl) - 2H-3, 1-benzoxazin-2-one



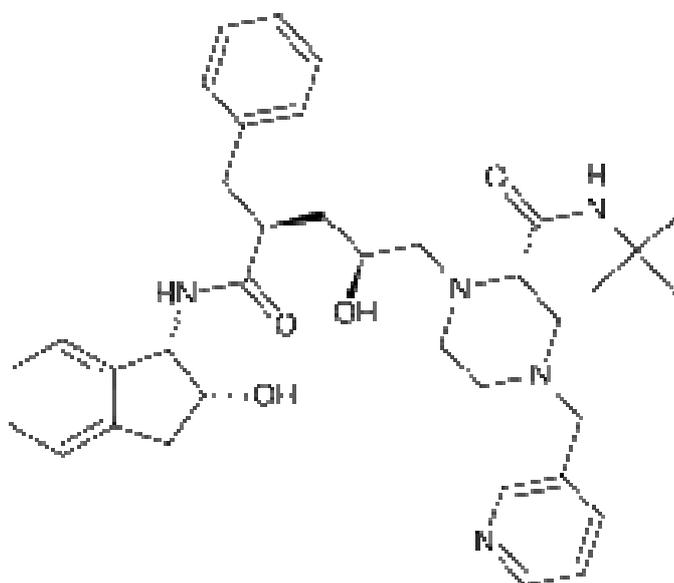
Névirapine: 11-cyclopropyl-5, 11-dihydro-4-méthyl-6H-dipyrido [3, 2-b: 2, 3'-f] [1, 4] diazépín-6-one



Saquinavir : cis-N-tert-butyl-decahydro-2-[2(R)-hydroxy-4-phenyl-3(S)-[[N-2-quinolylcarbonyl-L-asparaginy]l]-amino] butyl)-(4aS, 8aS)-isoquinoline-3(S)-carboxamide méthane sulfonate



Nelfinavir: 2-[2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2-methyl-benzoyl) amino-4-phenylsulfanyl-butyl]-N-tert-butyl-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-decahydroisoquinoline-3-carboxamide



Indinavir: 1-[2-hydroxy-4-[(2-hydroxy-2,3-dihydro-1-H-inden-1-yl) carbamoyl]-5-phenyl-pentyl]-4-(pyridin-3-yl-methyl)-N-tert-butyl-piperazine-2-carboxamide

SERMENT DE GALIEN

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

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

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

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

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

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

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

Je le jure