

**MINISTRE DE L'EDUCATION
NATIONALE**

REPUBLIQUE DU MALI
Un Peuple – Un But – Une Foi

UNIVERSITE DE BAMAKO
FACULTE DE MEDECINE, DE PHARMACIE ET D'ODONTO-STOMALOGIE

**Les changements thérapeutiques chez les
patients sous traitements antirétroviraux
au CESAC de Mopti de Janvier 2006 à
Décembre 2007**

ANNEE UNIVERSITAIRE: 2007-2008

N°...../

THESE

Présentée et soutenue publiquement le/...../2008

Devant la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto Stomatologie

Par

Mme TOURE Youmma DIARRA

**Pour obtenir le Grade de Docteur en Pharmacie
(DIPLOME D'ETAT)**

Jury

PRESIDENT :

Professeur Moussa HARAMA

MEMBRE :

Docteur Sory TRAORE

Co-DIRECTEUR DE THESE :

Docteur Dramane KONE

DIRECTEUR DE THESE :

Professeur Elimane MARIKO

**FACULTE DE MEDECINE, DE PHARMACIE ET D'ODONTO-
STOMATOLOGIE ANNEE UNIVERSITAIRE 2007-2008**

ADMINISTRATION

DOYEN : ANATOLE TOUNKARA – PROFESSEUR
1er ASSESSEUR : DRISSA DIALLO – MAITRE DE CONFERENCES
2ème ASSESSEUR : SEKOU SIDIBE – MAITRE DE CONFERENCES
SECRETAIRE PRINCIPAL: YENIMEGUE ALBERT DEMBELE – PROFESSEUR
AGENT COMPTABLE: Mme COULIBALY FATOUMATA TALL- CONTROLEUR DES
FINANCES

LES PROFESSEURS HONORAIRES

M. Alou BA	: Ophtalmologie
M. Bocar SALL	: Orthopédie Traumatologie Secourisme
M. Souleymane SANGARE	: Pneumo-phtisiologie
M. Yaya FOFANA	: Hématologie
M. Mamadou L. TRAORE	: Chirurgie générale
M. Balla COULIBALY	: Pédiatrie
M. Mamadou DEMBELE	: Chirurgie Générale
M. Mamadou KOUMARE	: Pharmacognosie
M. Ali Nouhoum DIALLO	: Médecine Interne
M. Aly GUINDO	: Gastro-Entérologie

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

D.E.R. CHIRURGIE ET SPECIALITES CHIRURGICALES

1. PROFESSEURS

M. Abdel Karim KOUMARE	: Chirurgie Générale
M. Sambou SOUMARE	: Chirurgie Générale
M. Sadio YENA	: Chirurgie Générale et Thoracique
M. Nouhoum ONGOIBA	: Anatomie et chirurgie Générale
M. Abdou Alassane TOURE	: Orthopédie Traumatologie, Chef de D.E.R
M. Kalilou OUATTARA	: Urologie
M. Amadou DOLO	: Gynéco-obstétrique
M. Alhoussemi Ag MOHAMED	: O.R.L.
Mme Sy Aida SOW	: Gynéco-obstétrique
Mr Salif DIAKITE	: Gynéco-obstétrique
Mr Abdoulaye DIALLO	: Anesthésie-Réanimation
M. Youssouf COULIBALY	: Anesthésie –Réanimation
M. Djibril SANGARE	: Chirurgie Générale
M. Abdel Kader TRAORE dit DIOP	: Chirurgie Générale

2. MAITRES DE CONFERENCES

M. Abdoulaye DIALLO	: Ophtalmologie
M. Gangaly DIALLO	: Chirurgie Viscérale
M. Mamadou TRAORE	: Gynéco-obstétrique
M. Filifing SISSOKO	: Chirurgie Générale
M. Sékou SIDIBE	: Orthopédie –Traumatologie
M. Abdoulaye DIALLO	: Anesthésie –Réanimation
M. Tiéman COULIBALY	: Orthopédie – Traumatologie
Mme TRAORE J. THOMAS	: Ophtalmologie
M. Mamadou L. DIOMBANA	: Stomatologie

3. MAITRES ASSISTANTS

Mme DIALLO Fatimata S. DIABATE	: Gynéco-obstétrique
M. Issa DIARRA	: Gynéco-obstétrique
M. Samba Karim TIMBO	: Oto-Rhino-Laryngologie
Mme TOGOLA Fanta KONIPO	: Oto- Rhino- Laryngologie
M. Zimogo Zié SANOGO	: Chirurgie Générale
Mme Diénéba DOUMBIA	: Anesthésie –réanimation
M. Zanafon OUATTARA	: Urologie
M. Adama SANGARE	: Orthopédie –Traumatologie
M. Sanoussi BAMANI	: Ophtalmologie
M. Doulaye SACKO	: Ophtalmologie
M. Ibrahim ALWATA	: Orthopédie –Traumatologie
M. Lamine TRAORE	: Ophtalmologie
M. Mady MACALOU	: Orthopédie –Traumatologie
M. Aly TEMBELY	: Urologie
M. Niani MOUNKORO	: Gynéco- Obstétrique
M. Tiemoko D. COULIBALY	: Odontologie
M. Souleymane TOGORA	: Odontologie
M. Mohamed KEITA	: Oto- Rhino- Laryngologie

D.E.R. DE SCIENCES FONDAMENTALES

1. PROFESSEURS

M. Daouda DIALLO	: Chimie Générale et Minérale
M. Siné BAYO	: Anatomie-Pathologie- Histo-embryologie
M. Amadou DIALLO	: Biologie
M. Moussa HARAMA	: Chimie Organique
M. Ogobara DOUMBO	: Parasitologie –Mycologie
M. Yénimégué Albert DEMBELE	: Chimie Organique
M. Anatole TOUNKARA	: Immunologie, Chef de D.E.R.
M. Bakary M. CISSE	: Biochimie
M. Abdourahmane S. MAIGA	: Parasitologie
M. Adama DIARRA	: Physiologie
M. Massa SANOGO	: Chimie Analytique

2. MAITRES DE CONFERENCES

M. Amadou TOURE	: Histo- embryologie
M. Flabou BOUGOUDOGO	: Bactériologie- Virologie
M. Amagana DOLO	: Parasitologie
M. Mamadou KONE	: Physiologie
M. Mahamadou CISSE	: Biologie
M. Sékou F. M. TRAORE	: Entomologie médicale
M. Abdoulaye DABO	: Malacologie, Biologie Animale
M. Ibrahim I. MAIGA	: Bactériologie-Virologie

3. MAITRES ASSISTANTS

M. Moussa Issa DIARRA	: Biophysique
M. Kaourou DOUCOURE	: Biologie
M. Bouréma KOURIBA	: Immunologie
M. Souleymane DIALLO	: Bactériologie-Virologie
M. Cheik Bougadari TRAORE	: Anatomie-Pathologie
M. Lassana DOUMBIA	: Chimie Organique
M. Mounirou BABY	: Hématologie
M. Mahamadou A. THERA	: Parasitologie

4. ASSISTANTS

M. Mangara M. BAGAYOKO	: Entomologie Moléculaire Médicale
M. Guimogo DOLO	: Entomologie Moléculaire Médicale
M. Abdoulaye TOURE	: Entomologie Moléculaire Médicale
M. Djibril SANGARE	: Entomologie Moléculaire Médicale
M. Mouctar DIALLO	: Biologie-Parasitologie
M. Bokary Y. SACKO	: Biochimie
M. Boubacar TRAORE	: Immunologie

D.E.R. DE MEDECINE ET SPECIALITES MEDICALES

1. PROFESSEURS

M. Abdoulaye Ag RHALY	: Médecine Interne
M. Mamadou K. TOURE	: Cardiologie
M. Mahamane MAIGA	: Néphrologie
M. Baba KOUMARE	: Psychiatrie, Chef de D.E.R.
M. Moussa TRAORE	: Neurologie
M. Issa TRAORE	: Radiologie
M. Mamadou M. KEITA	: Pédiatrie
M. Hamar A. TRAORE	: Médecine Interne
M. Dapa Aly DIALLO	: Hématologie
M. Moussa Y. MAIGA	: Gastro-Entérologie Hépatologie
M. Somita KEITA	: Dermato-Leprologie
Mme SIDIBE Assa TRAORE	: Endocrinologie
M. Boubakar DIALLO	: Cardiologie
M. Toumani SIDIBE	: Pédiatrie

2. MAITRES DE CONFERENCES

M. Bah KEITA	: Pneumo-Phtisiologie
--------------	-----------------------

M. Abdel Kader TRAORE	: Médecine Interne
M. Siaka SIDIBE	: Radiologie
M. Mamadou DEMBELE	: Médecine Interne
M. Mamady KANE	: Radiologie
M. Saharé FONGORO	: Néphrologie
M. Bakoroba COULIBALY	: Psychiatrie
M. Bou DIAKITE	: Psychiatrie
M. Bougouzié SANOGO	: Gastro-entérologie

3. MAITRES ASSISTANTS

Mme Tatiana KEITA	: Pédiatrie
Mme TRAORE Mariam SYLLA	: Pédiatrie
M. Adama D. KEITA	: Radiologie
Mme Habibatou DIAWARA	: Dermatologie
M. Daouda K. MINTA	: Maladies Infectieuses
M. Kassoum SANOGO	: Cardiologie
M. Seydou DIAKITE	: Cardiologie
M. Arouna TOGORA	: Psychiatrie
Mme DIARRA Assétou SOUCKO	: Médecine Interne
M. Boubacar TOGO	: Pédiatrie
M. Mahamadou TOURE	: Radiologie
M. Idrissa CISSE	: Dermatologie
M. Mamadou B. DIARRA	: Cardiologie
M. Anselme KONATE	: Hépto-Gastro-Entérologie
M. Moussa T. DIARRA	: Hépto-Gastro-Entérologie
M. Souleymane DIALLO	: Pneumologie
M. Souleymane COULIBALY	: Psychologie
M. Soungalo DAO	: Maladies Infectieuses
M. Cheick Oumar GUINTO	: Neurologie

D.E.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

1. PROFESSEURS

M. Boubacar Sidiki CISSE	: Toxicologie
M. Gaoussou KANOUTE	: Chimie Analytique, Chef de D.E.R.
M. Ousmane DOUMBIA	: Pharmacie Chimique
M. Elimane MARIKO	: Pharmacologie

2. MAITRES DE CONFERENCES

M. Drissa DIALLO	: Matières Médicales
M. Boulkassoum HAIDARA	: Législation
M. Alou KEITA	: Galénique

3. MAITRES ASSISTANTS

M. Benoît KOUMARE	: Chimie Analytique
-------------------	---------------------

M. Ababacar MAIGA	: Toxicologie
M. Yaya KANE	: Galénique
Mme Rokia SANOGO	: Pharmacognosie

4. ASSISTANTS

M. Saïbou MAIGA	: Législation
M. Ousmane KOITA	: Parasitologie Moléculaire

D.E.R. DE SANTE PUBLIQUE

1. PROFESSEUR

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

2. MAITRES DE CONFERENCES

M. Moussa A. MAIGA	: Santé Publique
--------------------	------------------

3. MAITRES ASSISTANTS

M. Bocar G. TOURE	: Santé Publique
M. Adama DIAWARA	: Santé Publique
M. Hamadoun SANGHO	: Santé Publique
M. Massambou SACKO	: Santé Publique
M. Alassane A. DICKO	: Santé Publique

5. ASSISTANTS

M. Samba DIOP	: Anthropologie Médicale
M. Seydou DOUMBIA	: Epidémiologie
M. Oumar THIERO	: Biostatistique

CHARGES DE COURS ET ENSEIGNANTS VACATAIRES

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

ENSEIGNANTS EN MISSION

Pr Doudou BA	: Bromatologie
Pr Babacar FAYE	: Pharmacodynamie
Pr Eric PICHARD	: Pathologie Infectieuse
Pr Mounirou CISSE	: Hydrologie

DEDICACES

A Allah : le tout puissant, le miséricordieux toutes les louanges t'appartiennent.

Tu m'as assisté tout au long de ma vie, je te prie seigneur d'accepter ce modeste travail en témoignage de ma reconnaissance et de ma foi.

Et que ta bénédiction soit sur notre prophète (PSL), sur ces compagnons et sur tous ceux qui le suivent sur le droit chemin.

Par tes plus beaux noms, seigneur je te demande de mettre de la sincérité dans ce travail et que tu m'en fasses bénéficier dans ce monde et dans l'au-delà.

A la mémoire de ma mère,

Chère mère, l'amour et l'instruction que j'ai reçus de toi m'ont inculqué les règles d'or de bonne conduite, le respect de l'humain et la sagesse. Tu m'as toujours conseillé par un seul mot « la patience ». C'est grâce à ce mot que j'ai pu accomplir cette tâche.

Saches que je t'ai aimé et je ne t'oublierai jamais. Que ton âme repose en paix.

A la mémoire de mon grand père maternel Amadou TOURE

Chère Abba, l'amour si grand que tu m'as porté m'a donné tellement de force merci encore de plus.

Que ton âme repose en paix

A mon papa Boubacar Diarra

Cher père même si on ne se connaît pas assez, l'amour que je ressens pour toi est si grand et me donne espoir de réussir dans la vie.

A mon oncle Alkaïdi TOURE,

Cher oncle, tu m'as tout donné, une éducation exemplaire, tu m'as appris la crainte de Dieu en secret et en public, et la loyauté.

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

Tes encouragements, ton soutien sans faille, et surtout ta confiance en ma personne ont été un grand stimulus pour moi.

Ce résultat est le fruit de ton amour et de ta rigueur. Qu'Allah te garde longtemps afin de bénéficier du fruit de ce travail.

A mon beau père Moussa MAIGA,

Tu m'as appris la crainte de Dieu en secret et en public, tu as consenti un lourd sacrifice pour mon éducation et celui des autres, malgré tes très modestes moyens.

Homme de vertu, d'immense générosité, tu m'as inculqué la reconnaissance car l'ingratitude est le comportement que tu détestes.

A mon oncle Ibrahim Diamoye et sa superbe famille,

Cher oncle, vous m'avez donné une famille d'accueil chaleureuse, d'hospitalité et surtout de sécurité.

Homme d'immense générosité, un logeur impeccable et un chef de famille exemplaire.

Cette thèse est le fruit de tes efforts et c'est l'occasion pour moi de te rappeler mon affection pour ta famille et toute ma reconnaissance.

A mes grandes mères maternelles et paternelles,

Vous avez toujours été un soutien pour moi.

Chères grandes mères je vous aime si fort, qu'ALLAH le tout puissant vous bénisse.

A ma tante Mme Touré Mahawa Coulibaly,

Tu as toujours été une tante attentionnée, ton premier souci a été ma réussite et tu as consentis tous les sacrifices nécessaires. Cette thèse est le fruit de tes efforts et c'est l'occasion pour moi de te rappeler mon affection et toute ma reconnaissance.

A mes tantes Mme Dia Hawoye Touré et Mariam Touré

Vous êtes une mère pour moi. Ce travail est le fruit de votre attention et de votre encouragement. Je vous en suis très reconnaissante. Que Dieu vous accorde une santé de fer.

A mes tantes Mmes Maïga et Mmes Touré,

Vous qui avez contribué à aider ma mère à faire de moi une femme éduquée suivant les exigences de nos traditions, coutumes et religion ; que ce travail nous serve d'exemple et consolide l'espoir d'un avenir radieux pour nous toutes.

A mes tonton Dadj, Amadou, Hammadoun Touré,

Vous qui avez su me protéger contre les dangers de la vie et contribué ainsi à mon succès dans les études ; que cette thèse soit le perchoir de la solidarité et de l'entente dans la famille.

A toutes les amies de ma défunte mère

Vous qui saviez ce que c'est l'amitié car malgré la mort cette amitié continue et s'agrandit de plus en plus.

Particulièrement Tante Baye Doucouré, Hawa Touré, Bacoumba Coulibaly, Mariam Maïga ,Fatoumata Guitteye ,Wabi Sanogo ,Aïssata Diamoye , Rachel Kodio ,Assetou Coulibaly, Fatoumata Keïta ,Gabdo Timbely , je n'ai pas oublié votre soutien moral ,matériel et financier

A mes oncles, tantes, cousins, cousines, de la famille Diarra,

Je ne citerai pas de nom sinon je vexerai même si c'est une personne, pour cela retrouvez toutes et tous mon affection et ma profonde reconnaissance pour votre soutien moral et financier. Que dieu unifie notre lien de parenté.

A mes oncles, tantes, cousins, cousines, nièces, neveux de la famille Touré et de la famille Maïga,

Les mots me manquent pour exprimer ce que je ressens. L'affection maternelle ne m'a jamais manqué malgré la distance qui me sépare de ma mère. Qu'Allah le tout puissant vous accorde une longue vie afin de bénéficier de ce modeste travail.

A mon cher et tendre époux Amadou Touré,

Tu es ma providence, nos chemins se sont croisés au moment où j'avais besoin d'un homme comme toi. Ton attention et ton dévouement m'ont accompagné tout le long de ce travail. Reçois ici tout mon amour et ma reconnaissance. Que dieu nous accorde une vie paisible et pleine de bonheur.

A mon fiston Alkaïdi Touré

Tu es venu dans ma vie à un moment où j'avais besoin de ta présence. Rien ne me rend plus fière que la vie que DIEU m'a permis de te donner, tu es encore un petit garçon que DIEU te donne longue vie. Tu es un espoir pour moi, ma joie de vivre, tu illumines mes pensées je veux être cette mère attentionnée, idéale et utile pour toi. Je t'aime mon chérie et je t'embrasse très fort.

A mon amie Hawa Koné

Tu es plus qu'une amie ma chérie, tu es une sœur pour moi. Tu m'as soutenu tout le long de mon cycle universitaire et de ma thèse. Je t'en suis très reconnaissante. Que Dieu consolide notre amitié.

A ma cousine Fatoumata Kalossi,

Le chemin a été long et difficile mais tu n'as jamais voulu m'abandonner. C'est le moment de te rappeler mon affection et toute ma reconnaissance. Je n'oublierai jamais les soins que tu m'as apportés. Qu'ALLAH le tout puissant t'accorde la tranquillité et la réussite dans tous ce que tu entreprendras

Mention spéciale au sœurs et frères de la LIEEMA,

Ce travail est le vôtre. Qu'Allah vous bénisse et vous donne une longue vie afin que vous profitiez de ce modeste travaille

Remerciements

A la famille Diamoye,

Je n'oublierai jamais les bons moments qu'on a passés ensemble. Que Dieu vous bénisse et vous accorde une longue vie.

A la famille Maïga,

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

A la famille Touré,

Vous m'aviez accueilli chaleureusement dans votre famille. Ma thèse fut une de votre préoccupation majeure. Recevez tout mon respect et ma reconnaissance.

A la famille Guindo au Point G,

Je me suis senti chez moi grâce à votre hospitalité et votre affection , vous m'aviez accueilli comme votre fille. Je vous remercie infiniment Que dieu vous bénisse.

A mes tantes Mme Doucouré Baye Doucouré, Hawa Touré

Tanties je ne saurai comment vous remercier pour tout ce que vous avez fait pour moi dans la vie. Une de vos qualités qui m'a beaucoup impressionné c'est votre sagesse. Que Dieu le tout puissant vous protège et vous accorde une longue vie couronnée de santé et de bonheur.

A mes voisines du Point G,

Mariam Diakité, Lala Doucouré, Oumou Fomba, Belco Bocoum, Sira et Koro, je n'oublierai jamais le beau vieux temps. Que Dieu nous unisse une fois de plus à travers cette thèse.

Dr Kallé Awa Dembélé

Je ne sais comment vous remercier pour tout ce que vous aviez fait pour moi pendant ma présence au sein de votre service. Une de vos qualités qui

m'a beaucoup impressionné restera votre sagesse. Que Dieux le tout Puissant vous protège et vous accorde une longue vie couronnée de santé et de bonheur.

Jeunes docteurs de la pharmacie

Dr Penda Thiam, Dr Mariam Siby, Dr Abdoul Karim Berthé, Dr Cissé Aicha Camara, Dr Cissé Fatoumata Diarra, Dr Bocary Fongoro, et Dr Diallo Cheick courage et abnégation.

A mes amis de la FMPOS,

Au personnel de l'officine du 2 ème pont

Particulièrement au Dr Check Oumar DIA pour l'accueil que vous m'avez réservé. Que le tout puissant Allah vous bénisse.

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

Merci pour vos aides financières et matérielles.

A tous mes enseignants qui m'ont enseigné du primaire au supérieur en passant par le secondaire

Retrouvez ici tout mon respect et toute ma reconnaissance.

A mes aînés,

Dr Ramata Cissé, Dr Kadi Koné, Dr Mariam Coumbo Tall pour la bonne collaboration.

A mes amis,

Dr Berthé, Dr Louma, Yama Doumbia, Kaman, Batoma, Sira Dabo, Yacouba Traoré, vous me faites oublier mes soucis tellement que vous êtes sympathiques. Retrouvez mon admiration et ma reconnaissance.

Au personnel du CESAC de Mopti

Dr Bassirou Diallo, Dr Soumaila Diawara, Dr Sory Traore, Mme Sy Hadiaratou Tangara, Boubacar Traore, Halima Dembelé, Seydou A Toure,

Boubacar Wague, Mohamed Yattara, Ahmadou Toure, Dr Yacouba Diarra, Adama Fofana, Vous m'avez accueilli chaleureusement dans votre Service. Ma thèse fut une de votre préoccupation majeure.

Une de vos qualités qui m'a beaucoup impressionné c'est votre unité. Que Dieu le tout puissant vous protège et vous accorde une longue vie couronnée de santé et de bonheur.

Recevez tout mon respect et toute ma reconnaissance pour le soutien sans faille que vous m'avez accordé.

Au personnel de la pharmacie hospitalière de HGT,

Dr Kallé, Dr Koné, Dr Souaré, Louis, Maiga, Sidibé, Amadou Bah, Camara, Keita, Moussa Traoré, Tantie Fatoumata, Mme Keita Awa, Tantie Mme Bassoum, Angelina, Tantie Coumba Coulibaly , Wara Cissé, Djigareye Maïga. Les mots me manquent pour exprimer ce que je ressens aujourd'hui.

Recevez toutes et tous mes vifs remerciements et ma profonde gratitude. Que Dieu vous bénisse.

Aux internes de la Pharmacie,

Kanta, Sylvestre Traoré, Modi Cisse, Haïdara, Antaro Ly, Doumbia, Tall, Achill, Djeneba, Ibrahim, Lassina, Bah, Coumba, Habi, Elie, Gakou. Je ne peux que prier pour vous car vous m'avez respecté et considéré. Que Dieu vous protège et vous bénisse. Courage et bonne chance.

A toutes les filles de la 211, 210,209 des année 2001

Je prie le tout puissant Allah pour qu'il nous accorde une longue vie et une santé de fer afin de poursuivre cette entreprise.

A tous les personnels de la bibliothèque de la FMPOS pour leur soutien.

A tous les malades suivis au CESAC Mopti,

Je n'oublierai jamais le temps qu'on a passé ensemble. Je prie le tout puissant Allah pour qu'il nous accorde une longue vie et une santé de fer afin de bien poursuivre vos activités quotidiennes.

Les changements thérapeutiques chez des patients sous traitements antirétroviraux au CESAC de Mopti de Janvier 2006 à Décembre 2007

**L'association des étudiants ressortissants de Mopti et sympathisant :
AERMOS**

A ma patrie le Mali

Merci à tous qui de près ou de loin ont contribué à la réalisation de ce travail.

Hommages aux membres du jury

A notre maître et président du jury,

Professeur Moussa HARAMA,

- Professeur titulaire en chimie organique à la Faculté de
Médecine, de Pharmacie et d'OdontoStomatologie.

Cher maître

Séduits par la clarté de votre enseignement irréprochable, vous nous avez transmis l'amour du travail bien fait. C'est avec une extrême rigueur que vous avez participé à l'amélioration de la qualité de ce travail. En plus de vos mérites scientifiques unanimement reconnus, nous gardons de vous l'image d'un homme de caractère à la fibre paternelle prononcée et dévoué à ses étudiants. Nous sommes très honorés par la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de présider ce jury malgré vos multiples sollicitations.

Qu'il nous soit permis de vous exprimer notre profonde gratitude et notre profond respect.

A notre maître et juge

Docteur Sory TRAORE,

Pharmacien du CESAC de Mopti.

C'est un honneur pour nous de vous avoir comme juge de cette thèse. Votre amabilité, votre disponibilité, votre générosité et votre rigueur nous avons impressionné.

Trouvez ici cher maître l'expression de notre profonde gratitude.

A notre maître et co-directeur de thèse

Docteur Dramane KONE,
Pharmacien à l'hôpital Gabriel Touré.

Cher maître nous avons été séduits par vos éminentes qualités humaines et sociales.

Votre spontanéité, votre bravoure pour le travail bien fait et votre disponibilité font de vous un homme de science exemplaire.

Vous êtes un espoir pour les jeunes pharmaciens.

Trouvez ici l'expression de notre respect et de toute notre reconnaissance.

A notre maître et directeur de thèse

Professeur Elimane MARIKO,
Professeur titulaire de Pharmacologie,
Chargé de mission au service de santé des armées du Mali
Coordinateur de la cellule sectorielle de lutte contre le VIH SIDA
du Ministère de la Défense.

Cher maître, l'accueille que vous nous aviez réservé dès le premier contact restera encre dans notre mémoire. Votre générosité, votre humanisme et votre rigueur pour le travail bien fait nous ont fasciné.

Nous prions pour que le tout puissant Allah vous donne une santé de fer et qu'il vous garde aussi longtemps que possible à nos côtés afin de toujours bénéficier de vos conseils.

Trouvez ici cher maître l'expression de notre admiration et de notre reconnaissance.

ABREVIATIONS

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ARV: Antirétroviraux

ASC : Aire Sous la Courbe

AZT : Zidovudine

CCR5 : Récepteurs de β Chemokines

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

CPK: Créatine Phosphokynase

CXCR4 : Récepteurs de α Chemokines

DDC : Zalcitabine

DDI: Didanosine

D4T: Stavudine

EFZ: Efavirenz

GP: Glycoprotéine

GR : Globule rouge

HTLV: *Human T- Cell Leukemia Virus*

IDV: Indinavir

INNTI: Inhibiteur Non Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse

INTI : Inhibiteur Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse

3TC: Lamivudine

LCR: Liquide Céphalo Rachidien

Nef: negative factor

NFS: Numération Formule Sanguine

NVP : Névirapine

OH : Hydroxyde

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

PH : Potentiel d'Hydrogène

PPM : Pharmacie Populaire du Mali

Rev: Regulator Virus

Tat: Transactivor

TCD4 : Cellule de Différentiation T4

UL= micro litre

USA: United States of America

VHB: Virus de l'Hépatite B

VHC: Virus de l'Hépatite C

Vif: Virus Infectivity Factor

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

± : plus ou moins

°c : degré celcius

/ : Par

I- INTRODUCTION	1
- OBJECTIF GENERAL	
- OBJECTIFS SPECIFIQUES	
II- GENERALITES	
A- RAPPELS	
1- Historique et Définition du VIH	3
2- Structure du VIH	4
3- Organisation génétique	6
4- Stabilité physico-chimique	7
5- Physiopathologie de l'infection à VIH	7
5-a- Les cellules cibles du VIH	7
5-b- Evolution naturelle du VIH	7
5-c- Cycle de réplication du VIH	8
6- Diagnostic biologique et examens de laboratoire	13
7- Transmission du VIH	14
8- Epidémiologie	15
B - LES ANTIRETROVIRAUX	
1- Définition des antirétroviraux	16
2- Historique	16
3- Classification	16
3-a Inhibiteur nucléosidiques de la TI	
3-b Inhibiteur non nucléosidiques de la TI	
3-c Inhibiteur de la protéase	
3-d Inhibiteur de fusion	
C - TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL	
1. Intérêt	46
2. Conditions d'instauration du traitement	46
3. Stratégies d'utilisation des ARV	48
3-1. <u>Les différents schémas thérapeutiques</u>	
3-2. <u>Associations recommandées</u>	
3-3 <u>Association non recommandées</u>	
4. Résistance du VIH aux ARV	53
5. Modification de la thérapeutique antirétroviral	55
III- METHODOLOGIE	56
IV- RESULTATS	58
V- COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS	73
VI- CONCLUSION- RECOMMANDATIONS	76
VII- BIBLIOGRAPHIE	78
ANNEXE	
RESUME	

I INTRODUCTION :

L'infection à VIH qui est une maladie chronique cause de nos jours un véritable problème de santé publique dans le monde puisque le rapport ONU/SIDA de décembre 2007 estime à 32,2 millions le nombre de personnes vivant avec ce virus [1].

Le VIH (virus de l'immunodéficience humaine) est le virus responsable du Sida qui est un état affaibli du système immunitaire humain qui le rend vulnérable à de multiples maladies opportunistes, responsable d'infections graves et causant la mort du malade.

L'apparition en 1996 des inhibiteurs de protéase a révolutionné la manière dont sont soignées les personnes vivant avec le VIH et du SIDA dans les pays développés. A partir de cette date, le traitement antirétroviral a considérablement réduit les taux de mortalité et de morbidité, amélioré la qualité de vie, revitalisé les communautés et transformé la perception du VIH et du SIDA qui, de fléau, est devenu une maladie chronique avec laquelle on peut vivre [2].

Ce traitement ne permet pas de guérir de la maladie et pose à ces patients de nouveaux problèmes spécifiques liés aux effets secondaires, à la résistance aux médicaments et aux échecs thérapeutiques.

A la suite de quoi, les changements de traitements interviennent. C'est pourquoi les éléments suivants doivent être pris en compte dans le choix des schémas thérapeutiques antirétroviraux, tant au niveau des programmes qu'au niveau de chaque patient : la puissance du traitement antirétroviral, sa disponibilité, son coût, les types d'effets secondaires, la surveillance biologique, les conditions médicales coexistantes et les traitements concomitants [3].

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

C'est 2001 au Mali grâce l'Initiative Malienne d'Accès aux Antirétroviraux (IMAARV) que la prise en charge des personnes vivants avec le VIH par les antirétroviraux a démarré.

Dans le souci de décentraliser cette prise en charge que le CESAC de Mopti a été crée.

Depuis l'ouverture de ce centre aucune étude n'a été réalisée sur les changements de traitement c'est pourquoi nous avons initié cette étude.

Pour cela nous nous sommes fixés des objectifs suivants :

1-OBJECTIF GENERAL :

Evaluer les changements de traitement au cours de la trithérapie antirétrovirale chez les patients suivis au CESAC de Mopti.

2-OBJECTIFS SPECIFIQUES :

Déterminer la fréquence des changements de traitement.

Déterminer la nature des changements.

Déterminer les motifs des changements.

Identifier les molécules en causes des changements

II-GENERALITES

A-RAPPELS

1-Historique et définition du VIH

Les observatoires épidémiologiques américains (Centers for Disease Control centralisés à Atlanta) constatèrent en juin 1981 une augmentation inexplicable de la fréquence des cas de pneumocystoses pulmonaires et de sarcomes de Kaposi : il s'agissait des premières manifestations cliniques de l'épidémie du SIDA. Le VIH1 a été identifié en mai 1983 à l'Institut Pasteur (BARRE SINOUSI F., CHERMANN J.C. et MONTAGNIER L. et coll.), puis aux États Unis par GALLO R. Il est important de souligner que c'est la première fois dans l'histoire de la médecine que l'agent causal principal d'une maladie aura été découvert aussi rapidement.

Le VIH 2, découvert peu après en Afrique, ne diffère, surtout, du VIH 1 que par ses protéines d'enveloppe ; il est aussi responsable du SIDA chez l'homme (Sénégal, Guinée-Bissau, etc.). [4]

Le VIH1 est certainement apparu avant le déclenchement de l'épidémie de SIDA. Aucune explication ne permet actuellement d'expliquer la date d'apparition de cette épidémie. Il semble que des cas sporadiques aient pu survenir avant le déclenchement de cette épidémie (ainsi, certains ont avancé qu'Érasme de Rotterdam, l'auteur de l'Éloge de la folie", serait décédé en 1536 du Sida ; cette hypothèse repose sur le fait que les symptômes qui ont précédé son décès ont fait l'objet d'une description précise qui permet de les rattacher à des infections opportunistes définissant le Sida). [5]

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

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

Parmi les rétrovirus, on distingue deux genres:

-Les oncovirus (HTLV1, HTLV2) dont la propriété est d'immortaliser leurs cellules cibles, les lymphocytes T.

-Les lentivirus (VIH1, VIH2) dont la propriété est de détruire certains lymphocytes T. [6]

2- Structure :

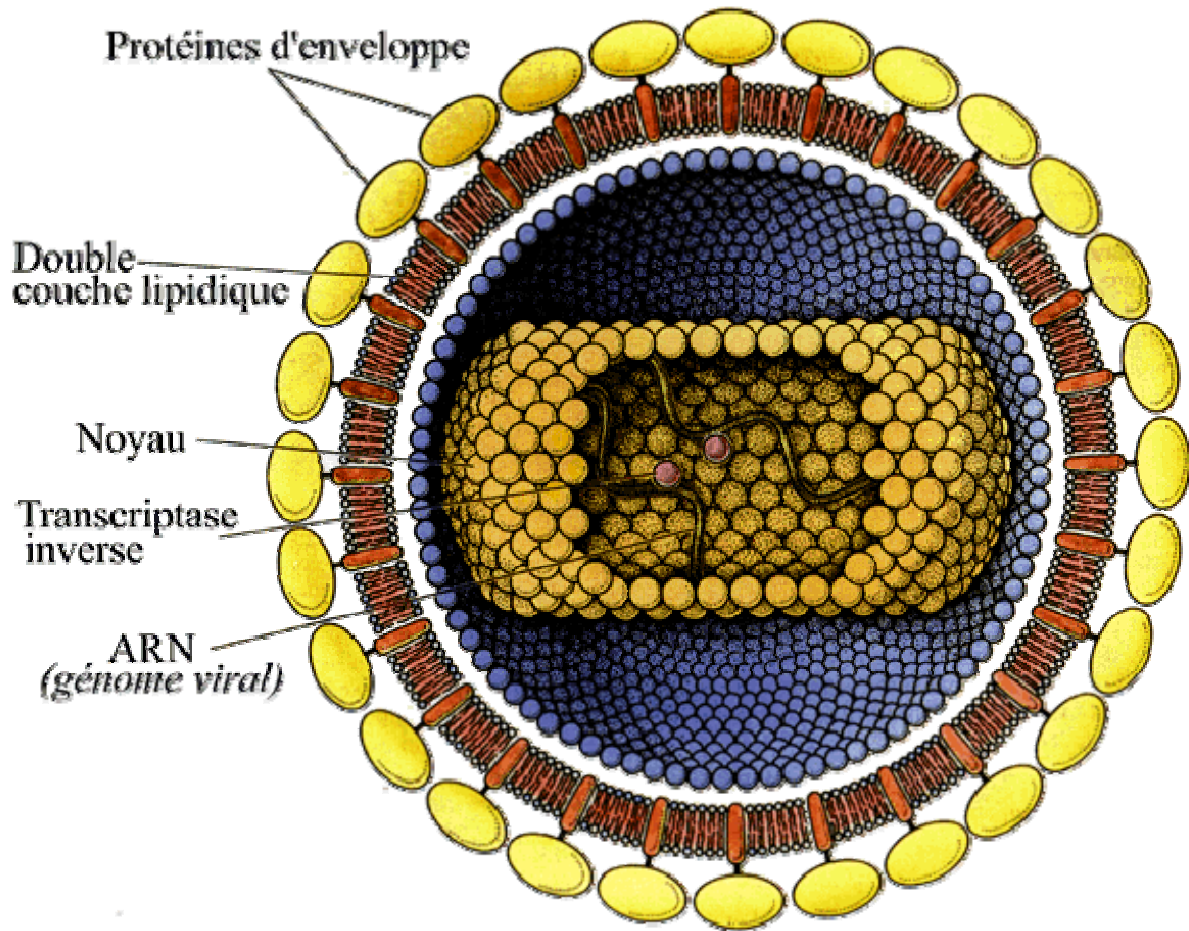
Le VIH est un rétrovirus du genre des lentivirus qui se caractérisent par une longue période d'incubation et par voie de conséquence une évolution lente de la maladie (d'où la racine du nom venant du latin *lenti*, signifiant lent).

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

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

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

Figure 1 --> Schéma organisationnel du VIH : [5]



3-Organisation génétique : [5]

L'étude de la structure génétique du VIH permet de comprendre la complexité de ce virus, certaines de ses manifestations cliniques et biologiques, et d'envisager des stratégies pour la recherche thérapeutique. Le génome du VIH, contenu dans la capside, est constitué d'un simple brin d'ARN en double exemplaire accompagné d'enzymes permettant de transcrire l'ARN virale en ADN.

Le VIH possède 3 gènes principaux rétroviraux codant pour différentes protéines virales :

- ✓ **Gène gag** (groupe antigène) code pour des protéines internes ("core") : p50 et p40 qui se cliveront en p13, p18 et p 24.
- ✓ **Gène pol** (polymérase) code pour des enzymes nécessaires à sa réplication : notamment p68 (reverse transcriptase) et p34 (intégrase).
- ✓ **Gène env** (enveloppe) code pour des glycoprotéines (gp 110 et gp 41 issues de gp 160). La gp 110 est une partie de l'enveloppe responsable de l'interaction avec la membrane de la cellule cible au niveau du récepteur CD4, permettant la pénétration du virus. Une autre propriété de l'enveloppe (gp 41) est de pouvoir induire la fusion cellulaire (syncytium) qui est un des éléments cytopathogènes du VIH.

Contrairement aux autres rétrovirus, le VIH possède d'autres gènes intervenant dans sa réplication ; cette complexité qui lui est caractéristique explique probablement son haut pouvoir pathogène. Il y a des gènes régulateurs : **tat** (favorise l'augmentation du niveau de la synthèse des protéines virales), **rev** (favorise l'augmentation des ARN messagers correspondant aux protéines de gag, pol et env). Il y a aussi d'autres gènes, comme **vif**, qui permet d'augmenter l'infectiosité, **nef** (rôle mal connu), **vpu**, **vpr** (vpx pour VIH2).

Au total le VIH possède neuf gènes, dont les trois principaux sont *gag*, *pol* et *env*, les six autres *tat*, *rev*, *nef*, *vif*, *vpr* et *vpu* (ou *vpx* pour le VIH-2) codent des protéines régulatrices.

4-Stabilité physico-chimique [7] :

Les VIH sont des virus fragiles, inactivés rapidement par les agents physico-chimiques tels que : l'eau de javel (solution 10%), l'alcool (70%), l'exposition à des pH > 10 ou < 6, le chauffage à 56°C pendant 30 minutes.

A haute concentration ils pourraient survivre 15 jours à 20°C et presque 11 jours à 37°C.

5-Physiopathologie de l'infection à VIH :

5-a-LES CELLULES CIBLES DU VIH

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

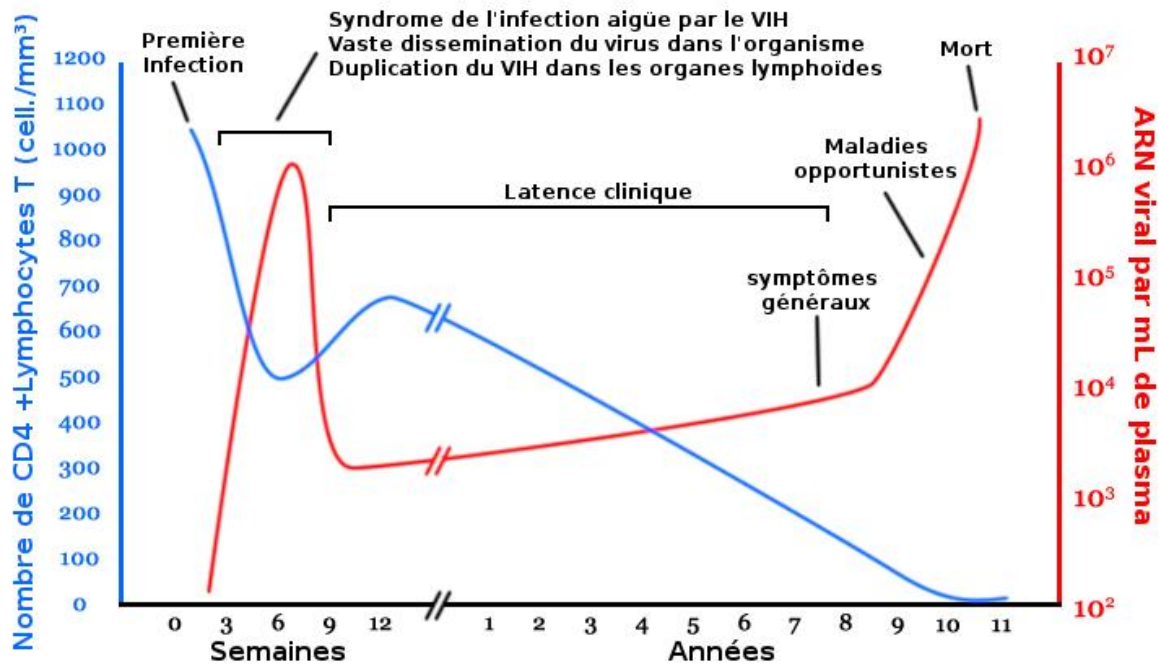
Le VIH peut cependant infecter des cellules ne possédant pas la molécule CD4 : astrocytes, cellules hématopoïétiques, myocytes, hépatocytes [8].

5-b-Évolution naturelle de l'infection à VIH

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

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

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



5-c- Cycle de réplication du VIH [5]

La réplication du virus se déroule en plusieurs étapes :

Etape A : La fixation ou attachement à une cellule

Cette étape repose sur une reconnaissance entre les protéines de la surface virale gp120 et les récepteurs CD4 de la cellule cible. Après l'union avec un récepteur CD4, gp120 change de conformation et est attiré par un co-récepteur devant également être présent à côté de la molécule CD4. Pour les macrophages ce co-récepteur est CCR5 et pour les lymphocytes T CD4+ c'est CXCR4.

Etape B : La fusion, la pénétration et la décapsidation

C'est la seconde étape de l'infection intervenant juste après l'union de gp120 avec le co-récepteur. Cette union libère la protéine gp41 qui se fixe sur la membrane cytoplasmique. Par repli sur elle-même, gp41 attire l'enveloppe virale vers la membrane cytoplasmique et la fusion des membranes a lieu et fait pénétrer la capsid du VIH dans le cytoplasme de la cellule. Une fois à l'intérieur de la cellule, la capsid du VIH se désagrège libérant les deux brins d'ARN identiques et les enzymes qu'elle contenait.

Ainsi, la protéine gp120 est responsable de l'attachement et gp41 de la fusion puis pénétration au sein de la cellule.

Etape C : comporte plusieurs phases

❖ La transcription inverse

Cette étape est spécifique aux rétrovirus. Ces derniers ayant pour génome de l'ARN et non de l'ADN, une opération de transcription, "convertissant" l'ARN virale en ADN virale est nécessaire. Car seul de l'ADN peut être intégré dans le génome de la cellule cible. Cette transcription est réalisée par l'enzyme de transcriptase inverse (TI ou RT en anglais pour *reverse transcriptase*). La TI parcourt l'ARN viral et le transcrit en ADN. Une particularité de la transcriptase inverse est de ne pas être fidèle dans sa transcription car faisant souvent des erreurs. C'est la raison pour laquelle le VIH a une très grande variabilité génétique. Les deux brins d'ARN identiques sont transcrits en ADN par la TI, qui forment par la suite un ADN bicaténaire aussi appelé ADN en double-brin.

❖ L'intégration

L'ADN bicaténaire pénètre dans le noyau cellulaire et s'intègre dans le génome de la cellule cible sous l'effet de l'enzyme intégrase.

Etape D : La formation d'un ARN messager

Les deux brins d'ADN de la cellule « s'écartent » localement sous l'effet de l'ARN polymérase. Des bases azotées libres du noyau viennent prendre la complémentarité de la séquence et se polymérisent en une chaîne monobrin : l'ARNm (messager).

❖ L'épissage

L'ARNm ainsi obtenu est hétérogène. En effet, il est constitué d'une succession d'introns (parties non codantes) et d'exons (parties codantes). Cet ARNm doit subir une maturation pour pouvoir être lu par les ribosomes. Se passe alors une excision des introns, pour ne laisser que les exons.

❖ La traduction de l'ARN

Une fois sorti du noyau par l'un des pores nucléaires, l'ARNm est lu par les ribosomes du RER (réticulum endoplasmique rugueux). L'ARNm vient en fait se glisser entre les deux sous unités du ribosome. Pour chaque codon (groupe de trois nucléotides) de l'ARNm, le ribosome attribuera un acide aminé. Ceux-ci se polymériseront au fur et à mesure de la lecture. Un codon initiateur AUG (Adénine-Uracile-Guanine) fera débiter la synthèse tandis qu'un codon stop (UAA ; UGA ; UAG) en marquera la fin.

Etape E Maturation

Elle a lieu dans l'appareil de Golgi : Les polypeptides ainsi formés ne sont pas encore opérationnels. Ils doivent subir une maturation dans l'appareil de Golgi.

Etape F : L'assemblage

Correspond à l'assemblage des poly protéines virales et de l'encapsulation de l'ARN virale.

Les protéines de structure du virus (matrice, capsid et nucléocapsid) sont produites sous forme de polyprotéines. Lorsqu'elles sortent du Golgi, les différentes protéines sont liées entre elles. Les protéines sont transportées à la membrane où elles rejoignent les glycoprotéines virales membranaires. Des ARN viraux rejoignent protéines virales. Les protéines de structure s'assemblent pour former la capsid et la matrice, englobant cet ensemble.

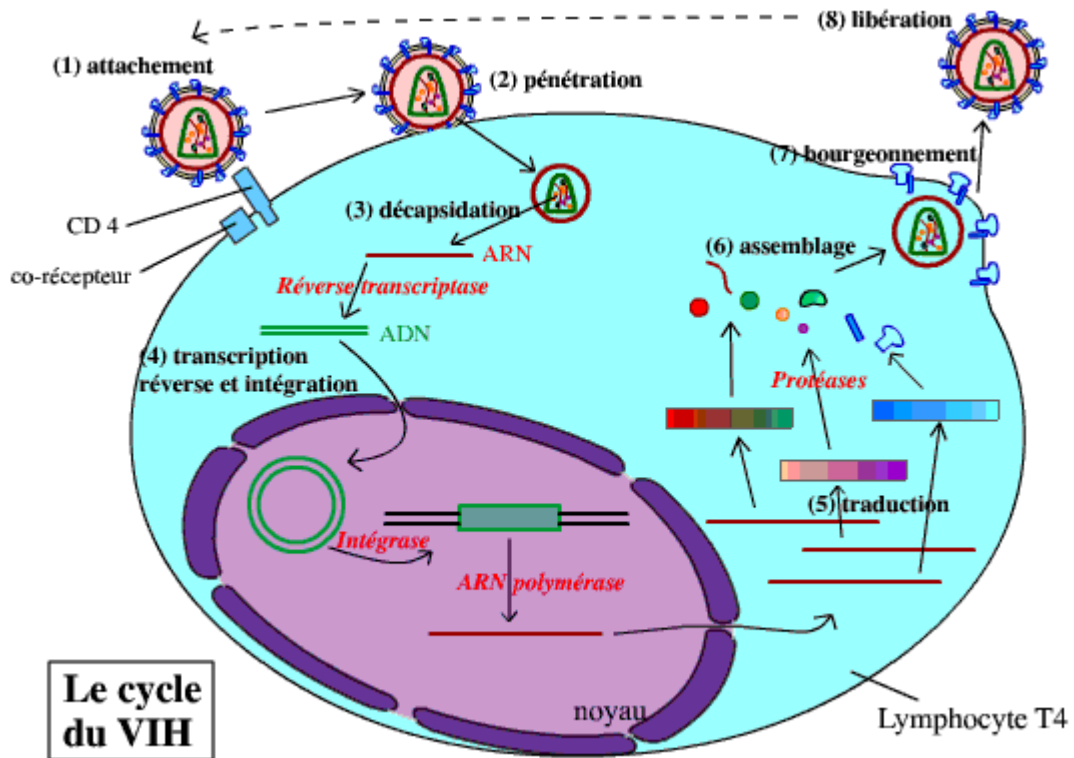
❖ Le bourgeonnement

La capsid sort de la cellule infectée en arrachant une partie de la membrane cellulaire (à laquelle ont été préalablement fixées les protéines virales de surface gp120 et gp41).

❖ La maturation des virus

Une protéase virale doit cliver les liens qui unissent les différentes protéines de structure (matrice, capsid et nucléocapsid) pour que les virions soient infectieux. Suite aux clivages, les virions sont prêts à infecter de nouvelles cellules.

Figure 2 : cycle de réplication du VIH [9]



6-Diagnostic biologique et examens de laboratoire

Le Diagnostic sérologique est un acte médical réalisé,

Test VIH.

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

Dépistage

❖ Les tests de dépistage :

A partir d'une prise de sang, selon la méthode utilisée, les tests de dépistage du VIH permettent de détecter :

soit le virus lui-même ou soit les anticorps que l'organisme fabrique pour se défendre en cas d'infection et cela a partir du quinzième jour après une situation à risque, c'est à dire très tôt.

Il repose sur la réalisation d'au moins un test de dépistage des anticorps spécifiques des virus de l'immunodéficience humaine généralement de type ELISA. Ce dépistage est effectué après un comportement à risque et/ou l'apparition de symptômes définissant un syndrome rétroviral aigu : fièvre, fatigue, pharyngite, myalgies (douleurs musculaires), lymphadénopathies (augmentation de la taille des ganglions lymphatiques), et inflammations de la peau dans 50 à 90% des patients[10]

Les test rapides utilisés : Immuno CombII, Génie II, Détermine et quelques rare fois Oraquick

❖ Annonce ou la signification des résultats

Résultat positif

Un résultat positif signifie que la personne a été infectée. Une prise en charge lui est alors proposée.

Les traitements actuels sont destinés à ralentir ou à empêcher l'évolution vers la maladie sida. Ils améliorent souvent considérablement

la qualité de vie des personnes atteintes. Ces traitements sont plus efficaces s'ils sont proposés le plus tôt possible après le diagnostic de l'infection.

Le traitement de l'infection ne fait pas disparaître le risque de transmission du virus. Dès qu'une personne est atteinte par le VIH, alors même qu'elle ne le sait pas encore, elle peut le transmettre à son (sa) ou ses partenaires, si les rapports sexuels ne sont pas protégés. Faire une démarche de dépistage c'est donc, en cas de résultat positif, pouvoir bénéficier d'un traitement et aussi pouvoir être informé(e) et encouragé(e) de façon à protéger son (sa) ou ses partenaires en adoptant les moyens de prévention nécessaires.

Résultat négatif

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

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

❖ Confirmation

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

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

7-Transmission du VIH :

Le VIH est présent dans de nombreux fluides organiques. On en a retrouvé dans la salive, les larmes et l'urine, mais en des concentrations insuffisantes pour que des cas de transmissions soient enregistrés. La transmission par ces fluides est ainsi considérée comme négligeable. Par contre, des quantités assez importantes de VIH pour une infection ont été détectées dans le sang, le lait maternel, la cyprine, le sperme, ainsi que le liquide précédant l'éjaculation.

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

- les rapports sexuels non protégés, qu'ils soient hétérosexuels ou homosexuels représentent la part la plus importante de contamination de 90%
- le contact avec du matériel contaminé est de 4% et concerne :
 - les toxicomanes par injections
 - les transfusés
 - le personnel de santé
- la transmission mère-enfant durant la grossesse, pendant l'accouchement et lors de l'allaitement. C'est durant l'accouchement que les risques d'infections sont les plus élevés (65%) [5].

8- Epidémiologie du VIH :

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

Au niveau national la prévalence est de 1,3 c'est-à-dire au Mali

Et à Mopti c'est 1,6 selon l'EDS IV.

B-LES ANTIRETROVIRAUX. (ARV)

1-Définition des ARV

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

2-Historique

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

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

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

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

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

3-CLASSIFICATION DES ANTIRETROVIRAUX

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

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

- **Les inhibiteurs de la protéase.**

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

- **Les inhibiteurs d'intégrase**

3-a-INHIBITEURS NUCLEOSIDIQUES DE LA TI

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

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

➤ **Les différentes molécules :**

- Zidovudine
- Didanosine
- Lamivudine
- Stavudine
- Abacavir300mg
- (Zidovudine300mg+Lamivudine 150mg) en une molécule fixe.
- (Zidovudine300mg+Lamivudine 150mg+Abacavir300)
- Ténofovir
- (ténofovir300mg+emtricitabine200mg)
- Zalcitabine

Les changements thérapeutiques chez des patients sous traitements antirétroviraux au CESAC de Mopti de Janvier 2006 à Décembre 2007

- Emtricitabine

Les huit premières molécules sont utilisées au Mali.

Zidovudine

DCI : Zidovudine (AZT)

Classe : Inhibiteur nucléosidique de la reverse transcriptase (analogue de la thymidine).

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

Posologie recommandée

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

Chez l'enfant >3mois

180 mg/m²4 fois par jour.

Chez la femme enceinte (après 14 semaines de grossesse)

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

Administration

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

Pharmacocinétique

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

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

Sa demie vie intracellulaire est de 3heures.

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

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

Contre indications

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

-Hypersensibilité.

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 dapsons, la flucytosine.

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

Didanosine

DCI : Didanosine (DDI)

Classe : Inhibiteur de la transcriptase inverse (analogue de l'adénosine)

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

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

Poudre pour suspension buvable à 2 et 4g =>flacon /200 ou 400mg

Posologie recommandée

Toutes les formes doivent être prises à jeun :

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

Selon le poids et la clairance de la créatinine :

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

Administration

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

Pharmacocinétique

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

La demi-vie plasmatique est courte (½ heure), mais la demi-vie intracellulaire du métabolite actif est prolongée (8 à 40 heures).

De ce fait le didanosine peut être prescrit en une prise quotidienne.

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

Principaux effets indésirables

-Pancréatite (clinique ou seulement biologique).

-Neuropathie périphérique.

-Altération de la fonction hépatique.

-Acidose lactique avec hépatomégalie, stéatose.

Précaution d'emploi

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

Interactions médicamenteuses

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

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

Contre indications

- hypersensibilité
- pancréatite

Recommandation

Croqués ou dissous si forme comprimés (dans plus de 30ml d'eau ou de jus de pomme) et à jeun, une heure avant un repas ou plus de deux heures après un repas,

Ne pas mélanger à d'autres jus de fruits, ni à l'eau gazeuse, ni à tout autre acide,

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

Stavudine

DCI : Stavudine (d4T)

Classe : Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse (analogue de la thymidine).

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

- Poudre pour suspension buvable à 1mg/ml.

Posologie

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

	< 60 Kg	≥ 60 Kg
> 50 ml/min	30mg/12h	40mg/12h
26-49	30mg/24h	40mg/24h
< 25 ml/min	15mg/24h	20mg/24H
Hémodialyse	15mg/24h	20mg

Administration

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

Pharmacocinétique

La biodisponibilité est bonne (> 80%). La demi-vie plasmatique est de 1 heure 30 et la demi-vie intracellulaire nettement plus longue 3-4 heures.

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

Principaux effets indésirables

- Neuropathie périphérique dose dépendante.
- Elévation 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, qui interagit avec la Stavudine, elle peut être prise avec la plupart des médicaments utilisés par les patients infectés par le VIH.

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

La Stavudine ne doit pas être utilisée en association avec la doxorubicine car elle inhibe l'activation de la d4T.

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

Contre indications

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

Lamivudine

DCI : Lamivudine (3TC)

Classe : Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse (analogue de la cytidine).

Présentation : comprimés pelliculés à 150mg, 300mg.

Solution buvable à 10mg/ml.

Posologie recommandée :

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

> 50 ml/min => 300 mg /j

26 à 49 ml/min => 150 mg/j

≤ 25 ml/min} => une fois 150mg

Hémodialyse} puis 25 à 50 mg/24h

Administration

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

Pharmacocinétique

La biodisponibilité de 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.
- Cas d'hépatite grave.
- Réactivation d'une hépatite B chronique à l'arrêt de la lamivudine => éviter les interruptions.

- Cytopathie mitochondriale chez le nouveau-né dont la mère a reçu l'association AZT+ 3TC.
- Cas de pancréatite.
- Cas de neuropathie périphérique.

Précaution d'emploi

Insuffisance hépatique, insuffisance rénale, antécédente de neuropathie périphérique.

Interactions médicamenteuses

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

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

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

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

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

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

Contre indications

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

Abacavir

DCI : Abacavir (ABC)

Classe : Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse (adénine, précurseur d'un analogue de la guanine)

Présentation : - comprimé à 300mg

- solution buvable à 20 mg / ml

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

En cas d'insuffisance hépatique :

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

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

Principaux effets secondaires

-Réactions d'hypersensibilité :

Chez environ 3,6% des patients généralement avant S6 (médiane=11 jours).

-Troubles digestifs, fatigue, céphalées.

-Acidose lactique, avec hépatomégalie, stéatose.

Contre-indications

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

Emtricitabine

DCI : Emtricitabine (FTC)

Classe : inhibiteurs nucléosidique de la TI (analogue de la cytidine)

Présentation : -gélule dosé à 200mg

- solution buvable dosée à 10 mg

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

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

-Emtriva ne doit pas être utilisée en monothérapie

Principaux effets secondaires

-Troubles métabolique et de la nutrition, neutropénie, anémie, hyperglycémie, hypertriglycéridémie sont fréquents.

-troubles du système nerveux (céphalées très fréquent mais vertiges, asthénie, insomnie peu fréquent)

-Troubles gastro-intestinaux (diarrhée, nausées très fréquentes mais vomissements, douleur abdominales fréquent)

-Troubles hépatobiliaires et cutanés [25].

Pharmacocinétique

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

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

Sa demie vie intracellulaire est de 39heures.

Inhibiteur nucléotidique

Ténofovir

DCI : Ténofovir

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

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

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

≥ 50 ml /min => 1 cp x 1 fois/24h

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

10-29 ml/min => 1cp x 1 fois/72 à 96h

Sous dialyse => 1cp après 12h de dialyse

Principaux effets secondaires

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

Contre-indications

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

Association fixe

COMBIVIR

DCI : ZIDOVUDINE 300mg+ LAMIVUDINE 150mg

Classe : association de deux analogues nucléosidiques (thymidine, cytidine)

Présentation : Comprimé pelliculé à :

300 mg de Zidovudine + 150mg de lamivudine.

Posologie (adulte) :- Un comprimé x 2fois par jour.

- au cours ou en dehors des repas.

Pharmacocinétique

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

TRIZIVIR

DCI : Zidovudine300mg+Lamivudine 150mg+Abacavir300

Classe : association de trois analogues nucléosidiques (thymidine, cytidine et guanine).

Présentation : Comprimé pelliculé à :

300 mg de Zidovudine + 150mg de lamivudine+300mg Abacavir

Posologie (adulte) : - Un comprimé x 2 fois par jour.

- au cours ou en dehors des repas par voie orale

Pharmacocinétique

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

II-3-b. INHIBITEURS NON-NUCLEOSIDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE

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

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

➤ **Les différentes molécules**

- Efavirenz
- Névirapine
- Delavirdine

Les deux premières sont utilisées au Mali.

Efavirenz

DCI : Efavirenz (EFZ)

Classe: inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (VIH1).

Présentation : - Gélules à 50, 100 et 200mg.

- Solution buvable à 30mg/ml, flacon de 180ml (biodisponibilité moindre que celle des gélules).
- Comprimés enrobés à 600mg.

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

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

Précaution d'emploi

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

Pharmacocinétique

L'Efavirenz a une forte liaison aux protéines plasmatiques humaines (de 99,5 à 99,75% environ) et surtout à l'albumine.

Il induit les enzymes 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.

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, disparaissent souvent en 2 à 4 semaines.
- sensations vertigineuses, insomnie, somnolence, troubles de la concentration, perturbation des rêves (22,8%).
- réaction psychotique (1-2‰), surtout si antécédent psychiatrique ou de toxicomanie
- dépression aiguë sévère
- éruptions cutanées : dans les 2 premières semaines.
- cytolysse hépatique

Interactions médicamenteuses

L'Efavirenz a un effet inducteur sur le CYP 3 A4. D'autres composés qui sont des substrats pour le CYP 3 A4 sont susceptibles de voir leurs concentrations plasmatiques diminuer lorsqu'ils sont administrés en association avec l'Efavirenz.

Contre indications

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

Névirapine

DCI : Névirapine

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

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

Posologie (adulte) :

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

Administration

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

Pharmacocinétique

La Névirapine a une bonne pénétration dans le système nerveux.

L'absorption digestive est bonne (80%)

Principaux effets Indésirables :

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

Précaution d'emploi

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

Interactions médicamenteuses

La Névirapine a un effet inducteur sur CYP3A d'où une diminution de l'efficacité des molécules métabolisées par cette voie (Indinavir,

oestroprogestatif, 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.

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

Contre indications

- Hypersensibilité connue au produit.

3-c INHIBITEURS DE LA PROTEASE

Les inhibiteurs de la protéase (IP ou PI pour protéase inhibitor) bloquent la phase tardive de la maturation virale. La protéase du VIH clive les polypeptides précurseurs, produits des gènes *gag* et *pol* codant pour les protéines de structure et les enzymes du virion. Les virions produits sous IP sont immatures et donc incapables d'infecter de nouvelles cellules et sont éliminés de la circulation par un mécanisme encore mal connu [14]. Les inhibiteurs de protéase sont in vitro tous actifs sur le VIH1 et le VIH2 à des concentrations nanomolaires. Contrairement aux inhibiteurs de la reverse transcriptase, les IP sont directement actifs sans nécessité de passer par des étapes de phosphorylation intracellulaire [13].

➤ **Les différentes molécules**

- Indinavir
- Nelfinavir
- Ritonavir
- Lopinavir
- Association Lopinavir+Ritonavir
- Saquinavir
- Amprénavir
- Atazanavir
- Fosamprenavir.

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

Indinavir

DCI : Indinavir

Classe : inhibiteur de la protéase virale : IP

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

Posologie :

1) En association avec le ritonavir : l'aire sous la courbe de l'Indinavir est multipliée par 5, ce qui permet 2prises /jour, sans contraintes alimentaires :

Ritonavir 100 mg + Indinavir 400 mg x 2/j

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

Et doser la concentration plasmatique résiduelle d'Indinavir.

2) Comme seul IP : (rapport bénéfice/inconvénients moins bon qu'en association au ritonavir) :

800 mg x 3/j (= toutes les 8heures)

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

Principaux effets secondaires :

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

Précaution d'emploi

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

Interactions médicamenteuses

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

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

Contre indications

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

Nelfinavir

DCI : Nelfinavir

Classe : inhibiteur de protéase virale du VIH

Présentation : comprimés à 250 mg en boîte de 270.

Poudre pour suspension buvable à 50mg /g,
flacon/ 144g accompagnée deux cuillères mesures
en plastique
de 1g (blanche) et 5g (bleue).

Posologie

Chez l'adulte et les enfants âgés de plus de 13 ans ; la posologie recommandée de Nelfinavir 50mg /g poudre orale est de 5 cuillères mesures bleues de 5g deux fois/jour ou de 3 cuillères mesures bleues de 5g, trois fois/jour

Chez l'enfant de 3 à 13 ans la posologie est de 25 à 30 mg/kg trois fois/jour.

Administration

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

Recommandation

La poudre orale peut être prise avec de l'eau, du lait. Elle ne doit pas être mélangée avec des aliments acides.

Il ne faut pas ajouter de l'eau dans les flacons de Nelfinavir poudre orale.

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 indicateurs enzymatiques (Névirapine, Phénobarbital, Phénytoïne, Carbamazépine) peuvent réduire fortement les concentrations plasmatiques de Nelfinavir.

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

Contre indications

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

Ritonavir

DCI : Ritonavir (RTV)

Classe : Inhibiteur de la protéase virale : IP

Présentation : capsule molle à 100 mg (AMM 1999)

Solution buvable à 600mg /7,5 ml

(= 400mg /cuillère à café),

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

Posologie :

1) En association avec d'autres IP :

En inhibant le CYP3A4 et la P-gp, le ritonavir (en général 100-200mg x 2 /j) peut accroître leur absorption et /ou retarder leur élimination.

Il faut alors mesurer la concentration plasmatique de

L'IP associé. Voir chaque interaction.

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

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

NB : inducteur de son propre métabolisme, sa concentration

plasmatique se stabilise en 15j => Augmenter la dose

progressivement sur 5jours (voire sur 15jours) :

J1: 300mg x 2 /j;

J2 et J3: 400 mg x 2 /j;

J4: 500mg x 2/j;

J5 et suivants : 600mg x 2 /j.

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, 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
(Disulfiram, métronidazole, etc.)

Association en une seule molécule :

Kaletra

DCI : Lopinavir+Ritonavir

Classe : Inhibiteur de la protéase virale : IP

Présentation : capsule molle contenant :

133,3 mg Lopinavir+ 33,3mg de Ritonavir

Peuvent être conservées 6 semaines à une température ambiante inférieure à 25°C ;

Solution buvable contenant 42% d'alcool et : 80mg/ml de Lopinavir+20mg/ml de à 600mg /7,5 m.

Comprime contenant : 200mg Lopinavir+50mg de Ritonavir.

3-d INHIBITEURS DE FUSION ET D'ENTRE

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

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

Enfuvirtide

DCI : Enfuvirtide (T20)

Classe : inhibiteur de fusion

Présentation : *Poudre lyophilisée (blanche à blanchâtre) et solvant pour solution injectable à 90 mg/ml* : Boîte de 60 flacons de poudre + 60 flacons de solvant + 60 seringues de 3 ml et 60 seringues de 1 ml + 180 tampons alcoolisés.

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

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

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

Fuzeon doit être administré uniquement par injection sous-cutanée

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

Métabolisme : peptide synthétique de 36 acides aminés nécessitant une administration parentérale.

Biodisponibilité est de 70 à 100%.

En deux prises par jour sous-cutanée, se produit une accumulation d'environ 30%.

Pas d'interaction avec le cytochrome P450.

Liaison aux protéines plasmatiques (albumine et alpha1glucoprotéine acide) : 97 à 99%, non modifiée par Saquinavir, Nelfinavir, Efavir, Nevirapine.

Liaison à des cellules circulantes : 49 à 90%

Effets secondaires : réaction (papule érythémateuse) au site d'injection (de 55% à 100% selon les études).

Changer de site à chaque injection ; un massage doux du site après injection est souvent pratiqué ; aucune pommade n'est validée à ce jour pour réduire les réactions.

Une fréquence accrue d'infection bactérienne en particulier de pneumonie a été observée.

C- Traitement anti-rétroviral

1- Intérêt :

Les ARV sont des molécules chimiques susceptibles d'entraver et de ralentir la réplication du VIH SIDA dans l'organisme. Le traitement anti-rétroviral 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 ainsi que de permettre d'augmenter de taux de CD4 du patient traité [3].

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

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

2- Conditions d'instauration du traitement :

Avant d'initier le traitement anti-rétroviral, il convient de faire un bilan pré thérapeutique 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 des lymphocytes CD4 (exprimé en nombre de lymphocytes CD4 /mm³), 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, créatinémie, l'urémie et l'uricémie, paramètres pouvant être modifiés par le traitement antirétroviral.

Enfin, il offre l'occasion d'établir entre le patient, éventuellement son entourage et son médecin traitant une relation de confiance facilitant la survie ultérieure, la compréhension et l'adhésion au traitement [15].

Quand débiter le traitement ?

- La mise en route d'un traitement anti-rétroviral est recommandée chez tous les patients symptomatiques ou au stade SIDA [16].

Dans le cadre des programmes de traitement anti-rétroviral en situation de ressources limitées l'OMS recommande de débiter le traitement chez

l'adulte, si la contamination par le VIH a été confirmée et si elle entre dans l'un des cas suivants :

-stade clinique avancé

- ❖ maladie à VIH de stade IV (stade OMS –sida clinique) quel que soit le nombre de CD4
- ❖ maladie à VIH de stade III (stade OMS) avec un taux de CD4<350 cellules /UI pour la prise en charge de décision.
- ❖ maladie à VIH de stade I ou II (stade OMS) avec un taux de CD4<200 cellules /UI

Ces recommandations reposent sur la justification suivante : le traitement des patients ayant une maladie à VIH de stade IV (SIDA clinique) ne doit pas intervenir uniquement en fonction de la numération des CD4, mais lorsque ce test de numération est disponible, il peut être utile pour classer les patients de stade III conformément à leurs besoins de traitement immédiat. Par exemple, la tuberculose pulmonaire peut se déclarer quel que soit le nombre de cellules CD4 ; si le nombre de CD4 se maintient à un bon niveau (par ex : supérieur à 350/mm³), il est raisonnable de reporter le traitement et de continuer à surveiller le patient. Pour les malades de stade III, on a choisi un seuil de 350/mm³, au-dessous duquel le déficit immunitaire est clairement présent, de sorte que les patients soient choisis pour recevoir le traitement lorsque leur état clinique présage une progression rapide de la maladie.

Un niveau de 350 cellules/UI est également conforme aux recommandations énoncées dans les autres documents généraux. Pour les patients atteints d'une maladie à VIH de stade I ou II, la présence d'un nombre de cellules CD4 inférieur à 200/mm³ constitue une indication décisive pour le traitement. [17].

Une tuberculose pulmonaire survenant à un taux de lymphocytes CD4 > 350cellules/UI doit inciter à différer le début du traitement antirétroviral après la fin du traitement antituberculeux [18].

3- Stratégies d'utilisation des ARV :

3-1. Les différents schémas thérapeutiques :

Un certain nombre d'éléments devraient être pris en compte dans le choix des schémas thérapeutiques anti-rétroviraux, tant au niveau des programmes que de chacun des patients : activité du traitement, profil des effets secondaires, maintien des possibilités futures de traitement, observance présumée d'un schéma thérapeutique donné par la population de patients, état de santé (co-infection, anomalies métaboliques par exemple), grossesse ou risque de grossesse, traitements concomitants (en raison des risques d'interaction), risque d'infections primaires par des souches virales résistantes, coût et enfin accessibilité [19].

3-2 Associations recommandées [20, 21,22]

Bien que l'objet essentiel soit d'avoir une charge virale indétectable, les autres éléments pris en compte dans le choix du traitement sont la toxicité à long terme, les contraintes liées aux prises des médicaments ; leurs conséquences sur la vie quotidienne des patients et le risque de résistance croisée au sein d'une classe limitant les options thérapeutiques ultérieures. Le traitement initialement recommandé est une trithérapie associant 2 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse avec soit un antiprotéase soit un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse.

Schémas thérapeutiques

Schémas de première ligne pour le VIH 1

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

Le régime préférentiel en première intention et devant couvrir les besoins en traitement de 80% des malades est le suivant :

Stavudine (D4T) + Lamivudine (3TC) + Névirapine (NVP)

Les régimes alternatifs suivants sont possibles

- Zidovudine (AZT) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV)
- Zidovudine (AZT) + Lamivudine (3TC) + Névirapine (NVP)
- Stavudine (D4T) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV)

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

- En cas de toxicité hépatique ou dermatologique imputable à la Névirapine, cette molécule est remplacée par l'Efavirenz.
- En cas de neuropathie imputable à la Stavudine, cette molécule est remplacée par de la zidovudine.
- En cas de troubles neurologiques imputables à l'Efavirenz cette molécule est remplacée par la Névirapine.
- En cas d'anémie imputable à la zidovudine, cette molécule est remplacée par la Stavudine.

Remarque :

La Névirapine (NVP) doit être administrée à demi dose (200 mg/jour) pendant les 14 premiers jours de traitement puis en pleine dose (200 mg x 2/jour) par la suite.

Si un traitement contenant un INNTI doit être arrêté, les deux INTI doivent être poursuivis pendant 15 jours.

Il faut éviter de prescrire dans une même association :

- La Stavudine (d4T) et la zidovudine (AZT) en raison de leur effet antagoniste
- La Stavudine (d4T) et la didanosine (DDI) en raison de leur toxicité neurologique et pancréatique.

L'utilisation de 3 INTI comme AZT/3TC/ABC est possible, mais n'est pas recommandée en première ligne, sauf :

- en cas d'intolérance aux schémas de première ligne,
- chez les patients VIH2
- chez les patients co-infectés VIH/Tuberculose nécessitant un traitement par rifampicine.

Cas particuliers

Traitement antituberculeux et antirétroviraux

Il existe des interactions médicamenteuses entre les INNTI ou les IP et la rifampicine. La Névirapine (NVP) n'est pas recommandée en raison de son hépatotoxique additive à celle des antituberculeux.

Si le traitement antirétroviral doit être débuté en même temps que la rifampicine, on privilégiera donc l'Efavirenz (EFV à 800 mg pour les patients de plus de 60 kg).

Stavudine (d4T) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV)
--

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

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">▪ taux de CD4 < 200cellules/Ul : débiter le traitement anti- tuberculeux ; dès que ce traitement est bien toléré (au bout de 10 à 15 jours), commencer les ARV▪ taux de CD4 compris entre 200 et 350cellules/Ul : terminer la phase intensive du traitement antituberculeux avant de débiter le traitement par les ARV,▪ taux de CD4 > 350cellules/Ul : traiter la tuberculose ; commencer les ARV à la fin du traitement antituberculeux. |
|--|

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

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

**Prise en charge des patients infectés par le VIH 2 ou co-infection VIH 1
- VIH 2 (ou patients infectés par le VIH1 du groupe O)**

Le choix thérapeutique doit exclure les inhibiteurs non nucléosidiques de la reverse transcriptase (Efavirenz, Névirapine) qui ne sont pas efficaces sur le virus VIH 2.

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

Le traitement de première ligne préférentiel est le suivant:

Stavudine (d4T) + Lamivudine (3TC) + Indinavir/Ritonavir (IDV/r)

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

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

Cas des patients non naïfs

Certains patients ont déjà reçu des ARV dans le passé (patient non naïf si > 1 mois de traitement ARV au cours des 2 années précédentes).

Un bilan approfondi (histoire thérapeutique, clinique, CD4 et si possible charge virale) sera effectué afin de leur proposer le meilleur traitement en fonction des molécules disponibles.

S'il n'y a pas de suspicion de résistance aux ARV, le traitement de 1ère ligne sera utilisé.

Traitement de 2ème ligne

Il est indiqué chez un patient observant et en échec thérapeutique documenté

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

Protocoles

En cas d'échec thérapeutique confirmé de la 1ère ligne, le schéma préférentiel de deuxième ligne suivant est recommandé:

Abacavir (ABC) + Didanosine GR (DDI) + Indinavir/Ritonavir (IDV/r)
--

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

- Abacavir (ABC) + Ténofovir (TDF) + Indinavir/Ritonavir (IDV/r)
- Abacavir (ABC) + Ténofovir (TDF) + Lopinavir/Ritonavir (LPV/r)

L'association DDI + Ténofovir n'est pas recommandée en raison d'une toxicité cumulée (pancréatique, lymphopénie CD4).

Le traitement de deuxième ligne recommandé en cas d'échec thérapeutique chez un patient infecté par le VIH2 est le suivant:

Abacavir + Didanosine GR ou Ténofovir + Lopinavir/Ritonavir[6].

3-3 Associations non recommandées

Du fait de leur toxicité neurologique, hépatique ou leur effet antagoniste 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 Didanosine (DDI) plus Lamivudine (3TC) plus Névirapine : toxicité hépatique.
- la Stavudine (D4T) associée à la Zidovudine (AZT) : phénomène de compétition sur le même site.
- La Lamivudine (3TC) associée à la Zalcitabine : effet antagoniste.
- L'Éfavirenz+Rifampicine : diminution de la concentration de l'Éfavirenz.
- La Lamivudine (3TC) associée à l'Émtricitabine (FTC) : donne une phosphorylation
- DDI et ABC est à éviter du aux problèmes cardiovasculaire

4. Résistance du VIH aux antirétroviraux :

1. Historique

La résistance à un antirétroviral a été rapportée pour la première fois il y a 12 ans chez des patients sous monothérapie par AZT. Depuis, les

thérapeutiques antirétrovirales se sont enrichies mais la résistance est une des principales causes de leurs échecs. En prévenir l'apparition est un des buts principaux des recommandations thérapeutiques régulièrement actualisées. De plus, sont entrés dans la pratique clinique les tests génotypiques de résistance aux antirétroviraux, dont on a démontré l'utilité pour optimiser le choix du traitement de seconde ligne en cas d'échec [23].

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 [23].

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 [24].

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

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

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

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

Les anti-protéases et les inhibiteurs nucléosidiques sont plus robustes, dans la mesure où plusieurs mutations sont nécessaires pour qu'émerge une résistance aux médicaments de ces deux familles [24].

La meilleure prévention de l'apparition de la résistance aux ARV consiste à diminuer de façon profonde et durable la charge virale [12]. Il est donc

primordial que les stratégies de traitement soient bien structurées et supervisées.

Une surveillance active des résistances doit accompagner tout programme de traitement ARV [25].

5. Modification de la thérapeutique antirétrovirale

Les circonstances dans lesquelles on est amené à modifier un traitement antirétroviral sont les suivantes :

Intolérance au traitement

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 limitée [26].

Il faut distinguer :

- les effets secondaires immédiats ou liés à un 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 la

survenue d'un effet secondaire qui permet de ne pas écarter à tort 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 Névirapine) ou l'Abacavir, dans un souci d'épargne thérapeutique, de gestion d'effets indésirables, de simplification du schéma thérapeutique et d'amélioration de l'observance et de qualité de vie. Cette substitution expose toutefois à un risque d'échappement virologique supérieur chez les patients ayant un historique de monothérapie ou de bithérapie avec analogue(s) nucléosidique(s), en raison de l'accumulation de mutations de résistance, 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 alors 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 nucléoside, ou de l'ensemble des nucléosides par un traitement sans nucléoside [26].

Echec thérapeutique

Elle se définit par :

- ❖ Echec clinique caractérisé par la survenue de manifestations cliniques, témoins de la progression maladie VIH (symptômes liés au VIH, nouvelle infection opportuniste ou rechute d'une infection préexistante, survenue de tumeurs). Habituellement ce stade d'échec

clinique s'accompagne d'un échec biologique avec des lymphocytes CD4 effondrés et une charge virale élevée.

- ❖ Echec immunologique défini par l'absence d'ascension des lymphocytes CD4 malgré un traitement antirétroviral efficace depuis au moins 6 mois. 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.

- ❖ Echec virologique qui 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 antirétroviral, en pratique il est difficile de considérer comme un 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 4 ou 8 semaines d'intervalle est un élément décisif du diagnostic de l'échec **[26]**.

III- METHODOLOGIE

MATERIELS et METHODES

I. Lieu d'étude :

Notre étude a été réalisée au CESAC de Mopti où la prescription et la dispensation des ARV sont effectuées.

Situation géographique

Le Centre d'Ecoute de Soins d'Animation et de Conseils (CESAC) est situé à Mossinkoré à côté du stade Baréma Bocoum plus précisément dans l'ancien local occupé par Nyéta Mussow.

IL comprend :

- un secrétariat qui est également la salle d'accueil ;
- un bureau pour le Médecin coordinateur ;
- un bureau pour le second Médecin ;
- un bureau pour l'assistance sociale et psychologique ;
- un bureau pour le volet enfant ;
- une salle de dispensation servant également de bureau pour le pharmacien ;
- un bureau pour la comptabilité ;
- un bureau pour l'infirmier ;
- 2 sales pour l'hôpital du jour ;
- un laboratoire ;
- un magasin

Le CESAC de Mopti a pour missions

- D'offrir aux personnes et familles affectées ou infectées par le VIH un lieu d'accueil, de rencontre, d'orientation, d'information, de soutien médical et psychosocial.
- De servir de lieu de prélèvement pour le dépistage volontaire et d'observation journalière pour les personnes vivant avec le VIH/SIDA.
- De permettre aux acteurs impliqués dans le domaine du soutien psychosocial de disposer d'un espace de rencontre, d'échange, d'information et de formation.
- D'assurer la prise en charge des personnes vivant avec le VIH/SIDA en milieu ouvert (accompagnement, soins à domicile).

II. Type et durée d'étude :

Notre étude a été rétrospective de Janvier 2006 à Décembre 2007.

III- Echantillonnage

Elle prend en compte les patients atteints par le VIH et sous traitement ARV, suivis au CESAC de Mopti (Mali).

IV Critères d'inclusion

Tous patients sous traitement ARV ayant subi au moins un changement de traitement pendant la période de notre étude de Janvier 2006 à Décembre 2007.

Les patients plus de 18ans.

V Critères de non inclusion

N'étaient pas inclus les malades non vus après une première prescription.

Les patients sous traitement ARV n'ayant pas subi de changement de traitement pendant la période de notre étude de Janvier 2006 à Décembre 2007.

Les patients moins de 18ans.

VI- Méthodes de collecte des données

Les données ont été collectées à partir de la consultation des registres et des dossiers des malades au CESAC de Mopti.

L'interrogatoire des patients a permis :

- de confirmer un changement.
- D'identifier les raisons du changement auprès : du malade et du médecin.
- Et de préciser les molécules concernées

V- Outils de collecte

Les données ont été colligées sur une fiche d'enquête, saisie et analysée sur le logiciel << Epi-info version 6 >>

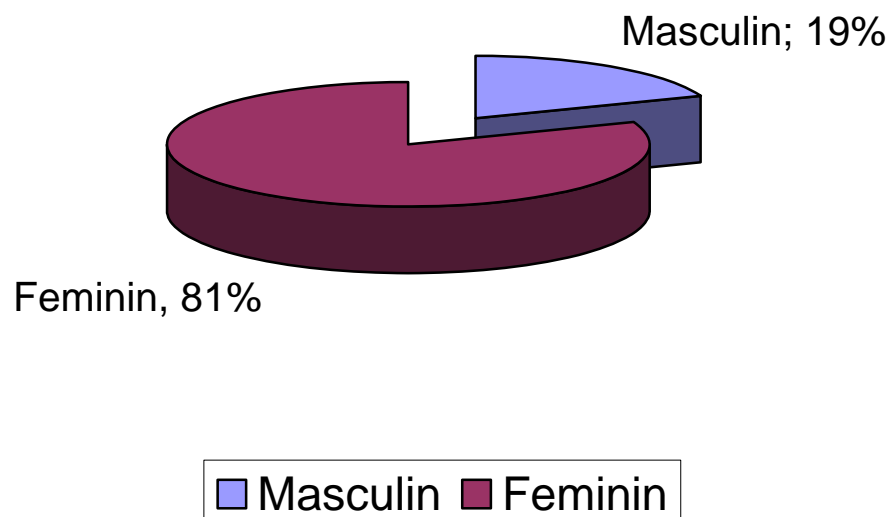
IV Résultats

Au cours de notre étude nous avons récolté les informations concernant 42 patients soit une fréquence de 14,48% sur 290 patients. Pour la présentation des résultats nous avons scindé les informations en caractéristiques socio démographiques, caractéristique virologique, et caractéristiques thérapeutiques

A-Caractéristiques socio démographiques

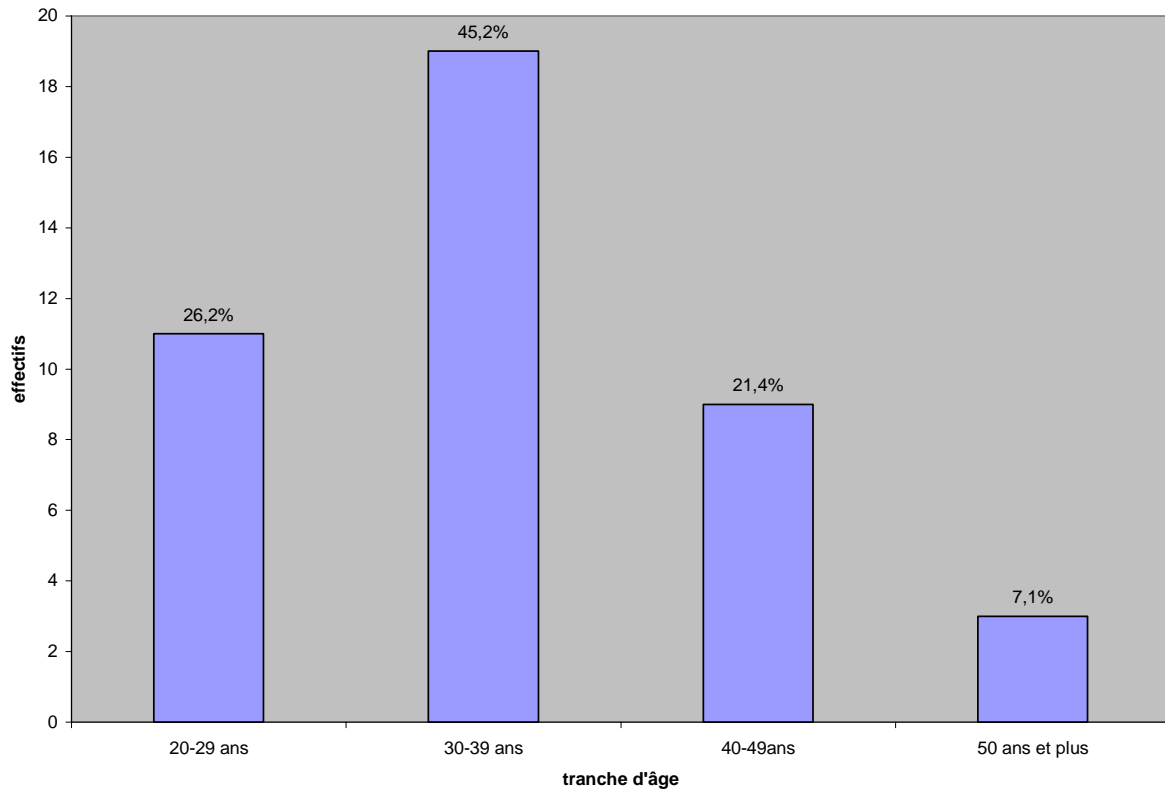
A la fin de notre étude, Nous avons obtenus les résultats suivants:

Figure I : Répartition des patients selon le sexe



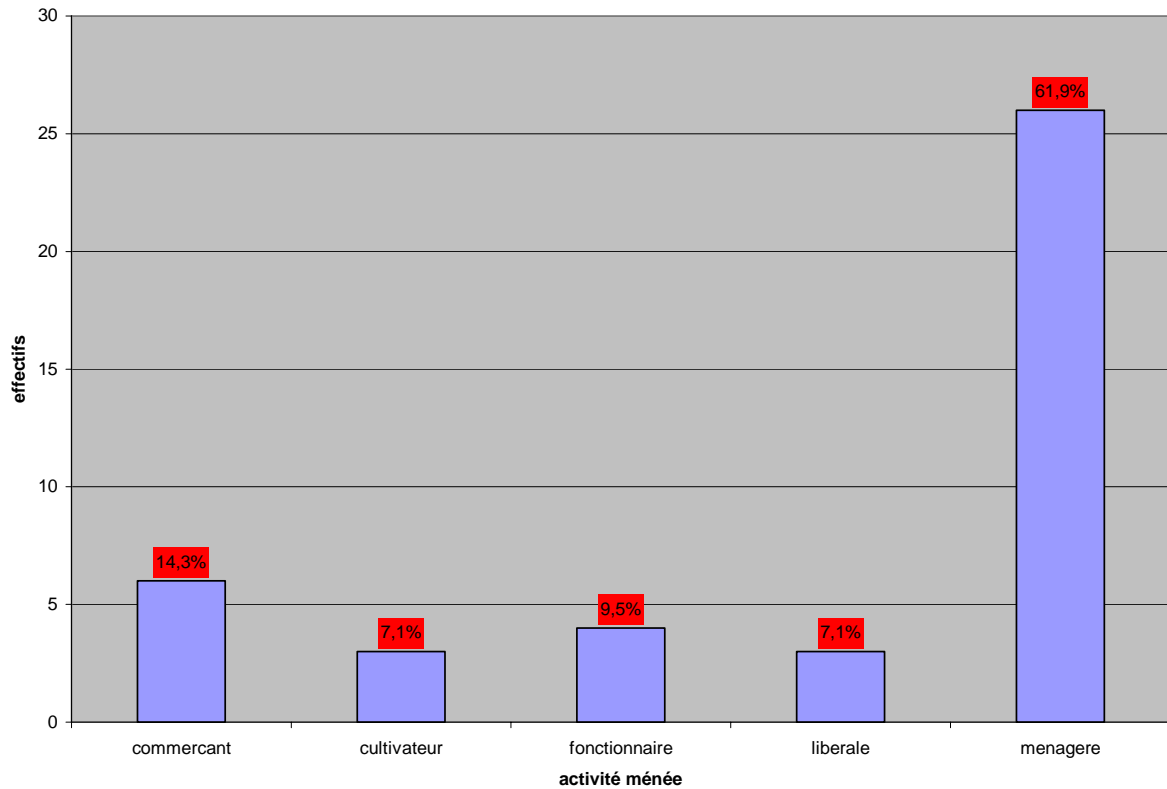
Le sexe féminin prédominait avec un taux de 81%.Le sexe ratio a été de 0,2 en faveur des femmes

Figure II : Répartition des patients selon la tranche d'âge



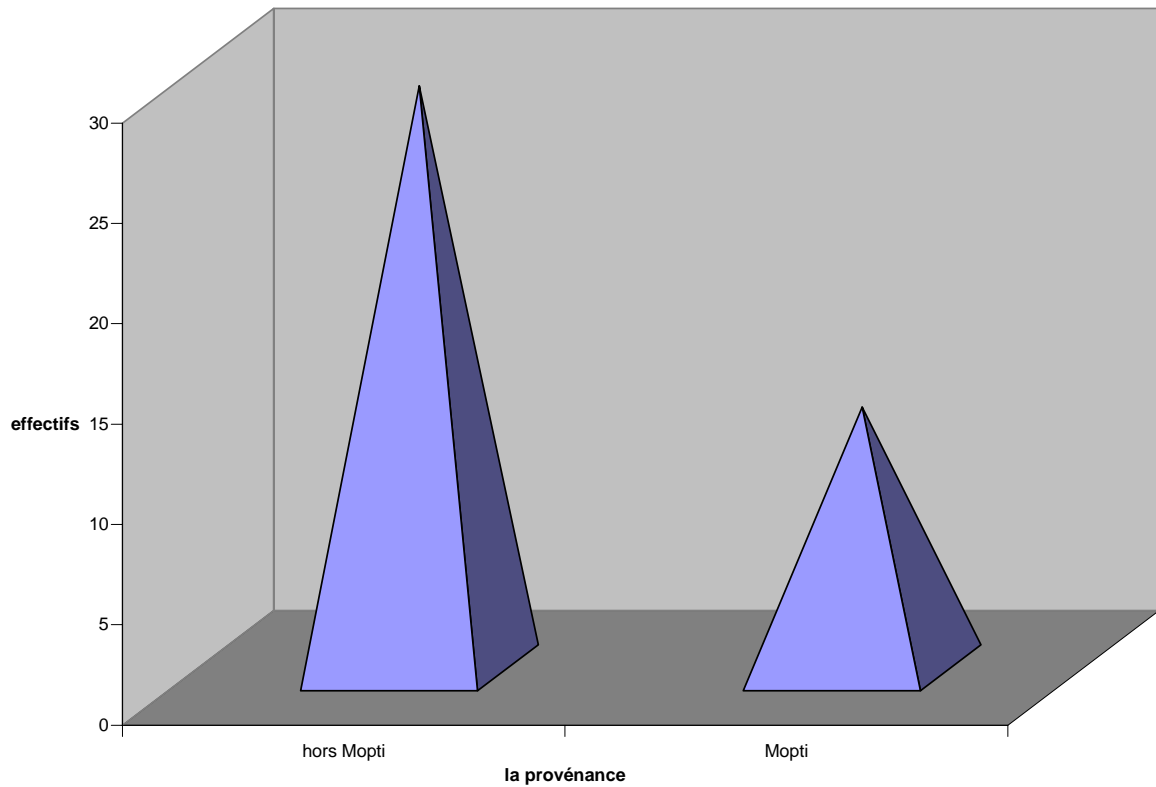
Les patients de la tranche d'âge [30 - 39] ans étaient les plus représentés avec 45,2% .L'âge médian était de $34,83 \pm 8,807$; avec des extrêmes de 20ans pour le plus jeune et 58 ans pour le plus âgé.

Figure III : Répartition des patients selon l'activité menée



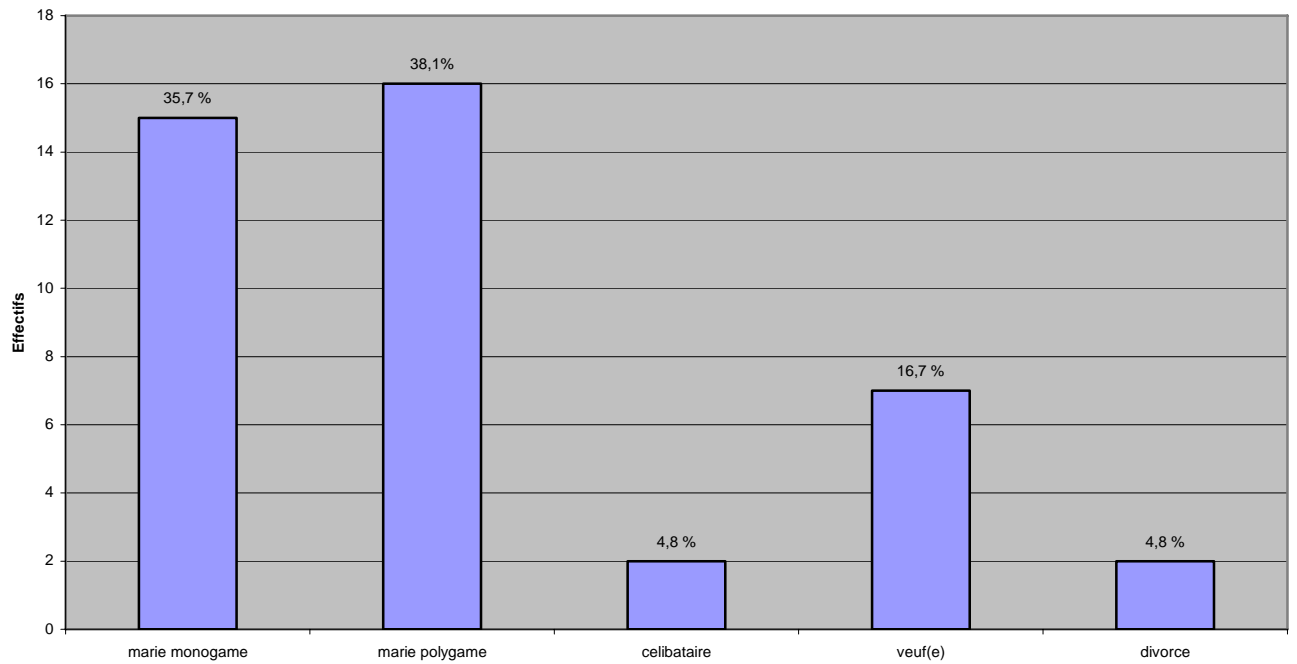
Les ménagères étaient les plus nombreuses avec 61,9%

Figure IV : Répartition des patients selon la provenance



Les patients qui résidaient à Mopti représentaient 31% contre 69% pour ceux résidant hors de Mopti.

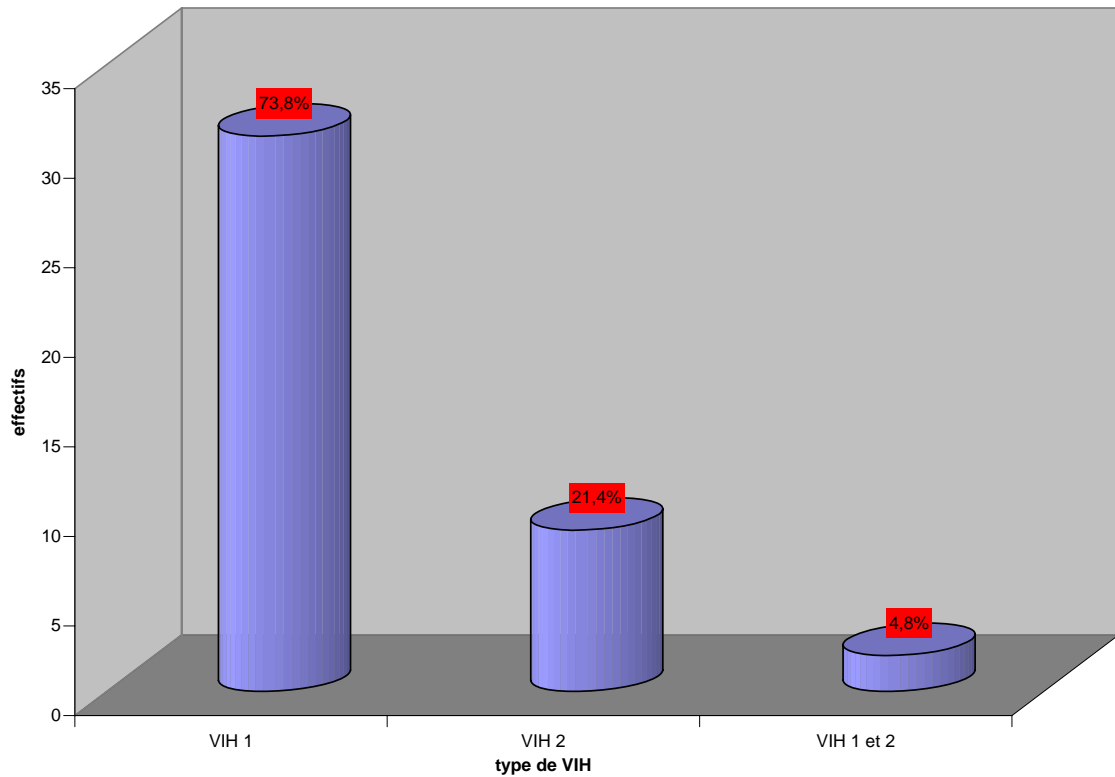
Figure V : Répartition des patients selon la situation matrimoniale



Les mariés polygames et monogames étaient les plus représentés avec respectivement 38,1% et 35,7%

B-caractéristique virologique

Figure VI : Répartition des patients selon le type de VIH



Les patients porteurs du VIH 1 seul étaient les plus nombreux avec 72,8%.

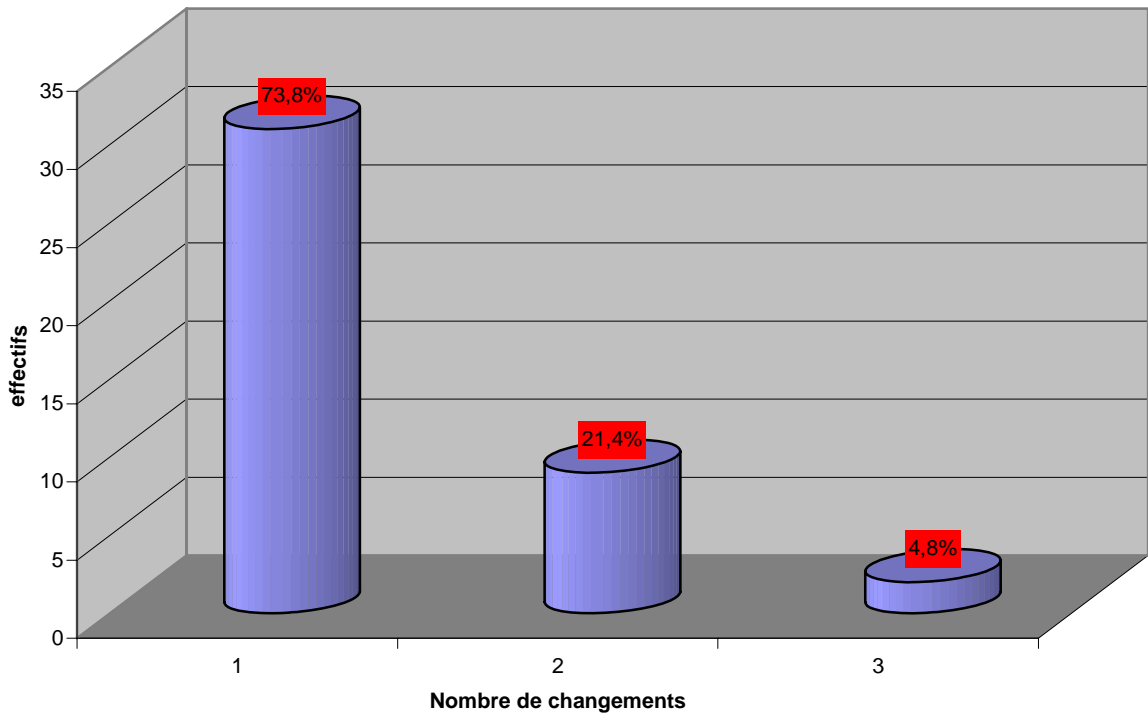
C-Caractéristiques thérapeutiques

Tableau VII : Répartition des patients selon les schémas thérapeutiques

schémas thérapeutiques	Fréquence	Pourcentage
2INTI+1INNTI	40	95,2
2INTI+1IP	2	4,8
Total	42	100

Les patients ayant 2INTI+1INNTI comme schéma de départ étaient majoritaires avec 95,2%.

Figure VIII : Répartition des patients selon le nombre de substitution



Les patients ayant subi un seul changement de traitement étaient les plus représentés avec 73,8% des cas.

Tableau IX: Répartition des patients selon le schéma initial

Schéma initial	Fréquence	Pourcentage
IDV+ 3TC+D4T	2	4,8
EFZ+ 3TC+D4T	5	11,9
EFZ+3TC+AZT	5	11,9
NVP+3TC+D4T	27	64,3
NVP+ 3TC+DDI	1	2,4
NVP+3TC+AZT	2	4,8
Total	42	100

L'association (NVP+3TC+D4T) était le schéma le plus utilisé avec 64,3%

Tableau X : Répartition des molécules incriminées selon les changements de traitement

Molécules	Effectif	Pourcentage
D4t	6	10,9
EFZ	11	20
IDV	1	1,8
NVP	22	40
D4T+EFZ	7	12,7
AZT+NVP	2	3,6
D4T + NVP	6	10,9
Total	55	100

La Névirapine a été la plus changée avec 40%

Tableau XI: Répartition des motifs de substitution selon les changements

Motifs	Effectif	Pourcentage
Bourdonnement des oreilles	1	1,8
Neuropathie périphérique	8	14,6
Vertiges	2	3,6
Dermatose	3	5,5
Vertiges et neuropathie périphérique	2	3,6
Dermatose et neuropathie périphérique	6	10,9
Vertiges et type de VIH2 VIH2 +1	1	1,8
Arrêt volontaire	1	1,8
Grossesse	8	14,6
Syndrome Lyell	1	1,8
Toxidermie	4	7,3
Rifampicine pour traitement antituberculeux	7	12,7
Intolérance NVP	5	9
Arrêt volontaire et neuropathie périphérique	3	5,5
Trouble neuro sensorielle	1	1,8
Trouble du langage	1	1,8
Boss de BUISSON	1	1,8
Total	55	100

La neuropathie périphérique et la grossesse étaient les motifs les plus fréquentes avec chacune un taux 14,4%

Tableau XII : Répartition des molécules en substitution selon le changement de traitement

Molécule	fréquence	Pourcentage
Indinavir	5	9
Efavirenz	18	32,7
Nevirapine	7	12,7
Zidovudine	5	9
Zidovudine+Nevirapine	3	5,5
Indinavir+Abacavir	2	3,6
Indinavir+Videx	2	3,6
Indinavir+ Zidovudine	2	3,6
Efavirenz+ Zidovudine	7	12,7
Total	55	100,00

L'Efavirenz était la molécule la plus utilisée dans les substitutions avec 44,4%

D-Récapitulatif selon le nombre de changement

Tableau XIII : Récapitulatif des changements de traitement à une molécule

Schéma de départ	Molécules en cause	Motifs	Molécules Substituant	Effectif (n=33)
D4T+3TC+NVP	D4t	Neuropathie périphérique	AZT	5
D4T+3TC+EFZ	D4t			
D4T+3TC+IDV	D4t			
3TC+D4T+IDV	IDV	Bosse de Buisson	EFZ	1
D4T+3TC+NVP	NVP	Syndrome Leyll	EFZ	1
AZT+3TC+EFZ	EFZ	Vertiges	NVP	2
D4T+3TC+NVP	NVP	Traitement antituberculeux	EFZ	7
AZT+3TC+NVP	NVP	Bourdonnement des oreilles	NVP	1
AZT+3TC+EFZ	EFZ			
D4T+3TC+EFZ	EFZ	Trouble du langage	IDV	1
D4T+3TC+NVP	NVP	Dermatose	IDV	3
D4T+3TC+NVP	NVP	Arrêt volontaire	EFZ	1
D4T+3TC+EFZ	EFZ			
AZT+3TC+EFZ	EFZ	Grossesse	NVP	6
3TC+D4T+EFZ			IDV	
D4T+3TC+NVP	NVP	Intolérance NVP	EFZ	2
NVP+DDI+3TC	NVP		IDV	
D4T+3TC+NVP		NVP	Toxidermie	EFZ

L'Efavirenz était la molécule la plus utilisée pendant la substitution d'une seule molécule, en remplaçant la Nevirapine avec comme motif le traitement antituberculeux.

Tableau XIV : Récapitulatif des changements de traitement a deux molécules incriminées

Schéma de départ	Molécules en cause	Motifs	Molécules substituant	Effectif (n=24)
3TC+D4t+EFZ	EFZ et D4T	Vertiges et neuropathie périphérique	IDV+ AZT	2
(3TC+AZT)+NVP	NVP+AZT	grossesse	IDV+ABC	2
3TC+D4T+NVP	D4T+NVP	Neuropathie périphérique	AZT+EFZ	6
D4T+3TC+NVP	D4T+NVP	Dermatose, neuropathie périphérique	EFZ+AZT	7
3TC+D4T+EFZ	D4T+EFZ	Trouble neuro sensorielle	AZT+NVP	3
3TC+D4T+NVP	NVP+D4T	Arrêt volontaire et neuropathie périphérique	IDV+DDI	2
3TC+D4T+EFZ	D4T+NVP	Vertiges et type de VIH2 en VIH2 et1	AZT+IDV	2

La Nevirapine + Stavudine étaient les molécules les plus échangées suite à la neuropathie périphérique+ dermatose parmi les patients qui ont fait deux fois le changement de traitement. Les molécules utilisées en substitution étaient surtout l'Éfavirenz et la Zidovudine.

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

Devenir à la fin de l'étude	Fréquence	Pourcentage
Régulier	38	90,5
Décéder	3	7,1
Perdu de vu	1	2,4
Total	42	

Nos patients réguliers étaient de 90,5%

V - COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS

Pendant la période de notre étude de Janvier 2006 à Décembre 2007, 290 patients suivis réguliers au niveau du CESAC Mopti ; parmi lesquels 42 ont subi au moins un changement de traitement .Ceci nous a permis d'établir la fréquence des changements de traitement qui est de 14,48%.

Dogoni (28) au CESAC de Bamako dans son étude avait obtenu une fréquence de 8,6% sur 2251 patients. Thiam (6) au CHU Gabriel Touré avait obtenu aussi 11,33%. Ce taux élevé dans notre étude s'explique par la petite taille de notre échantillon.

Nous avons constaté une prédominance féminine avec un taux de 81%. Dogoni (28) et Thiam (6) ont eu des résultats comparables à la notre avec respectivement 68,4% et 57,6% en faveur des femmes ; Ce taux élevé de femme s'explique du fait qu'elles sont peut être négligeant dans les prises de leur traitement et d'autre part du fait que les femmes prédominent dans la société malienne.

Les patients de la tranche d'âge [30 - 39] ans étaient les plus représentés avec 45,2% et l'âge médian était de 34,83+ ou-8,807 ; avec des extrêmes de 20 à 58ans.

Notre résultat est comparable à celui de Thiam (6) qui avait trouvé pour la même tranche d'âge avec 44,7%.

Les mariés polygames et monogames étaient les plus représentés avec respectivement un taux de 38,1% et 35,7%.

Les non résidents de Mopti sont les plus nombreux avec 69% contre 31% résident à Mopti, parce que les patients qui sont proches ont le temps pour venir nous signaler les effets secondaires qui peuvent être passagers

Les ménagères occupent un taux de 61,9%. Thiam (6) avait trouvé 38,8% comme aussi majoritaire en faveur des ménagères

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

Les patients infectés par le VIH1 étaient les plus représentés 73,8% contre 21,4% par VIH2 et 4,8% par le VIH1+2.

Dogoni (28) avait trouvé pour le VIH1; VIH2 et VIH1+2 respectivement un taux de 92,2% ; 6,2% et 1,6%.

Le schéma thérapeutique associant 2INTI + 1NNTI était le plus utilisé chez 95,2%. Ce constat a été fait dans plusieurs études [6,27, 28]. Ce schéma est recommandé en première ligne dans la politique nationale des antirétroviraux au Mali.

Les patients ayant subi un seul changement de traitement étaient les plus représentés avec 73,8% et 21,4% des patients ont eu 2 molécules changées pendant leur traitement et 4,8% ont fait 3 changements.

Dogoni (28) et Thiam(6) ont eu des résultats comparables à la notre avec respectivement 86% et 94,2% .

L'association Nevirapine + Lamivudine +Stavudine a été la plus représentée avec 64,3 %.

Dogoni (28) avait eu 72% comparable à la notre par contre Thiam (6) avait trouvé que c'est le schéma (Zidovudine, Lamivudine) + Efavirenz qui était la plus représentée avec 36,2 %.

La Névirapine était la plus changée avec 40%.

Thiam(6) avait eu par contre la molécule Efavirenz avec un taux de 35,3%.

La neuropathie périphérique et la grossesse étaient les motifs les plus fréquentes avec chacune un taux de 14,6%.

Dogoni(28) avait eu 40,9% avec comme motif intolérance à la Nevirapine et Thiam(6) avait un taux de 27,1% avec l'anémie comme motif de changement.

L'Efavirenz était la molécule la plus utilisée dans les substitutions avec 32,7%. Car en cas d'intolérance à la Nevirapine, l'Efavirenz était recommandé.

L'Efavirenz était la molécule la plus utilisée avec les patients qui ont fait la substitution d'une seule molécule, en remplaçant la Nevirapine avec comme motif le traitement antituberculeux.

La Nevirapine + Stavudine étaient les molécules les plus échangées suite à la neuropathie périphérique+ dermatose parmi les patients qui ont fait deux fois de changements. Les molécules utilisées sont l'Efavirenz et la Zidovudine

La plupart des motifs de changement étaient dus aux effets secondaires avec 97,3%

Ce résultat est similaire à l'étude rapportée par Diakhaté [29] au Sénégal avec 80,8%. Thiam(6) 80,6% des cas d'effets secondaires.

Bissagnene en Côte d'Ivoire [30] dans son étude a rapporté 37% des cas d'effets secondaires.

Au Kenya Macharia [31] aussi a eu 18% d'effets secondaires chez les patients ayant subi un changement de traitement.

A la fin de notre étude les patients réguliers étaient de 90,5% avec les décédés qui étaient de 7,1% et les perdus de vu 2,4%.

VI- CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

Notre étude a été effectuée au Centre d'Ecoute, de Soins, d'Animation et de Conseil (CESAC) de Mopti. Le but de notre étude était d'évaluer les changements de traitement au cours de la trithérapie antirétrovirale.

Il s'agissait d'une étude rétrospective de Janvier 2006 à Décembre 2007 ayant porté sur les patients sous traitement antirétroviral dans le CESAC de Mopti.

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

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

Ces résultats nous amènent à faire les recommandations suivantes :

Aux MEDECINS PRESCRIPTEURS

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

AUX PHARMACIENS

- La réalisation de bonne dispensation afin que les patients ne faillissent pas devant certains effets secondaires car ce sont des effets généralement passagers.
- L'organisation des séances d'éducation thérapeutique afin d'aider le patient a renforcé l'observance au traitement.

AU GOUVERNEMENT DU MALI

- L'organisation d'un approvisionnement régulier, correct des ARV, des médicaments contre les infections opportunistes et des médicaments contre les effets secondaires.
- L'organisation la participation du personnel médical aux fora internationaux et nationaux pour la formation et un enrichissement dans les bonnes pratiques de la prescription et de la dispensation
- La décentralisation les centres de prises en charge.

VII Bibliographie

1- ONUSIDA/OMS.

Le point sur l'épidémie de SIDA : novembre 2007

2-ONUSIDA/OMS.

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

www.Unaids.org

3-DELFRAISY.JF

Traitement ARV dans la prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH.

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

4 -Copyright association POSITIFS, France, 1997.

Page maintained by Sylvain & Christian.

5-Un article de Wikipédia, l'encyclopédie

http://fr.wikipedia.org/wiki/Virus_de_l'immunodéficience_humaine .

6- THIAM P.

Les changements des schémas thérapeutiques au cours du traitement antirétroviral de l'infection par le VIH

Thèse, Pharm, Bamako, 2006 n°38.

7- COFFIN JM

Structure and classification of retrovirus in levy J A. The retroviridae.

New York: plenum, 1992: 19-50

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

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

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

10-Office fédéral de la santé publique

www.admin.ch/bag/

11-GORE-BI

Suivi de la dispensation des ARV au service de maladies infectieuses et tropicales du CHU-Trechville d'octobre 1998 à décembre 2000.

Thèse, Phar, Abidjan 2001, n°560

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

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

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

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

14-KOHL NE, EMINI EA, SHILEIF NA et Al

Active human immunodeficiency virus protease is required for viral infectivity.

Proc. Natl ACAA SCI 1988; 85: 4686-91.

15-MAIGA ZH.

Suivi à court terme des patients sous traitement ARV : six mois.

Thèse, Pharm, Bamako, 2003, N°44.

16- Revue prescrire

Infection par le VIH, éléments pour la prise charge des patients.1999 ; 19(201) ; 1-882.

17-Améliorer l'accès aux traitements antirétroviraux dans les pays à ressources limitées : recommandation pour une approche de santé

publique ; Page 11, 9

whqlibdoc.who.int/hq/2002/WHO_HIV_2002.01_fre.pdf

18-DELFRAISY J.F.

Prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH. Rapport 1999, ministère de l'emploi et de la solidarité, secrétariat d'état à la santé, Paris, Flammarion. Médecine science, 1999; P-53-62.

19-HIRCH MS. CONWAY B, D'AQUILART et Al

Antiretroviral drug resistance testing in HIV infection of adults: implications for clinical management. JAMA; 1998; 279: 1984-91.

20- Revue Prescrire

Traitement antirétroviral de l'infection par le VIH chez l'adulte.2004; 24 (249): 280-288.

21-YOLY V, RACHINE A.

Les nouveaux antirétroviraux, antibiotiques, 2003; 5:77-82.

22- YOLY V, YERI P.

Stratégies de traitement et de surveillance de l'infection chronique par le VIH chez l'adulte. Rev du praticien, 1999, 49 : 1773-1780.

23-Molla A, KORNEYVA M, GAO Q et Al

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

24- DIABY. D

Evaluation de l'efficacité immunité virologie des traitements ARV en usage dans trios centres de soins accrédités en côte d'ivoire CIRBA, CAT d'Adjamé, Pédiatrie du CHU de Yopougon Thèse, Pharm., Bamako.2001, N°26.

25- REMAIDES, Octobre 2001 ; 25.

26- KATLAMA. CH, PIALOUX. G

Suivi et prise en charge des patients .Paris : Doin, 2004 : 331-337.

27-IDRISSA. B. A

La trithérapie antirétrovirale au cours de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de l'adulte : Novembre 2001 à Juin 2004.

Thèse, Méd, Bamako, 2005 n°221

28- Dogoni O.

Les changements thérapeutiques pour les patients suivis sous antirétroviraux ARV au CESAC de BAMAKO

These, Pharm, Bamako, 2007.

29-DIAKHATE.N, GUEYEFN.M, GOM

Faisabilité, efficacité, observance, toxicité et résistance au traitement antirétroviral en Afrique: leçons de l'initiative sénégalaise. XIV International AIDS Conference, Abstract 10DT3-5. Decembre 2001

30-BISSAGNENE.E, Eholie.S, Tanon.A,

Evaluation du traitement antirétroviral chez les patients VIH-2 positifs à Abidjan. XIV International AIDS Conference, Abstract 10DT3-6. 2001

31 – MACHARIA.D

Reasons for modifying antiretroviral therapy in the private sector in Kenya.

XIV International AIDS Conference, Abstract 10DT 3-4. 2004

32-DORMONT J

Stratégies d'utilisation des ARV dans l'infection par le VIH. Paris:

Flammarion, 1998, 275-286.

33-Politique et protocoles de prise en charge Antirétrovirale du VIH/SIDA au Mali Janvier 2006.

34-Vidal 2005

FICHE D'ENQUETE

N°

Date :

Lieu d'étude :

I- IDENTIFICATION :

I-1- Numéro du patient : /_____/

I-2- Age: /____/

I-3- Sexe: 1=M; 2=F: /____/

I-4- Profession : /_____/

I-5- Résidence : /_____/

I-6- Poids : /____/

I-7- Ethnies: /_____/

I-8 – Situation matrimoniale:

Marié monogame : /____/

Marié polygame : /____/

Célibataire: /____/

Veuf (ve) : /____/

Divorcé(e) : /____/

I-9 - a-Type de VIH:.....

II- SCHEMA THERAPEUTIQUE

II-1- (1=2INTI + 1INNTI , 2=2INTI + 1IP boosté , 3=3IN) /____/

II-2- Molécules utilisées :

Molécule 1: / _____ /

Molécule 2: / _____ /

Molécule 3: / _____ /

III- CHANGEMENT DE TRAITEMENT :

oui –

Nombre :.....

- Délai (s) :.....

III-1-Substitutions :

- Molécules en cause :.....

- Motif :.....

- Molécules substituant :.....

III-2- Remplacement de toutes les molécules ou de schéma

Thérapeutique :

- Molécules en cours :.....

- Motif :.....

- Molécules introduites:.....

FICHE SIGNALÉTIQUE

Nom : Mme Touré Née Diarra

Prénom : Youmma

Titre : Les changements des schémas thérapeutiques chez les patients sous traitement antirétroviral au CESAC de Mopti de Janvier 2006 à Décembre 2007.

Année de soutenance : 2008

Ville de soutenance : Bamako

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la Faculté de Médecine de Pharmacie et D'Odonto stomatologie.

Secteur d'intérêt : Service du CESAC de Mopti

RESUME

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

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

Notre étude a été effectuée au Centre d'Ecoute, de Soins, d'Animation et de Conseil (CESAC) chez les personnes vivant avec le VIH de Mopti. Le but de notre étude était d'évaluer les changements de traitement au cours de la trithérapie antirétrovirale.

Il s'agit d'une étude rétrospective allant de Janvier à Décembre 2006 et prospective de Janvier à Décembre 2007 ayant porté sur les patients sous traitement antirétroviral dans le service du CESAC de Mopti

Au terme de cette étude 42 patients dont 34 femmes et 8 hommes.

Les ménagères (61,9%) étaient les plus représentées.

Le schéma comportant 2 INTI + 1INNTI était le plus utilisé (95,2%).

L'association (Stavidine + Lamivudine+Nevirapine) a été la plus représentée (64,3%).

La plupart des malades ont subi un seul changement (64,3%).

Les changements thérapeutiques chez des patients sous traitements antirétroviraux au CESAC de Mopti de Janvier 2006 à Décembre 2007

Parmi les molécules en cause de substitution, la Nevirapine à été la plus représentée avec 40%. La Neuropathie Périphérique et la grossesse ont été les motifs de substitution les plus significatifs avec chacune un taux de 14,6%.

Nous avons constaté que la majorité des motifs de changement de traitement antirétroviral était les effets secondaires.

A la fin de notre étude les patients réguliers étaient de 90,5% avec les décédés qui étaient de 7,1% et les perdus de vu 2,4%.

Mots clés : Motifs, changement, traitement, antirétroviral, CESAC de Mopti.

Contact : yoummadiarra@yahoo.fr

Serment de Galien.

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

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

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

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

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

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

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

Je le jure