

**MINISTRE DES ENSEIGNEMENTS  
SECONDAIRE, SUPERIEUR ET DE  
LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE**

**REPUBLIQUE DU MALI**  
**Un Peuple- Un But- Une Foi**

-----=0=-----

**UNIVERSITE DE BAMAKO**  
**FACULTE DE MEDECINE DE PHARMACIE ET**



**Année Universitaire : 2007-2008**

**N°-----/**

### **TITRE**

**SUIVI DE LA PRISE EN CHARGE DES FEMMES ENCEINTES  
SEROPOSITIVES AU VIH SOUS TRAITEMENT ARV DANS LE CADRE DE LA  
PTME DANS LE SERVICE GYNECO-OBSTETRIQUE AU CHU GABRIEL  
TOURE DE JANVIER 2006 A JUIN 2007.**

## **THESE**

**Présentée et soutenue publiquement le \_\_\_\_\_ 2008  
Devant la Faculté de Médecine de Pharmacie  
et d'Odonto-Stomatologie de l'Université de Bamako**

**Par Mr Mody Cissé  
Pour Obtenir le Grade de Docteur en PHARMACIE  
(DIPLOME D'ETAT)**

### **Jury:**

**Président :                   Professeur Elimane Mariko**  
**Membre :                     Docteur Youssouf Traoré**  
**Co- directeur :             Docteur Dramane Koné**  
**Directeur de Thèse:        Professeur Ousmane Dombia**

## **DEDICACES ET REMERCIEMENTS**

Je ne saurai dédier ce travail sans rendre grâce au Créateur, Allah, l'Absolu, le Clément et Miséricordieux, pour nous avoir accordé le temps de le mener « à bon port ». Puisse Allah m'éclairer de sa lumière divine, Amen !

Allah

Donnes à mes yeux la lumière pour voir ceux qui ont besoin de soins.

Donnes à mon cœur la compassion et la compréhension.

Donnes à mes mains l'habilité et la tendresse.

Donnes à mes oreilles la patience d'écouter.

Donnes à mes lèvres les mots qui réconfortent.

Donnes à mon esprit le désir de partager.

Donnes moi, Allah le courage d'atteindre mes vœux les plus ardents et fait que j'apporte un peu de joie dans la vie de ceux qui souffrent.

Amen !

- **Au prophète MOHAMED** salut et paix sur lui, à toute sa famille, à tous ses compagnons et à tous ceux qui le suivent jusqu'au jour du jugement.

 **Je dédie ce travail à :**

- **Ma mère Mme Cissé HAPSA DIALL :**

Femme dynamique, joviale, loyale, sociable, croyante et attentionnée. Tes conseils, tes encouragements, tes câlins ne m'ont jamais fait défaut. << Tes seins >> ont toujours nourri tes enfants et ceux d'autrui sans distinction. Tu as été pour beaucoup dans la réalisation de ce travail. Merci encore une fois pour tes bénédictions. Que Dieu te donne longue vie pour cueillir le fruit de ta semence et j'aurai toujours besoin de toi pour guider mes pas et ma pensée.

- **Mon père NOUHOUM CISSE:**

Grâce à toi, j'ai appris le sens du combat dans la vie, la dignité, la tolérance, la probité, le respect de soi et des autres, la rigueur et la persévérance. Ton soutien

moral, affectif et matériel ne m'ont jamais manqué, je te suis reconnaissant pour toute la confiance que tu as accordée à ma modeste personne depuis le début de mon cycle. Sans toi, je ne serai pas là aujourd'hui. Merci Père ; qu'Allah le tout puissant te garde encore longtemps près de nous.

**- Mes frères et sœurs :**

SADOU CISSE ; BOUBACAR CISSE ; ALI CISSE ; IBRAHIM CISSE ; KADIA mon unique soeur :

La fraternité n'a pas de prix le dit on. J'espère qu'elle restera toujours un lien sacré entre nous. Trouvez tous ici l'expression de mon fraternel amour et merci pour votre soutien moral et matériel. Ce travail est le vôtre.

**Mariam Diallo**

Ta tendresse, ton affection et ton assistance ont contribué à la concrétisation de cette thèse. Trouve ici l'expression de tout mon amour. Que le seigneur nous garde unis dans un foyer parfait.

**- Mes mères : OUMOU ; FANTA ; WOUROUMA :**

Vous m'avez toujours traité avec amour, affection. La paix, l'attente, le respect et l'amour qui se trouvent dans la famille est le fruit de votre bon sens. Je vous suis reconnaissant et je pris que Dieu vous accorde longue vie et santé.

**.- Mes grands parents, paix à leurs âmes :**

Feu MODY CISSE mon homonyme ; ALI DIALL; DADDA CISSE KADJI AMADOU. Que le message d'Allah vous apporte la bonne nouvelle. Votre amour sera éternellement gravé dans mon cœur. Que le bon Dieu vous accorde la paix éternelle.

**- Ma grand mère maternelle AISSATA GOURO :** pour les bénédictions de tous les jours malgré le poids de la vieillesse. Que Dieu vous garde encore longtemps parmi nous.

**- Tous mes oncles et toutes mes tantes :**

AMADOU CISSE; HAMADI DIALL ; SEKOU DIALL ; GOUROU DIALL ; DEMBOUROU DIALL ; TIEDORO CISSE pour ne citer que ceux-ci. Merci pour tout ce que vous avez fait pour moi depuis le jeune âge jusqu'à aujourd'hui. Je vous en serai reconnaissant et je pris pour le repos de l'âme de ce qui ne son pas parmi nous aujourd'hui.

**-A mes tantes qui ne sont plus parmi nous : Anna, Koumba** reposez vous en paix, je ne vous oublierai jamais

**- Mes cousins et mes cousines :**

HAMA BRAH et sœurs ; DADDA Almami et frères pour ne citer que ceux-ci pour leurs sympathies et leurs affections.

**- Les famille Diall , Konaté , Kondo , Kanté, CISSE**

Merci pour le soutien moral et pour tous les conseils donnés durant le cursus scolaire et universitaire. Que Dieu vous en récompense; et fait de vous des parents exemplaires durant toute votre vie

 **Je remercie :**

**- 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.

**- Tout le personnel de la pharmacie de l'Hôpital Gabriel Touré** particulièrement **Mr Keita et Mr Camara**

Les mots me manquent pour exprimer ce que je ressens aujourd'hui. Recevez tous mes vifs remerciements et ma profonde gratitude. Que Dieu vous donne longue vie

**- Tous les internes de la pharmacie de l'hôpital Gabriel Touré,** Ly, Doumbia, Sylvestre, Achill, Haidara, Youma, sans oublier Kanta le chef des internes, merci

pour votre étroite collaboration et les conseils obtenus durant mon année de thèse. Vous êtes merveilleux.

**-Les jeunes docteurs de la pharmacie :** Dr Mariam Siby, Dr Abdoul Karim Berthé, Dr Cissé Aicha Camara, Dr Cissé Fatoumata Diarra, Dr Bocary Fongoro, Dr Diallo Cheick et Dr Tall courage et abnégation.

**- Tous mes amis et toutes mes amies :**

ABLO SENOU ; IBRAHIM TIMBO ; MAMOUTOU KONE ; ABLO SIDIBE ; AMADOU B BALLO ; DABA KEITA ;ASSI SANGARE; MASSIRIBA KONE ; et tous les membres de l'ALMOSA pour l'affection et les conseils donnés. J'aurai toujours besoin de vous et votre amitié est devenue une fraternité. Je pris que cette amitié ne se détruise jamais.

**- Tous les internes du service de gynécologie obstétrique de l'hôpital Gabriel Touré et d'ailleurs : LILIANE ; KONE**

Votre collaboration m'a beaucoup servi. L'esprit de groupe, la solidarité et la fraternité doivent être toujours renforcés par chacun comme toujours afin que nous puissions relever vite les défis qui sont les nôtres. Trouvez ici l'expression de ma profonde sympathie.

**- Mon ami et frère : Mory E Mariko**

Ta gentillesse, ton honnêteté, ton sérieux, ta sagesse, ta fidélité envers ma personne font de toi un ami exemplaire. Je n'oublierai jamais tout ce que, nous avons traversé ensemble au sein et en dehors de cette faculté. Que dieu te protège.

**- Mes maîtres du premier cycle, du second cycle et du Lycée particulièrement Zan Kanté** pour les sacrifices consentis tout au long de mes études.

**- Tous mes professeurs de la FMPOS** pour la qualité de l'encadrement.

**- Tout le personnel de la bibliothèque de la FMPOS** pour leur soutien.

**- Tous mes promotionnaires :** cette thèse est la vôtre. Car ayant partagé les mêmes souffrances et les mêmes peines, je ne peux que vous souhaitiez bonne chance dans

la vie professionnelle. Je vous remercie de m'avoir élu comme président de la promotion 2001- 2006.

- **Mes amis Sanoussy, Aziz, Zégra, Kadi, Oumar, Ina, Tap** pour ne citer que ceux-ci, ce travail est le vôtre, trouvez ici l'expression de ma profonde gratitude.

A mon grand frère aîné Dr Seydou Diakité merci pour les tous mots venant de vous. Vous êtes exemplaire, que le bon Dieu exhausse vos vœux.

- **La pharmacie Fodé Boubou**, vous m'avez accueillis à bras ouverts pour mon stage. Mes sincères remerciements à l'égard de tous les personnels notamment à Dr Diakité Mahamadou.

-**Feu Bakary Konaté** : ami avec qui je partageais presque tout, Votre souvenir sera éternellement gravé en moi. Que le bon Dieu vous accorde la paix éternelle.

- **Mes grands frères de la plaque jaune** : Babou, Thiam, Adama, Cheick, ce travail est le votre. Que Dieu nous unissent pou la même cause et nous prête longue vie.

- **Les sages femmes du service de Gynécologie Obstétrique du CHU Gabriel Touré** particulièrement pour les conseils, le soutien et la formation qu'elles m'ont offerts sans récompense. Merci à vous, que Dieu vous donne succès dans votre profession.

- **Docteurs Mariam Sylla, Fatoumata Dicko, Eyoko Sandrine aux internes de la pédiatrie** pour leur disponibilité constante et de l'humour. Que Dieu vous bénisse

- **Bassirou Doumdia** : pour le service rendu, car votre ordinateur a été un outil de grande utilité pour achever ce travail.

-**Aux villageois de Ouro-Modi** : Par ce travail, je remercie tous les villageois de ma terre natale pour leur bénédiction et leur encouragement à chaque fois que je rentrais au village pour les grandes vacances.

- **Tous les malades infectés par le VIH/SIDA** :

Enfin à tous les enfants nés avec le virus du sida, à toutes les femmes enceintes séropositives, à toutes les personnes vivant avec ce virus et tous les grands hommes du monde entier notamment ceux de l' Afrique mon Afrique.

Que j'invite par ce travail à plus de courage et d'abnégation dans l'acquisition de la connaissance, dans la lutte pour la survie de l'humanité et la sauvegarde de la bonne santé.

## **HOMMAGE A NOS MAITRES**

A notre maître et Président de jury **Professeur Elimane Mariko**

- ▶ Professeur en Pharmacologie à la faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-stomatologie.
- ▶ Chargé de mission au service de santé des armées du Mali.
- ▶ Chef de la cellule sectorielle VIH-SIDA- MDAC.

Cher Maître,

Nous sommes très honoré que vous ayez accepté de présider ce jury malgré vos multiples occupations. Au cours de votre enseignement de pharmacologie dont nous avons bénéficié, nous avons beaucoup apprécié votre rigueur et votre sens de la perfection. Ces qualités ont forcé notre admiration, et nous comblent de vous avoir comme juge.

Trouvez dans ce travail qui est le votre, l'expression de notre admiration et de profonde reconnaissance.

A notre maître et juge Docteur **Youssef Traoré.**

- ▶ Maître assistant en Gynécologie Obstétrique à la Faculté de Médecine de Pharmacie et d' Odonto- stomatologie.
- ▶ Spécialiste en Gynécologie Obstétrique au CHU Gabriel Touré
- ▶ Secrétaire général de la SOMAGO.

Cher Maître,

Nous sommes honoré par la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de juger ce travail. Votre gentillesse, vos larges compétences, votre dynamisme et votre rigueur scientifique nous ont marqués et font de vous un des juges que nous avons souhaités pour ce travail.

A notre maître et co- directeur de thèse Docteur **Dramane Koné**

► Docteur à la pharmacie du CHU Gabriel Touré.

► Pharmacien spécialisé dans la dispensation des antirétroviraux au CHU Gabriel **Touré.**

Cher Maître,

Vous avez dirigé ce travail avec une grande compétence scientifique. Trouvez dans ce travail, l'expression de notre admiration, de notre reconnaissance et de notre respect.

A notre maître et Directeur de thèse Professeur **Ousmane Doumbia**

► Professeur en pharmacie chimique à la faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-stomatologie.

► Directeur de la pharmacie et du médicament.

Cher Maître,

Vous avez conduit avec dextérité notre travail en lui imprimant toute la rigueur, preuve de votre sens de la responsabilité et votre amour du travail bien fait. Votre humilité, votre persévérance dans le travail et votre souci constant de former ceux qui vous entourent, sont de grandes qualités humaines que nous nous permettons ici de saluer.

Nous sommes très contents et fiers d'être comptés parmi vos élèves, et vous remercions pour cette confiance que vous nous avez accordée à notre égard. Veuillez trouver Cher Maître l'expression de notre admiration et notre profonde gratitude.

**ABREVIATIONS – SIGLES**

ABC : Abacavir

ADN: Acide Désoxyribonucléique

ALAT: Alanine Aminotransférase

ARN: Acide Ribonucléique

ARV: Antiretroviral

ASAT: Aspartate alanine transférase.

AZT: Azidothymidine (Zidovudine)

CD4: Cellules de Différentiation 4

CDC : Controle Disease Center

Cell: cellules

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

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIS: Carcinome in situ

cm : Centimètre

CMV: Cytomégalo virus

CPN : Consultation prénatale

CSRef : Centre de Santé de Référence

CV: Charge virale

DDI: Didanosine

DU : Dose unique

ECBU: Examen cytobactériologique des urines

EDS : Enquête Démographique et de Santé

EFV : Efavirenz

g: Gramme

HGT : Hôpital Gabriel Touré

HPG : Hôpital du Point G

HPV: Human Papilloma Virus  
HTLV : Human T-cell Leukemia/Lymphoma Virus  
IDV : Indinavir  
IMAARV : Initiative Malienne d' Accès aux Antirétroviraux  
INNTI: Inhibiteur non Nucléosidique de la Transcriptase Inverse  
INTI: Inhibiteur Nucléosidique de la Transcriptase Inverse  
IP: Inhibiteur de la Protéase  
LPV/r : Lopinavir/ritonavir  
mm<sup>3</sup> : Millimètre cube  
NVP: Névirapine  
PCR: Polymérase Chain Réaction  
PTME: Prévention de la Transmission Mère- Enfant  
PV : Prélèvement Vaginal  
PV/VIH : Personnes Vivant avec le VIH  
RPM : Rupture Prématuroe des Membranes  
RSP : Rupture Spontanée des Membranes  
RTV : Ritonavir  
SFA : Souffrance Fœtale Aigue  
SIDA : Syndrome d'Immunodéficience Acquise  
3TC: Lamivudine  
TME: Transmission mère enfant  
VIH : Virus de l'immunodéficience humaine  
µmol/l: Micro mol par litre

## **SOMMAIRE**

<b>I -<u>INTRODUCTION</u></b> .....	<b>1</b>
-Objectif Général	
-Objectifs Spécifiques	
<b>II-<u>GENERALITES</u></b> .....	<b>4</b>
<b>1- <u>RAPPELS</u></b>	
1-1- Définition du VIH.....	4
1-2-Histore Naturelle dans le monde et au Mali.....	4
1-3- Organisation génétique.....	6
1-4-Classification.....	8
1-5- Stabilité physico-chimique .....	8
1-6- Physiopathologie de l'infection du VIH.....	9
1-7-Consultation Périnatale (CPN) des femmes enceintes séropositives.....	11
1-8- Modes de transmission.....	13
1-9-Facteurs influençant la contamination de la mère à l'enfant.....	16
<b>2- <u>ANTIRETROVIRAUX</u></b> .....	<b>18</b>
2-1-Définition des antirétroviraux.....	18
2-2-Historique des antirétroviraux .....	18
2-3-Classification des antirétroviraux .....	19
<b>3- <u>DISPENSATION</u></b> .....	<b>45</b>
3-1- Définition.....	45
3-2-Bonnes Pratiques de la Dispensation.....	45
<b>4- <u>TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL</u></b> .....	<b>46</b>
4-1- Intérêt.....	46
4-2-Traitement antirétroviral des femmes enceintes	

séropositives.....	47
4-3-Conditions d’instauration du traitement.....	49
4-4- Stratégie d’utilisation des antirétroviraux.....	50
4-5- Résistance du virus aux traitements antirétroviraux.....	54
<b>III- <u>METHODOLOGIE</u></b> .....	<b>56</b>
<b>VI- <u>RESULTATS</u></b> .....	<b>62</b>
<b>V- <u>COMMENTAIRES ET DISCUSSION</u></b> .....	<b>72</b>
<b>VI- <u>CONCLUSION- RECOMMANDATIONS</u></b> .....	<b>80</b>
<b>VII- <u>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</u></b> .....	<b>83</b>
<b>-<u>RESUME</u></b>	

## **I-INTRODUCTION**

Les premiers cas de sida ont été décrits aux Etats- Unis d'Amérique en 1981. Vingt cinq ans après, la situation reste préoccupante dans les pays en développement (PED), et tout particulièrement en Afrique Subsaharienne [1].

Le Syndrome d'Immunodéficience Acquis (une immunodépression chez les sujets infectés) encore appelé le SIDA, menace dangereusement l'équilibre sociodémographique et économique dans toutes les régions du monde en particulier celui des pays les plus pauvres. Les femmes et les enfants constituent les cibles les plus vulnérables depuis le début de la pandémie [1].

Même si la prévalence mondiale du sida s'est stabilisée, le nombre total de Personnes Vivant avec le VIH (PVVIH) est de 33 200 000 fin 2007 (*versus* 36 500 000 fin 2006). 2 500 000 adultes et enfants ont contracté l'infection en 2007, dont 420 000 enfants de moins de 15 ans, soit un taux global de **51,33% de femmes et d'enfants**. Le sida est la principale cause de décès en Afrique, et la quatrième dans le monde.

La prévalence du VIH chez les femmes enceintes est très élevée en Afrique Australe avec un taux de 40% au Botswana, 16% en Malawi, et 20% en Zambie ; au Mali le taux d'infection chez les femmes enceintes étaient **de 3- 5%** en fin 2001 selon EDSMIII [2]. La quasi-totalité de ces femmes séropositives ont été contaminées par la voie hétérosexuelle ou par la voie sanguine (transfusion). Elles sont susceptibles de transmettre à leurs enfants par plusieurs voies : *in utero* précoce ou tardive (10%), au cours de la période périnatale (15%), et au cours de l'allaitement maternel (10%) [3].

L'impact considérable de cette affection sur la morbidité et la mortalité infantile a amené la communauté internationale à plus d'engagement dans la lutte contre celle-ci [4].

Le traitement antirétroviral chez les gestantes permet de réduire le taux de transmission du VIH de la mère infectée à son enfant pendant la grossesse, l'accouchement et dans le post- partum [5]. Dans les pays du Nord, où les femmes bénéficient d'une prise en charge globale (trithérapie ARV et allaitement artificiel), le taux de transmission est de l'ordre de **1% à 2%** [6]. En l'absence d'un accès généralisé aux traitements antirétroviraux, à l'exception de certains pays comme le Brésil ou la Thaïlande aux seins desquels des actions de la Prévention de la Transmission Mère- Enfant (PTME) sont complétées par des programmes d'accès aux antirétroviraux, ce sont **1%** des femmes enceintes vivant avec le VIH dans les pays du Sud qui bénéficient de cette prévention [6].

Le programme PTME du VIH a vu le jour en 2002 au Mali. Le service de Gynécologie Obstétrique du Centre Hospitalier Universitaire Gabriel Touré a été désigné comme un site PTME [7]. Ce programme est devenu une priorité de santé publique dans de nombreux pays surtout ceux d'Afrique sub-saharienne. Il s'avère aujourd'hui nécessaire de développer une prévention et une prise en charge spécifique des femmes enceintes ou allaitantes : au Cameroun aujourd'hui, seules **4,2%** des femmes enceintes séropositives bénéficient d'un traitement adapté (trithérapie) pour réduire le risque de transmission de la mère à l'enfant sur **290 000** femmes séropositives vues lors de la consultation prénatale [8].

Cependant, au Mali selon l'étude réalisée par **Bagayoko** [2] en 2004 sur 72 femmes enceintes séropositives, **7** étaient sous ARV pendant leurs grossesses, soit un pourcentage **de 9,8%**. C'est à cet effet que nous nous sommes donc fixés comme objectif d'évaluer le suivi de la prise en charge des femmes enceintes séropositives sous traitement antirétroviral dans le cadre de la prévention de la transmission mère- enfant dans le service de Gynécologie Obstétrique au CHU Gabriel Touré.

**Objectif général :**

Evaluer le suivi de la prise en charge des femmes enceintes séropositives au VIH sous traitement antirétroviral dans le cadre de la prévention de la transmission mère- enfant dans le service de Gynécologie Obstétrique au CHU Gabriel Touré.

**Objectifs spécifiques :**

- Déterminer la fréquence des femmes enceintes séropositives dans le service de gynécologie obstétrique ;
- Déterminer la fréquence des femmes enceintes séropositives sous traitement antirétroviral dans le service de gynécologie obstétrique ;
- Décrire les schémas et les différentes associations des antirétroviraux chez les femmes enceintes ;
- Identifier le motif du changement du traitement antirétroviral.

## **II-GENERALITES**

### **1- RAPPELS :**

#### **1-1- Définition :**

Le VIH est le virus humain le mieux connu. C'est un membre de la famille des rétrovirus, de la sous famille des lentivirus, identifié en 1982 par l'équipe de Luc Montagnier à l'institut Pasteur. Deux types de VIH ont été identifiés : le VIH1 et VIH2. Le virus le plus répandu dans le monde est le VIH1, le VIH2 se rencontrant surtout en Afrique occidentale, mais il a aussi été retrouvé en Afrique orientale, en Europe, en Asie et en Amérique latine. Si la transmissibilité et la pathogénicité des deux diffèrent, le VIH2 étant moins transmissible et l'évolution vers le sida moins rapide que pour le VIH1, leurs modes de transmission sont identiques [9].

#### **1-2- Histoire Naturelle du VIH :**

##### **- Dans le monde**

En 1980, l'isolement et la caractéristique du premier rétrovirus humain (*Human T-cell Leukemia/Lymphoma virus*) ou HTLV-I furent publiés par POIESZ et coll. de l'équipe de GALLO, soit 70ans après la découverte du premier rétrovirus oncogène animal par ELLERMAN et BANG (virus de la leucémie aviaire).

En 1981, le Centre Américain de Contrôle (CDC) d'Atlanta identifie les premiers cas du Syndrome d'Immunodéficience Acquise ou SIDA.

GALLO et ESSEX émirent l'hypothèse que l'agent causal de cette nouvelle maladie était apparenté à l'HTLV, ceci où la famille des rétrovirus humains venait de s'agrandir avec l'isolement du HTLV-II.

Mais ce fut en 1983 que BARRÉ-SINOUSSE et coll. de l'équipe de Montagnier isolèrent le premier virus responsable du SIDA le VIH-I (ex LAV, HTLV-III, ARV...). En fait l'existence de ce virus remonte à plusieurs décennies puisqu'un sérum zaïrois de 1959 a été reconnu positif par NAHMIAS et coll. Il a même été

possible d'isoler rétrospectivement un VIH-I à partir d'un prélèvement zaïrois de 1976 et d'obtenir ainsi le plus ancien isolat connu grâce à GETCHELL et coll.

En 1985, BARIN et coll. ont montré qu'un autre rétrovirus humain, apparenté au VIH-I, mais plus proche d'un rétrovirus simien le VIS (virus de l'immunodéficience simienne) (ex STLV-III) circulait en Afrique de l'ouest, ce second virus du SIDA (ex HTLV-IV, LAV-2, SBL 6669) est maintenant appelé présomptifs en faveur d'une présence du VIH-2 en Afrique de l'Ouest en 1966.

En 1987, Manzari et coll. ont isolé un virus appelé HTLV-V un patient présentant un lymphome T.

Récemment des variants de VIH-I et de VIH-2 ont été isolés, notamment en Afrique, il est très possible que certains isolats s'éloignant beaucoup des souches prototypes soient découvertes méritant d'être individualisés en VIH-3, VIH-X...[10].

#### **- Au Mali**

L'analyse de la situation effectuée dans le cadre de l'élaboration du plan stratégique de lutte contre le SIDA 2001-2005 a permis d'estimer à au moins 130.000 le nombre de personnes vivant avec le VIH au Mali;

La même analyse a permis également d'estimer à environ 33.000 le nombre d'orphelins du SIDA. Enfin, au 31 mars 1999, le Mali a notifié 5069 cas de SIDA dont 53% sont des hommes et 47% des femmes [11].

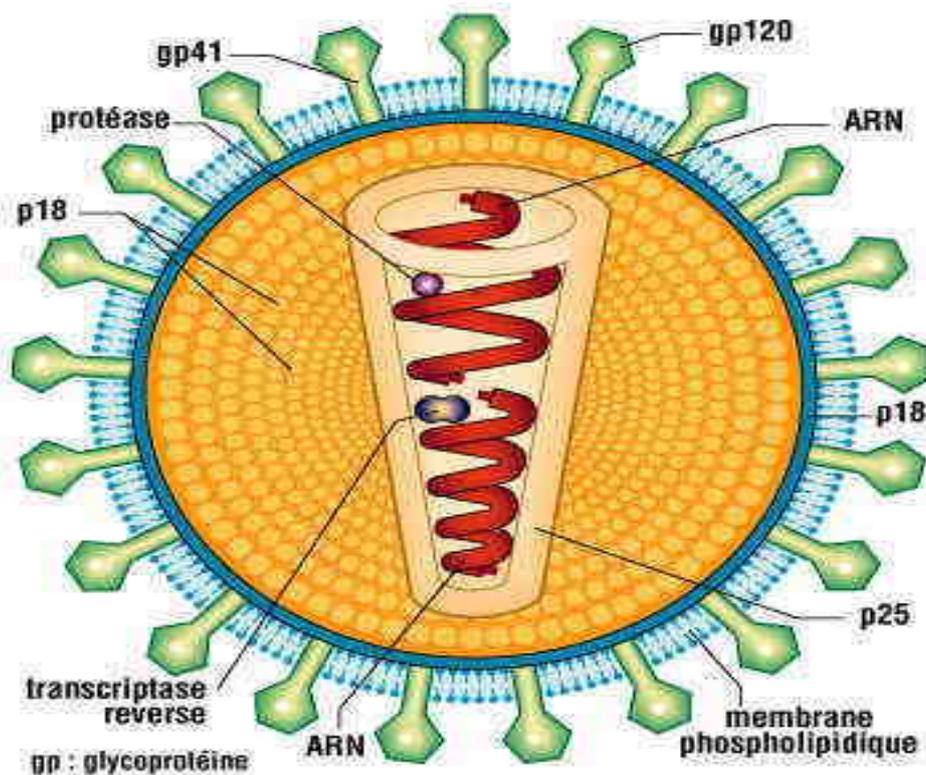
L'année 2001 est le vingtième anniversaire de la découverte du virus. Malgré d'énormes progrès réalisés dans la compréhension de la maladie et dans la prise en charge des malades, aucune solution à court terme ne semble se dessiner.

Le mali s'engage résolument dans la lutte contre le SIDA à travers une initiative d'accès au ARV dénommé Initiative Malienne d'Accès aux antirétroviraux (IMAARV). Selon l'enquête démographique de santé (EDS/Mali IV) la prévalence globale est estimée à 1,3% en 2007 au Mali [12].

### **1-3- Organisation génétique du VIH :**

Le VIH 1, tout comme les autres membres de la famille de *Retroviridea*, est caractérisé par quatre éléments distinctifs :

- Une capsidie en forme de cône ;
- Une transcriptase inverse (enzyme) ;
- Une couche lipidique semblable à la membrane plasmatique de la cellule hôte ;
- Une structure membrane / capsidie permission à l'ouvrage et de protéines étrangères [10].



**Figure 1: Structure du VIH in BRUN- VENIZET [13].**

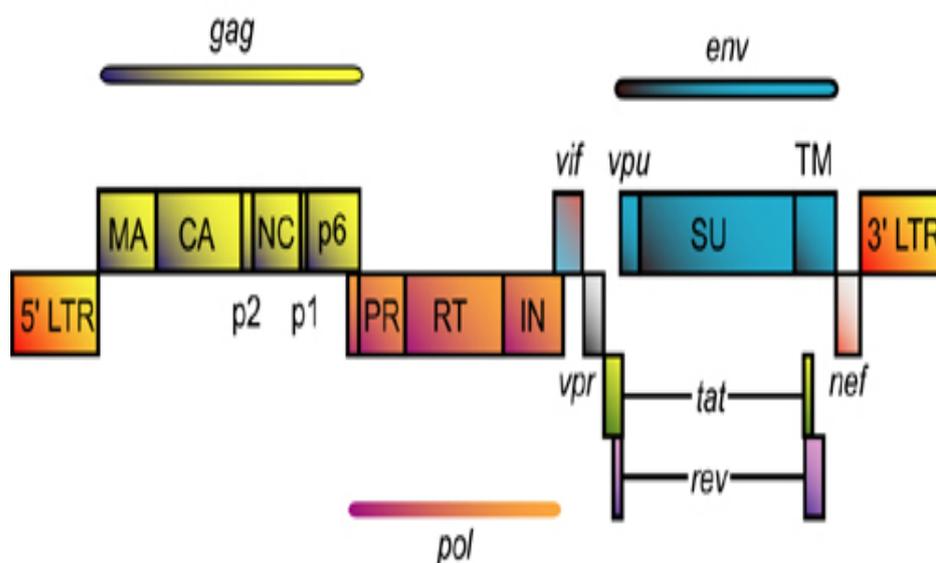
Le génome qui compte plus de 9700 nucléoprotéines est composé de l'extrémité 5' vers l'extrémité 3', des trois gènes caractéristiques des rétrovirus qui sont : Gag, Pol, Env.

**a- Le gène Gag (groupe d'antigène)** : qui code pour les protéines structurales respectivement du (core) et de (l'enveloppe). Ils synthétisent une poly protéine (précurseur) clivée par une protéase virale en trois protéines constitutives du core : une protéine majeure de la capsid, une nucléoprotéine N- terminal, nucléoprotéine C terminale [10].

**b- Le gène Env (enveloppe)** : qui code pour un précurseur glycolyse de poids moléculaire 160 Kd clivé dans le cytoplasme par une protéase cellulaire en deux glycoprotéines (gp), qui sont : une glycoprotéines d'enveloppe externe (gp120) et une glycoprotéine transmembranaire (gp41) [10].

**c- Le gène Pol (polymérase)** : qui code pour différentes enzymes virales qui sont respectivement de l'extrémité N terminale à l'extrémité C terminale : la protéase, la transcriptase- inverse et l'endonucléase.

En plus de ces trois gènes, on retrouve d'autres types de gènes appelés gènes régulateurs : **tat**, **rev**, **nef**, **vif**, **vpr**, en revanche le gène **vpu** n'est présent que chez le VIH1, et le gène **vpx** que chez le VIH2 [10].



**Figure 2** : Organisation génétique du VIH1 in Fields, B et al. [14].

#### **1-4- Classification des Retroviridea :**

Les rétrovirus sont subdivisés en trois (3) sous familles selon leur pathogénicité :

- **Les Lentivirus** : ont une évolution lente, ne sont pas transformant mais sont cytopathogènes. Ce sont le VIH1 (en 1981 chez les homosexuels aux USA) et le VIH2 (en 1986 chez les toxicomanes) ;
- **Les Oncovirus** : sont capables de transformer certaines cellules normales en cellules cancéreuses. Il a été identifié en 1981, les *Humains T Leukemia Lymphomas Virus* ;
- **Les Spumavirus** : ne sont observés que chez les animaux, ne sont pas pathogènes pour l'homme [15].

#### **1-5- Stabilité Physico- Chimique :**

Le VIH est un virus fragile qui meurt quelques minutes seulement en dehors du sang de l'organisme. Il est tué par :

- La chaleur (55°C) en 30 minutes ;
- L'alcool éthylique à 70° en 20 minutes ;
- L'eau de Javel à 1/10<sup>ème</sup> en 20 minutes ;

- La glu aldéhyde à 0,10 % en 10 minutes ;
- Le chlorure benzalkonique ;
- Le cytéal dilué au 1/10<sup>ème</sup> en 30 secondes *in vitro* [16].

## **1-6- Physiopathologie du VIH :**

### **1-6-1- Les cellules cibles :**

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 hôte. Les infections virales débutent par la fixation des particules virales sur un récepteur membranaire des cellules cibles : c'est la molécule CD4 des lymphocytes T *helper* pour le VIH. Bien qu'en faible quantité, le récepteur CD4 est présent à la surface membranaire de nombreuses autres cellules : monocytes/macrophages, les cellules dendritiques, cellules folliculaires ganglionnaires, cellules micro gliales du système nerveux central (SNC). Le VIH peut cependant infecter des cellules ne possédant pas la molécule CD4 : astrocytes, cellules hématopoïétiques, myocytes, hépatocytes [17].

### **1-6-2- Le cycle de multiplication :**

La multiplication d'un virus consiste en l'introduction du génome viral dans une cellule et c'est elle qui va fabriquer des nouveaux virus selon un procédé de biosynthèse que l'on appelle réplication [18]. Le cycle de multiplication du VIH comporte 6 étapes essentielles, qui sont :

#### **a- L'attachement du virus :**

La première étape est l'entrée en contact du virus et de la cellule.

Les virus de l'immunodéficience humaine (VIH) infectent principalement les lymphocytes T CD4 car leur enveloppe peut s'attacher sur la molécule CD4, récepteur spécifique de ces virus. La structure d'attachement du VIH est la glycoprotéine de surface de l'enveloppe, la **Gp<sub>120</sub>** (glycoprotéine 120Kd de poids moléculaire) [18].

**b- La pénétration du virus :**

Le mécanisme permettant l'entrée du virus à l'intérieur de la cellule se fait, le plus souvent par fusion de l'enveloppe virale et de la membrane cytoplasmique en une membrane unique et la fusion sera suivie de lyse, par formation d'un pore (trou) qui s'élargit et laisse passer la capsidie dans le cytoplasme [18].

**c- La transcription :**

Une fois entré dans la cellule, l'Acide Ribonucléique (ARN) viral, va être rétro transcrit dans le cytoplasme en Acide Désoxyribonucléique (ADN) par la transcriptase inverse virale (TI).

La transcriptase inverse dégrade l'ARN viral puis copie l'ADN viral monocaténaire en ADN double brin qui passe dans le noyau de la cellule [18].

**d- L'intégration et la traduction :**

Grâce à l'intégrase virale, l'ADN chromosomique est clivé et l'ADN viral s'intègre dans cet ADN chromosomique au sein du noyau de la cellule infectée, sous le nom d'ADN pro viral. Une fois intégrée et s'il y a activation de la cellule, l'ADN pro viral est transcrit en ARN messager et en ARN génomique par l'appareillage de transcription de la cellule.

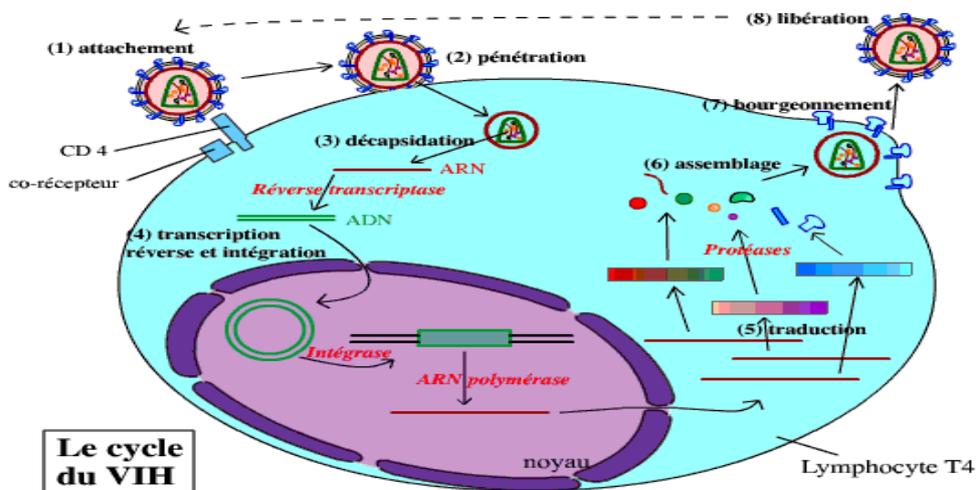
La traduction d'ARN messager peu ou pas épissée, donne naissance à des poly protéines virales correspondant d'une part aux gènes gag et pol et d'autre part au gène env [18].

**e- Le bourgeonnement :**

L'assemblage des protéines virales et 2 molécules d'ARV Viral se fait au niveau de la membrane cellulaire. La protéine gag dirige les étapes d'assemblages et permet de concentrer les précurseurs viraux aux sites de bourgeonnement. Trois régions de Gag identifiées essentiellement à l'assemblage du VIH : la région de fixation à la membrane (M) ; la région d'interaction (I) ; la région tardive (L) [18].

### f- La maturation et la libération du virus :

Ces nouveaux virus sortent de la cellule par bourgeonnement. C'est lors du bourgeonnement que les virus constituent leur enveloppe qui est une bicouche lipidique ; cette enveloppe provient de la membrane cytoplasmique. Une cellule produit de l'ordre de 100 à 1000 virions qui vont aller infecter d'autres cellules [18].



**Figure 3 :** Cycle de réplication du VIH in ANONYME [19].

### 1-7- Consultation Prénatale des femmes enceintes séropositives (CPN) :

#### - L interrogatoire :

Elle permet de savoir le moment de la découverte de la maladie et le type du VIH.

Elle permet de savoir l'apparition de certains signes : vaginites, fièvre, diarrhée.

#### 1-7-1- Examen physique :

##### - Examen obstétrical

Il s'attachera à évaluer l'évolution de la grossesse en précisant son caractère normal ou pathologique, à l'examen on cherchera :

- L'activité cardiaque fœtale dont la présence signifie une grossesse évolutive et l'absence entraîne la suspicion d'une mort fœtale ;

- Une hypotrophie par la mesure de la hauteur utérine ;
- Une menace d'avortement spontané ou d'accouchement prématuré (contraction de l'utérus ; modification du col utérin ; écoulement du liquide amniotique ; métrorragie) ;
- Une infection génitale (vulvo- vaginite cervite).

### **1-7-2- Examen général**

L'examen se fera par un appareil pour permettre de noter et de constater toutes les modifications des constantes : la tension artérielle, la taille de la patiente, le poids, la température, les lésions dermatologiques.

### **1-7-3- Examen complémentaire**

#### **- Le dosage du taux de CD4 :**

C'est un examen biologique permettant de connaître le taux de lymphocytes. Selon le protocole de l'Initiative Malienne d'Accès aux Antirétroviraux, cet examen est primordial pour la mise des malades sous traitement antirétroviral ; surtout lorsque le taux de CD4 < 350 cellules.

En ce moment c'est la trithérapie qui est recommandée chez les femmes enceintes séropositives.

#### **- La charge virale (CV) :**

Technique permettant de mettre en évidence la quantité de particules virales dans le sang des personnes vivant avec le VIH.

La charge virale doit être indétectable (CV<400UI) chez les femmes enceintes avant l'accouchement, si le traitement est efficace et toléré.

#### **- La numération formule sanguine (NFS) :**

Elle permet de détecter les anémies (taux d'hémoglobine <11 mg/dl)

Elle permet de contre indiquer la prescription de certains ARV (la Zidovudine) lorsque le taux d'hémoglobine est inférieur ou égal à 7 mg/dl.

En général on met ses patientes sous Fer pour la restauration de ce déficit.

**- Le dosage des transaminases :**

C'est un examen biologique qui permet d'évaluer la fonction hépatique, donc l'augmentation des transaminases (ALAT et SALAT) contre indique la prescription de certains ARV (Stavudine).

**- La créatininémie :**

Elle permet d'apprécier la fonction rénale. Les inhibiteurs de protéase (Crixivan) sont déconseillés en cas d'insuffisance rénale.

**- L'Examen Cytobactériologique des Urines (ECBU) :**

Il permet de mettre en évidence une infection urinaire

L'antibiogramme précisera quel type d'antibiotiques, à prescrire aux patientes.

**- Le prélèvement vaginal :**

Ce type de prélèvement permet de savoir le germe causant cette infection et de proposer un traitement qui doit être efficace pendant la grossesse pour empêcher qu'elle contamine le fœtus [2].

**1-8- Modes de transmission du VIH :**

Trois principaux modes de transmissions ont été observés :

**- La transmission sexuelle ou hétérosexuelle :**

A l'échelon mondial 75-85% des infections par le VIH ont été acquises à l'occasion des rapports sexuels non protégés.

La transmission sexuelle de l'infection VIH se fait par l'intermédiaire des muqueuses buccales, vaginales, ou rectales, lorsqu'elles sont en contact avec les sécrétions sexuelles ou du sang contaminé [20].

**- La transmission sanguine :**

Elle concerne principalement trois groupes de populations :

\*les usagers de drogues par voie intraveineuse ;

\*les hémophiles ;

\*les transfusés et rarement les accidents d'exposition au sang en milieu professionnel [20].

**- La transmission verticale :**

La transmission verticale ou transmission de la mère à l'enfant a lieu pendant la grossesse (1/3), et au cours de l'accouchement (2/3 des cas) [21]. L'allaitement maternel représente un risque supplémentaire de transmission estimé à 14% avec 1% de risque additionnel par mois d'allaitement pendant les six premiers mois. Ce risque peut être réduit en proposant l'allaitement artificiel associé à l'administration des ARV pendant les quatorze (14) premiers jours.

**- La transmission in utero ou pendant la grossesse :**

La possibilité d'infection in utero est connue de longue date par la mise en évidence dès la naissance d'une virémie VIH [22], voire des signes cliniques chez l'enfant. Cette contamination in utero est associée à un risque accru d'évolution rapide de la maladie chez l'enfant [23]. Il semble aujourd'hui que ce risque ait lieu essentiellement dans les dernières semaines de la grossesse [21]. La transmission en début de grossesse a été évoquée dans des études sur des fœtus issus d'interruption de grossesse. Des anomalies du thymus fœtal ont été décrites ; semblablement à celles observées chez les enfants atteints du VIH [24].

Toutefois, l'absence d'embryopathie liée au VIH indique que les enfants infectés n'ont pas été contaminés au premier trimestre. A défaut de contribuer à la transmission mère- enfant (TME), l'infection précoce pourrait se traduire par des fausses couches précoces.

La transmission au deuxième trimestre paraît possible dans des circonstances exceptionnelles. Dans une étude menée sur la transmission in utero précoce ; les thymus de 100 fœtus du deuxième trimestre ont été examinés par PCR ADN. Une infection diffuse par le VIH a été détectée chez un fœtus mort in utero présentant par ailleurs une toxoplasmose ainsi que chez un enfant né à 26 semaines et décédé

immédiatement. Aucun des fœtus examinés après interruption médicale de grossesse n'était pas contaminée par le VIH [24]. Cette donnée est confortée par une étude de 29 prélèvements réalisés avant des interruptions de grossesse, entre 15 et 29 semaines, chez des femmes infectées par des VIH [25], qui étaient tous négatifs par PCR ou culture. Après l'interruption, il a été confirmé qu'aucun de ces fœtus n'était contaminé. Il est donc impossible de proposer un diagnostic prénatal par cordocentèse ou amniocentèse au deuxième trimestre [25].

**- La transmission pendant l'accouchement :**

Le virus étant présent dans les sécrétions vaginales des femmes infectées par le VIH, il est probable que l'enfant soit infecté lors de son passage dans la filière génitale. Les études faites chez les jumeaux nés de mères infectées, ont montré une prédominance de l'infection chez le premier né 50%, contre 19% pour le deuxième. On peut en déduire que le premier enfant étant en contact plus intime et plus longtemps avec les voies génitales de la mère pourrait ainsi s'infecter plus facilement pendant l'accouchement [26].

**- La contamination par le lait maternel :**

Les données actuelles ont démontré l'importance de la transmission à l'enfant par l'allaitement maternel. Des études récentes suggèrent que la contribution de l'allaitement maternel précoce (dans les six premiers mois de vie) est plus importante que précédemment estimée (risque mensuel de la transmission : de 1,0% enfant par mois d'allaitement ; 0,6% enfant par mois d'allaitement entre six et douze mois [27]. De plus, une étude rétrospective multicentrique a estimé l'incidence de l'infection post natale tardive (définitive dans cette étude comme survenant après deux mois et demi de vie) à 3,2% enfant par année d'allaitement maternel [28].

➤ **Moyens de prévention de la transmission**

Il existe plusieurs stratégies possibles agissant à des niveaux différents :

- ✓ Réduire la charge virale maternelle plasmatique et génitale : cela est possible grâce aux antirétroviraux chez la mère ;
- ✓ Diminuer l'exposition en fin de grossesse et pendant le travail : césarienne programmée ;
- ✓ Réaliser une prophylaxie post exposition : choix d'un traitement offrant un bon passage transplacentaire et traitement chez le nouveau-né [2].

**1-9- Facteurs influençant la contamination de la mère à l'enfant :**

Ils sont multiples : les facteurs liés à la mère, aux conditions de l'accouchement et au virus lui-même.

**- Les facteurs maternels :**

Le stade clinique de la mère : la transmission est deux fois plus fréquente lorsque la mère présente des symptômes cliniques, un taux de CD4 inférieur 200 copies ou une charge virale élevée (10000copies = 4log). Toute fois il n'apparaît pas de seuil en dessous duquel il n'y a pas de transmission, même pour la charge virale indétectable avec les nouvelles techniques moléculaires :

- L'infection à VIH récente durant la grossesse ou lors de l'accouchement : cette primo infection se caractérise par une phase de réplication virale intense.
- Les infections vaginales et les infections sexuellement transmissibles (IST) : les IST jouent un rôle très important lors de la transmission du VIH de la mère à son enfant ;
- L'immunodépression profonde de la mère = CD4=200 copies.
- L'allaitement maternel : le colostrum, l'abcès du sein et la crevasse du mamelon sont les facteurs favorisant [29].

**- Les facteurs obstétricaux :**

Le mode d'accouchement :

- L'accouchement par voie basse semble augmenter le risque de transmission (20%) contre 14% pour la césarienne [30] ;
- Les manœuvres au cours de la grossesse (amniocentèse, cerclage) ;
- Les chorioamniote et la rupture prolongée des membranes ;
- L'épisiotomie [28 ; 31].

**- Les facteurs liés aux virus :**

C'est essentiellement le VIH1 notamment le sous type C qui, par sa réplication virale est très rapide et augmente le risque de transmission. Le taux de transmission du VIH2 en dehors de toute intervention thérapeutique est **de 1 à 2%** [31].

**2- ANTIRETROVIRAUX**

**2-1- Définition :**

Les antirétroviraux constituent un groupe de médicaments anti-infectieux actifs sur les virus du syndrome de l'immunodéficience acquise (VIH1 et VIH2). Ils agissent à différente étape du cycle de réplication du VIH. Ils permettent de freiner l'évolution de la maladie, améliorer la qualité de vie des personnes infectées. Cependant ils n'empêchent pas la transmission du virus [6].

Selon le mode d'action, on distingue trois grandes familles d'antirétroviraux, qui sont :

- Les Inhibiteurs de la Transcriptase Reverse (ITR), qui comprennent les inhibiteurs nucléosidiques (INTR), qui sont actifs sur le VIH1 et sur le VIH2 ; et les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase reverse (INNTR), qui sont uniquement actifs sur le VIH1.
- Les Inhibiteurs de la Protéase (IP), sont actifs sur le VIH1 et sur le VIH2 [32].
- Les Inhibiteurs de fusion.

## **2-2- 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 Institute (USA). Puis son développement clinique subventionné conduit dans un temps record à une autorisation de mise sur le marché en 1987. Molécule simple dérivée de la thymidine, extraite de la laitance de hareng, la Zidovudine a bénéficié rapidement 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 [33].

## **2-3- Classification :**

Les ARV sont classés suivant leurs sites d'action et se divisent en 3 familles complémentaires :

### **- Les différentes molécules et leurs classifications chimiques : [34]**

Selon la structure chimique, nous avons :

#### **Les analogues de la thymine :**

\*La Zidovudine (AZT, ZDV) : 3'- azido- 2'3'- didésoxythymidine,

\*La Stavudine (D4T): 2',3'didehydro- 2'3' didesoxythymidine.

#### **Les analogues de l' inosine :**

La Didanosine (DDI) : 2'3'didésoxyinosine.

**Les analogues de la cytidine :**

\*La Lamivudine (3TC) : 2'3'- didésoxy-3'- thiacytidine,

\*La Zalcitabine (DDC) : 2',3'- didésoxycytidine.

**Les analogues de l'adénine :**

\*L'Abacavir (ABC) : c'est un analogue carboxylique de nucléoside.

**2-3-1- Les inhibiteurs de la transcriptase inverse :**

Ils agissent sur l'enzyme permettant la synthèse d'ADN pro viral à partir de l'ARN viral, étape précédant son intégration dans le génome de la cellule hôte.

• **Les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase reverse : (INTR)**

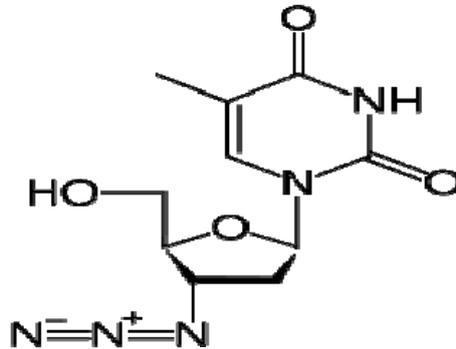
**Mécanisme d'action :**

Ils sont des analogues des bases nucléosidiques nécessaires à la synthèse des protéines, ce sont des 2' 3'didésoxynucléosides. Une fois phosphorylés par les enzymes cellulaires, ils inhibent par compétition des bases naturelles dans l'ADN pro viral. Ils sont incorporés dans la synthèse ; mais ne possédant pas de groupement hydroxyle (OH) en 3', ils arrêtent la prolongation de la chaîne d'ADN en empêchant l'addition de nouveaux nucléotides [35].

**a- La Zidovudine (AZT, ZDV) :**

C'est un analogue nucléotidique de la thymine, l'AZT est le premier INRT dont l'efficacité a été prouvée en 1987.

\***Structure chimique** :  $C_{10}H_{13}N_5O_4$



**Figure 4:** Représentation schématique de 1-[(2R,4S,5S)-4-azido-5-(hydroxyméthyl)tetrahydrofuran-2-yl]-(-méthylpyridine-2,4-(1H,3H)-dione in Encyclopaedia [36].

\***Présentation** : il se présente sous plusieurs formes :

- Gélule à 100 mg, 250 mg, boîte de 100 gélules ;
- Comprimé à 300 mg boîte de 60 comprimés ;
- Solution buvable à 10 mg /ml flacons de 200 ml, 100 ml ;
- Solution injectable dosée à 200 mg /20 ml flacon de 20 ml.

\***Indication** : elle est indiquée dans le traitement :

- De l'infection à VIH1 et VIH2 chez l'adulte et chez l'enfant ;
- De la prévention de la transmission materno-fœtale du VIH.

\***Posologie** :

- **Chez l'adulte** : elle est habituellement de 600 mg /jour en 2 prises (300 mg toutes les 12 heures).
- **Chez l'enfant** : la posologie initiale est de 180 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle toutes les 12 heures.
- **Femmes enceintes** : (après 14 semaines de grossesse) 600 mg/2jours.

Au début du travail, 2 mg/kg IVD en bolus 30 minutes, puis 1 mg/kg/h jusqu'au clampage du cordon ombilical.

- **Nouveau Né** : 2 mg / kg toutes les 6 heures à débiter dans les 72 heures pendant 2 à 4 semaines.

\***Administration** : Elle peut être administrée par voie orale au cours ou en dehors des repas pour les formes solutions, les gélules et les comprimés et par voie intraveineuse pour les formes injectables.

\***Pharmacocinétique** :

- L'AZT est bien absorbée (60-70%) ;
- La fixation aux protéines plasmatiques est faible (34 à 38%) ;
- La demi-vie sérique est d'environ 1 heure ;
- Le catabolisme est hépatique ;
- L'élimination est rénale (90% de la dose ingérée).

\***Effets secondaires** :

Cliniques : ce sont les nausées, l'asthénie, l'anorexie, les céphalées, les douleurs abdominales, la dyspepsie, la fièvre, l'insomnie, les paresthésies, les rash et vomissements, les myalgies.

Biologiques : la toxicité la plus fréquente de l'AZT est hématologique : Anémie, leucopénie, neutropénie. Elle est dose dépendante et s'observe surtout au stade avancé de l'infection à VIH lorsque le taux de lymphocytes T CD4 + est inférieur à 100/mm<sup>3</sup> ou lorsqu'il existe les troubles médullaires préexistants. Un hémogramme de contrôle est alors recommandé.

\***Précautions d'emploi** :

- Antécédents d'anémie ou de neutropénie d'où la nécessité d'adapter la posologie et de renforcer la surveillance ;
- Insuffisance rénale sévère ;
- Insuffisance hépatique ;
- Allaitement déconseillé.

\***Interactions médicamenteuses** :

L'utilisation prolongée du paracétamol pendant le traitement augmente l'incidence des neutropénies. La probénicide augmente la demi-vie de la Zidovudine.

Surveillance en cas de médicaments néphrotoxiques tels que : pentamidine IV, foscarnet et l'amphotéricine B. Le ganciclovir augmente le risque de toxicité hématologique. Certains médicaments tels que la cimétidine, le Kétoprofène, l'indométacine, la morphine, la codéine, l'aspirine, l'amphotéricine, le ganciclovir peuvent interagir avec l'AZT.

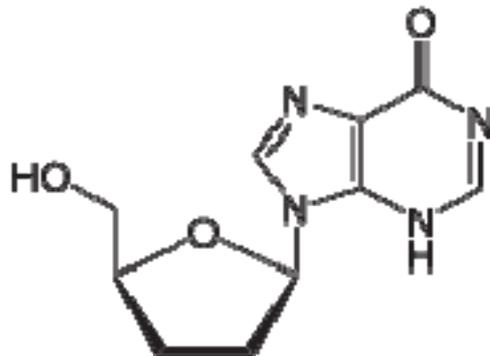
**\*Contre indication** : ne doit pas être administrée en cas :

- D'hypersensibilité ;
- De troubles hématologiques sévères et l'hémogramme de contrôle (NFS) est alors recommandé.

**b-La Didanosine : (DDI)**

C'est un analogue nucléotidique de la thymine.

**\*Structure chimique** :  $C_{10}H_{12}N_4O_3$



**Figure 5:** Représentation schématique 9-[5-(hydroxyméthyl) oxalan-2-yl]-3H-purin-6-one in Encyclopaedia [36].

**\*Indication** : elle est indiquée chez les adultes et chez les enfants malades du VIH/SIDA.

\***Présentation** : elle se présente sous plusieurs formes :

- Comprimés dispensables à 25 mg, 50,100 mg, 150 mg, 200 mg boîte de 60 comprimés ;
- Poudre pour suspension buvable 2 et 4 g ;
- Gélule dosée à 250,400 mg boîte de 30 gélules.

\***Posologie** : la posologie est en fonction du poids corporel et l'âge

➤ **Adulte** :

Poids > 60 kg ou plus : 400 mg /jour en prise unique ;

Poids < 60 kg : 250 mg / jour en prise unique.

➤ **Enfant** :

> 25 kg : 250 mg / jour en prise unique ;

< 25 kg : 10 mg /kg en une prise unique ;

< 3 mois : l'expérience clinique est insuffisante pour déterminer une adaptation posologique.

\***Administration** : la DDI doit être absorbée à jeun une heure avant le repas ou deux heures après, par voie orale.

\***Pharmacocinétique** :

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

La demi vie plasmatique est courte (1/2 heure), mais la demi vie intracellulaire du métabolite actif est prolongée (8 à 40 heures).

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

L'excrétion est rénale.

\***Effets secondaires** :

- **Cliniques** :

Une neuropathie périphérique est plus fréquente, les paresthésies, les crampes, la faiblesse et les douleurs des membres inférieurs s'observent plus souvent chez des patients qui ont des antécédents de ce type (dus au VIH ou à d'autres médicaments

neurotoxiques).

Une pancréatite survient chez 5 à 10% des patients. Les patients ayant des antécédents de pancréatite aiguë ou présentant une atteinte rénale y sont particulièrement exposés.

- **Biologiques** :

Elévation de la lipasémie, de l'amylasurie, du taux d'acide urique.

**Autres effets secondaires** : vomissements, nausées, diarrhées, diabète, ballonnements, fatigue, maux de tête, réactions allergiques.

\***Précaution d'emploi** :

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

\***Interactions médicamenteuses** :

L'association avec la rifampicine entraîne un risque cardiaque grave.

Le ganciclovir potentialise le risque d'anémie.

L'association Didanosine et Stavudine accentue les effets de neuropathie périphérique.

\***Contre indication** :

- Hypersensibilité ;
- Pancréatite.

\***Recommandations** :

Prise de deux comprimés ensemble, croqués ou dissous (dans plus de 30 ml d'eau) et à jeun, une heure avant un repas ou deux heures après.

Ne pas mélanger à des jus de fruits, ni à l'eau gazeuse, ni à tout autre liquide acide.

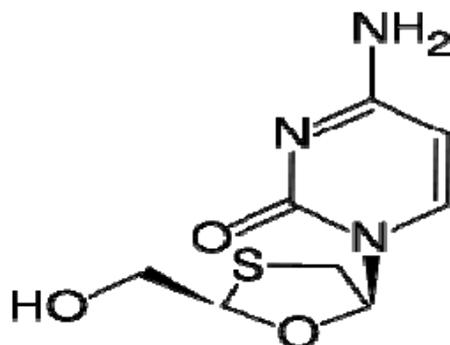
En cas d'association didanosine-indinavir (DDI+ IDV), les prises doivent être espacées d'au moins une heure.

**c-La Lamivudine (3TC)** :

C'est un analogue nucléosidique de synthèse, énantiomère négatif de la 2' desoxy-

3'thiacytidine.

\***Structure chimique** :  $C_8H_{11}N_3S$



**Figure 6** : Représentation schématique de L-2, 3'-dideoxy-3'-thiacytidine in Encyclopaedia [36].

\***Présentation** : elle se présente sous plusieurs formes :

- Comprimé à 150 mg boîte de 60 ;
- Comprimé dosé à 300 mg boîte de 30 ;
- Solution buvable à 10 mg/ml flacon de 240 ml.

\***Posologie** :

- Chez l'adulte et l'enfant de plus de 30 kg : un comprimé de 150mg deux fois/jour (toutes les 12 heures).
- Chez l'enfant de 3 mois à 12 an : 4 mg/kg deux fois /jour sans dépasser la posologie de 300 mg/ jour.

\***Administration** :

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

\***Pharmacocinétique** :

La biodisponibilité 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.

**\*Effets secondaires :**

**Cliniques :**

La Lamivudine a une excellente tolérance clinique.

Les effets indésirables suivants sont peu fréquents (fréquence de 1 pour 1000 des patients traités) : des nausées, des vomissements, des maux de tête, des douleurs articulaires, des troubles musculaires, de la fatigue, des éruptions cutanées.

**Biologiques :** Dans des rares cas, on a observé l'anémie, l'augmentation transitoire de certaines enzymes du foie (ASAT, ALAT), l'augmentation de l'amylase sérique.

**\*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 retrouvée entre la Lamivudine et l'interféron alpha.

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

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

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

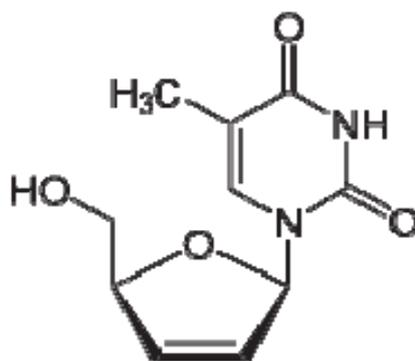
**\*Contre- indications :**

- Hypersensibilité ;
- Taux élevés des transaminases hépatiques (supérieures à cinq fois la limite supérieure de la normale) ;
- Clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/mn.

**d-La Stavudine (D4T) :**

Au même titre que la Zidovudine, la Stavudine est un analogue de la thymidine dont l'activité antirétrovirale nécessite une tri phosphorylation intracellulaire.

**\*Structure chimique :**  $C_{10}H_{12}N_2O_4$



**Figure 7 :** Représentation schématique de 1-[5-(hydroxyméthyl)-2,5-dihydrofuran-2-yl]-5-méthyl-1H-pyrimidine-2,4-dione in Encyclopaedia [36].

**\*Présentation :** elle se présente sous plusieurs formes :

- Gélule à 15 mg, 20 mg, boîte de 60 ;
- Gélule à 30 mg, 40 mg, boîte de 56 ou 60H ;
- Poudre pour suspension buvable 1 mg/ml flacon pour 200 ml.

**\*Posologie :**

➤ **Adulte** : 60 à 80 mg/jour en deux prises (toutes les 12 heures)

Poids < 60 kg : 60 mg/jour en deux prises ;

Poids > 60 kg : 80 mg/jour en deux prises.

➤ **Enfant** de plus de 3 mois dont le poids < 30 kg : 1 mg/kg toutes les 12 heures.

**\*Administration :**

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

**\*Pharmacocinétique :**

La biodisponibilité est bonne (>80%). La demi vie plasmatique est de 1h30 et la

demi vie intracellulaire nettement plus longue, 3-4 heures.

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

**\*Effets secondaires :**

**Cliniques :**

Le principal effet secondaire est la neuropathie périphérique. Les autres effets non désirés sont : pancréatites, nausées, vomissements, diarrhées, fièvre, vertiges, douleurs, difficultés respiratoires, éruptions cutanées, insomnies, troubles de l'humeur.

**Biologiques :**

- Elévation modérée des transaminases hépatiques ;
- Elévation des phosphatases alcalines, anémie, neutropénie, thrombopénie.

**\*Précaution d'emploi :**

Insuffisance rénale, insuffisance hépatique, neuropathie périphérique, pancréatite.

**\*Interactions médicamenteuses :**

Hormis la Zidovudine, qui interagit avec la Stavudine, elle peut être pris 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).

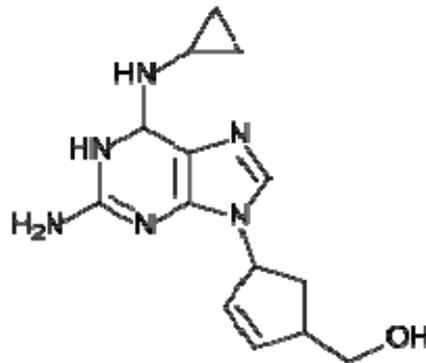
La Stavudine ne doit pas être utilisée en association avec la doxorubicine et la DDI.

**\*Contres indications :**

- Hypersensibilité ;
- Taux élevés des transaminases hépatiques ou phosphatase alcaline (augmentation de plus de cinq fois la limite supérieure de la normale).

**e- Abacavir (ABC) :**

**\*Structure chimique : C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub>O**



**Figure 8 :** Représentation schématique de [(1R)-4-(2-amino-6-(cyclopropylamino) purin-9-yl)-1-cyclopent-2-enyl] méthanol in **Encyclopaedia[36]**.

**\*Présentation :** elle se présente sous plusieurs formes :

- Comprimé à 300 mg boîte de 60, comprimés à 600 mg boîte de 30 ;
- Solution buvable à 20 mg / ml flacon de 240 ml.

**\*Posologies :**

- **Enfants :** 8 mg/kg 2 fois/jour espacées de douze heures ;
- **Adulte et adolescent :** 300 mg, 2 fois/jour (une prise /12h) ou solution buvable 15 ml, 2 fois/jour ;

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

En cas d'insuffisance hépatique :

- Légère : 300 mg, 2 fois/jour ;
- Modérée : à éviter ;
- Sévère : contre-indiqué.

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

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

**\*Principaux effets secondaires :** les plus fréquents sont :

- Réactions d'hypersensibilité :

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

- Troubles digestifs, fatigue, céphalées, acidose lactique, avec hépatomégalie, Stéatose.

**\*Interactions médicamenteuses :**

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

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

**\*Contre-indications :**

- Hypersensibilité connue ou suspectée à l'un des composants du produit ;

- Insuffisance hépatique sévère.

**f- Zidovudine (ZDV) 300 mg +Lamivudine (3TC) 150 mg : Duovir**

**\*Présentation :**

Comprimé (lamivudine150 mg + Zidovudine 300 mg) en association fixe ; boîte de 60 comprimés.

**\*Posologie :** elle est de 1 comprimé toutes les 12 heures par voie orale.

**\*Pharmacocinétique :**

Elle présente les mêmes caractéristiques pharmacocinétiques que l'AZT et la 3TC.

**g- AZT +3TC +ABC :**

**\*Présentation :**

Comprimé contenant 300 mg de Zidovudine + 150 mg de Lamivudine +300 mg d'Abacavir ; boîte de 60 comprimés.

**\*Posologie :** 1 comprimé toutes les 12 heures.

**\*Indication :**

Elle est indiquée dans le traitement de l'infection à VIH chez l'adulte et chez l'adolescent ayant plus de 12 ans.

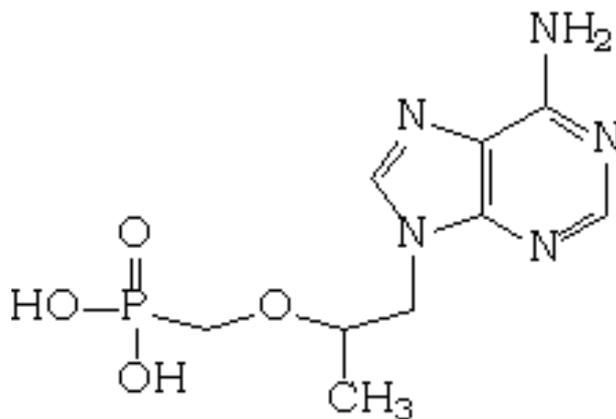
**\*Contre indication :**

Présente les mêmes contre indications que l'AZT ou encore la 3TC.

**h-Le Ténofovir :**

C'est le premier analogue nucléotidique mis sur le marché en 2002.

**\*Structure chimique : C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>P**



**Figure 9 :** Représentation schématique de 1-(6-aminopyrin-9-yl) propan-2-yloxymethylphosphoniacide in Encyclopaedia [36].

**\*Présentation :** est sous forme

- Comprimé de 300 mg.

\***Indication** : elle est alternative en cas d'effets secondaires à la Stavudine.

\***Posologie** : doit être adapté selon le niveau de clairance rénale :

- Clairance = 50 ml/min : 300 mg/jr ;
- Clairance = 26- 49 ml/ min : 300 mg/2jr ;
- Clairance = 10- 25 ml/min : 300 mg/3jr.

\***Effets secondaires** :

- Hypophosphorémie modérée et fluctuante ;
- Exceptionnellement un syndrome de FANCONI.

- **Les Inhibiteurs Non Nucléosidiques de la Transcriptase Reverse**  
**(INNTR)**

- **Mécanisme d'action** :

De structure chimique différente des analogues nucléosidiques, ces composés sont des inhibiteurs puissants et très sélectifs de la transcription du VIH1. Ils sont inactifs sur le VIH2. A la différence des analogues nucléosidiques, les INNTR inhibent la reverse transcriptase de façon non compétitive, en se fixant directement sur le site catalytique de l'enzyme. Pour être actifs, ils ne nécessitent pas de modification chimique, en particulier pas de phosphorylation préalable.

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 [37].

- **Les différentes molécules** : On distingue :

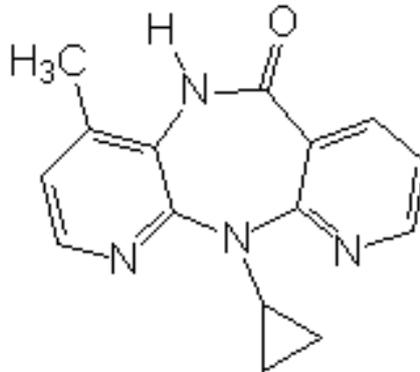
- Névirapine (NVP) ;
- Efavirenz (EFV) ;
- Delavirdine.

Les deux premières molécules sont utilisées au Mali.

a- **La Névirapine (NVP)** :

La Névirapine est un dérivé de la dipyrindodiazépinone.

**\*Structure chimique : C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O**



**Figure 10** : Représentation schématique de 11-cyclopropyl-5, 11-dihydro-4-méthyl-6H-dipyrido [3, 2-b: 2, 3'- f] [1, 4] diazepin-6-one in Encyclopaedia [36].

**\*Présentation** : elle se présente sous plusieurs formes :

- Comprimé dosé à 200 mg, boîte de 60 comprimés ;
- Solution buvable 50 mg/5ml ; flacon de 25, 100, 240 ml.

**\*Posologie** :

Doses usuelles :

➤ **Chez l'adulte** :

- La dose est 200 mg/jour ou 20 ml de suspension buvable les 15 premiers jours de traitement (cette phase initiale de traitement permet de diminuer l'incidence des éruptions cutanées) puis 200 mg ou 20 ml deux fois par jour.

➤ **Chez l'enfant** :

- Inférieur à 8 ans la posologie est 4 mg/kg une fois/jour pendant 15 jours, puis 7 mg/kg deux fois/jour ;
- Supérieur à 8 ans la posologie est 4 mg/kg une fois/ jour pendant 15 jours puis 14 mg/kg deux fois/jour.

**Doses prophylactiques dans la PTME** :

- Chez la mère : il est important d'administrer une dose de Névirapine ( 200 mg) en prise unique par voie orale d'un comprimé à 200 mg ou de 20 ml de

suspension buvable durant la phase de travail précédant l'accouchement.

- Chez le nouveau-né : l'administration d'une dose unique par voie orale de 2 mg/kg ou 0,2 ml/kg sous forme de suspension buvable dans les 72 heures suivant 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%).
- L'élimination est rénale.
- Le métabolisme est hépatique.
- Très bon passage placentaire.

\***Effets secondaires** :

**Cliniques** : ce sont des éruptions cutanées, fièvres, nausées, vomissements, diarrhées, douleurs gastriques, ulcérations buccales, œdèmes du visage, conjonctivites, myalgies.

**Biologiques** : ce sont une Leucopénie, cytolyse hépatique, augmentation des gammas GT.

\***Précaution d'emploi** :

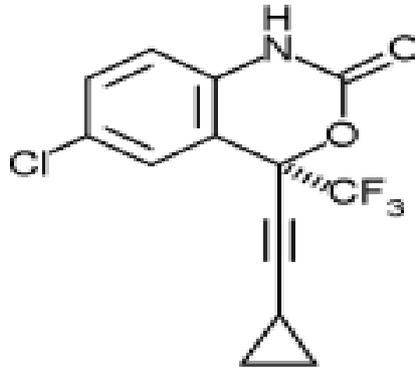
La névirapine étant un inducteur de cytochrome CYP450, la contraception doit être mécanique (préservatif) car il diminue la concentration plasmatique des contraceptifs utilisés par la voie orale. Une précaution d'emploi s'impose en cas de prise de certains médicaments antituberculeux, de la rifampicine et du kétoconazole.

\***Contre indication** :

- Allergie connue à l'un des constituants;
- Insuffisance rénale ou hépatique.

**b- L'Efavirenz (EFV) :**

**\*Structure chimique :**  $C_{14}H_9ClF_3NO_2$



**Figure 11:** Représentation schématique de (S)-6-chloro-4-(cyclopropylethynyl)-1,4-dihydro-4-(trifluorométhyle) - 2H-3, 1-benzoxazin-2-one in Encyclopaedia [36].

**\*Présentation :** existe sous plusieurs formes :

- Gélule dosée à 50 mg boîte de 30 gélules ;
- Gélule dosée à 100 mg, boîte de 30 gélules ;
- Gélule dosée à 200 mg, boîte de 90 gélules ;
- Comprimé sécable dosé à 600 mg, boîte de 30 comprimés.

**\*Indication :** elle est indiquée dans le traitement de l'infection à VIH1 chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant de 3 à 17 ans (si le poids est supérieur à 13 kg).

**\*Posologie recommandée :** adulte : 600 mg /j en une prise au coucher.

- Chez l'enfant : 13 à 15 kg, 200 mg/jour
- 15 à 20 kg, 250 mg/jour;
- 20 à 25 kg, 300 mg /jour ;
- 25 à 32,5 kg, 350 mg/jour;
- 32,5 à 40 kg, 400 mg/jour;
- > 40 kg, 600 mg/jour.

**\*Modalité de prise :** administration indifféremment à jeun ou avec le repas.

**\*Pharmacocinétique:**

- biodisponibilité supérieure à 90%.
- sa demi-vie plasmatique varie entre 40 et 55 heures.
- son catabolisme est hépatique par cytochrome P450.
- son excrétion est de 34% urinaire et 61% fécal.

**\*Effets secondaires :**

**Cliniques** : éruption cutanée cédant généralement avec la poursuite du traitement, troubles neurologiques (vertiges, insomnie, troubles de l'attention, somnolence) troubles psychologiques (cauchemars, dépression aiguë, idées suicidaires), troubles digestifs (nausées, diarrhée, douleurs abdominales).

**Biologiques** : élévation des aminotransférases, élévation du cholestérol total.

**Précautions d'emploi** : attention à certains médicaments comme les contraceptifs oraux, l'Indinavir, la méthadone, la rifampicine, le Saquinavir car risque de perturbation des concentrations plasmatiques du produit.

En cas de prise de la rifampicine la dose de l'efavirenz doit être augmentée.

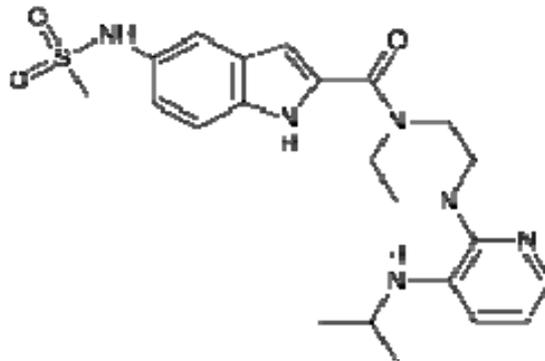
**\*Indication** : indiquée dans le traitement de l'infection à VIH chez l'adulte ; chez l'adolescent et l'enfant de 3 inférieur à 17 ans.

**\*Contre indication :**

- Grossesse surtout pendant la phase embryonnaire ;
- Allergie connue à l'un des composants ;
- Insuffisance hépatique et rénale ;
- Allaitement maternel.

**c- La Délavirdine :**

**\*Structure chimique :**  $C_{22}H_{28}N_6O_3S$



**Figure 12 :** Représentation schématique de *N*-[2-[4-[3-(1-methylethylamino)pyridin-2-yl] piperazin-1-yl] carbonyl-1*H*-indol-5-yl] methanesulfonamide in Encyclopaedia [36].

**\*Présentation :**

- Comprimé à 100 mg.

**\*Posologie :**

- 1200 mg/ 3jr pendant les 8 heures

**\*Pharmacocinétique :**

- La biodisponibilité est de 80%.
- La demi- vie plasmatique est de 5 à 8 heures.
- Son catabolisme est hépatique par cytochrome P450.
- Son excrétion est de 50% par les reins et 45% par la voie anale.

**\* Les principaux effets secondaires :**

**Cliniques :** ils apparaissent en début de traitement le plus souvent. Ce sont des éruptions cutanées, qui sont légères à modérées, mais qui peuvent être plus grave si elles s'accompagnent par d'autres signes notamment : la fièvre ; une douleur musculaire ou articulaire ; des malaises.

**Biologiques :** élévation de l'activité des aminotransférases.

**\*Contre indication :** l'utilisation concomitante de la terfénadine est déconseillée.

### **2-3-2- Les Inhibiteurs de protéase IP :**

Leur découverte en 1996 a constitué un élan important dans la prise en charge thérapeutique des personnes vivant avec le VIH/SIDA.

#### ➤ **Mécanisme d'action des Inhibiteurs de la Protéase :**

Les inhibiteurs de la protéase 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 inconnu [38]. Les IP sont in vitro tous actifs sur le VIH1 et le VIH2 à des concentrations nano molaires. Contrairement aux inhibiteurs de la transcriptase inverse, ils sont directement actifs sans nécessité de passer par des étapes de phosphorylation intracellulaire [37].

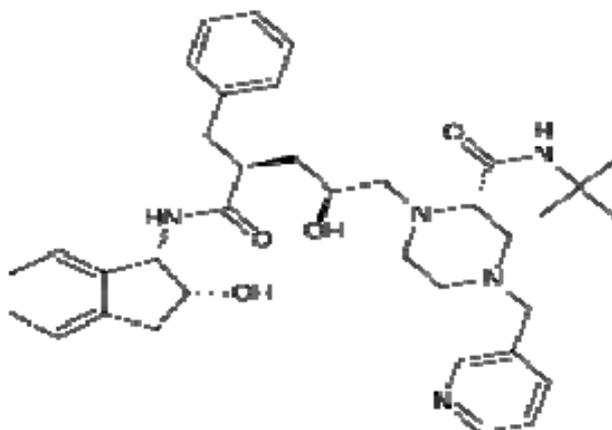
**- Les différentes molécules sont :**

- Indinavir
- Ritonavir
- Nelfinavir
- Kaletra (Lopinavir+Ritonavir) en association fixe.
- Saquinavir
- Amprénavir

Les 4 premiers sont utilisés au Mali :

#### **a- L'Indinavir :**

**\*Structure chimique :**  $C_{36}H_{47}N_5O_4$



**Figure 13 :** Représentation schématique de 1-[-2-hydroxy-4-[(2-hydroxy-2,3-dihydro-1-H-inden-1-yl)carbamoyl]-5-phenyl-pentyl]-4-(pyridin-3-ylmethyl)-N-tert-piperazine-2-carboxamide in Encyclopaedia [36].

**\*Présentation :** se présente sous forme de :

- Gélule dosée à 200 mg, boîte de 360 ;
- Gélule dosée à 400 mg, boîte de 60 ;
- Gélule dosée à 400 mg, boîte de 180.

**\*Indication :** elle est indiquée dans le traitement de l'infection à VIH chez l'adulte et chez l'adolescent.

**\*Posologie :**

- 2400 mg/jour en 3 prises de 800 mg toutes les 8 heures.
- Modalités de prise : administration à jeun, 1 heure avant ou 2 heures après les repas.
- Apport hydrique d'au moins 1.5 litres /jour afin de limiter le risque de lithiase rénale.

**\*Pharmacocinétique :**

- La biodisponibilité est de 30 à 60%.
- Son métabolisme est hépatique par cytochrome P450.

- Sa demi-vie plasmatique est de 1,5 à 2 heures.
- Son élimination est rénale.

**\*Effets secondaires :**

**Cliniques** : ce sont des troubles digestifs de type de nausées (33%), diarrhées (25%), vomissements (15%), douleurs abdominales (15%), céphalées, asthénie, sécheresse de la peau (15%), lithiase des voies urinaires possible.

**Biologiques** : ce sont une hyperbilirubinémie non conjuguée, une augmentation des aminotransférases, une anémie hémolytique, diabète, augmentation des triglycérides et du cholestérol.

**\*Contre- indication :**

Insuffisance rénale et hépatique.

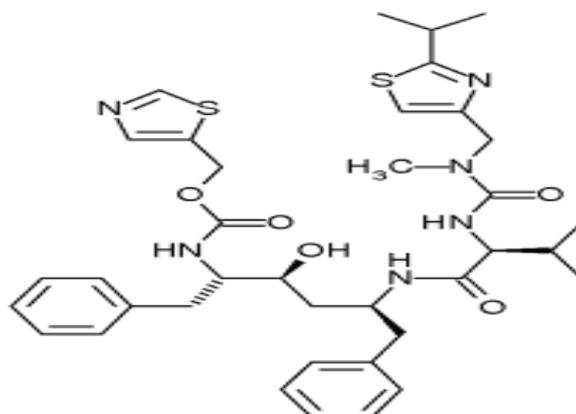
**\*Interaction médicamenteuse** : l'indinavir est un inducteur de cytochromes P450, il peut donc interagir avec les médicaments utilisant le même mécanisme tels que les antituberculeux (la rifampicine), les psychotropes et les antihistaminiques.

**Précautions d'emploi :**

- L'indinavir doit être pris à distance des pansements intestinaux pour éviter le risque de malabsorption ;
- En prévention des lithiases urinaires, il est recommandé de boire suffisamment (1litres) d'eau.

**b- Le Ritonavir :**

\***Structure chimique** :  $C_{37}H_{48}N_6O_5S_2$



**Figure 14** : Représentation schématique de (±)-1-(benzo[δ][1,3] dioxol-5-yl)-N-methylpropan-2-amine in Encyclopaedia [36].

\***Présentation** : elle se présente sous formes :

Gélule dosée à 100 mg boîte de 84 gélules ;

Solution buvable dosée à 600 mg / 7.5ml.

\***Indication** : utilisé dans le traitement de l'infection à VIH chez l'adulte et chez l'enfant plus de 2 ans.

\***Posologie recommandée** : est une dose croissante pendant les 14 premiers jours du traitement

**Tableau I** :

Gélules	Solutions
Adulte : J1 et J2, 300 mg x 2/jour	j1 à j2 3.75 ml x 2/jour
J3 à j6, 400 mg x 2/jour	j3 à j6 5 ml x 2/jour
J7 à j14, 500 mg x 2/jour	j7 à j14 6.25 ml x 2/jour
Puis, 600 mg x 2/jour	puis ; 7.5 ml x 2/jour

Enfant : 250 mg/m<sup>2</sup> 2 fois/jour et augmenter de 50 mg tous les 2 à 3 jours jusqu'à

700 mg/m<sup>2</sup>/jour en 2 prises toutes les 12 heures.

Le Ritonavir peut être associé à un autre inhibiteur de protéase, ce qui permet avoir une action aussi efficace et une diminution du nombre de prises et de comprimés.

Exemple avec l'Indinavir : 800 mg/jour en 2 prises d'Indinavir et Ritonavir 200 mg/jour en 2 prises.

Modalités de prise : c'est une administration par voie orale au cours d'un repas.

**\*Pharmacocinétique :**

- Le Ritonavir est lié aux protéines plasmatiques pour 98% à 99%.
- Sa demi-vie plasmatique est évaluée entre 3 et 5 heures.
- Son catabolisme est hépatique.
- Son élimination est rénale.

**\*Effets secondaires :**

**Cliniques** : ce sont troubles Gastro intestinaux de type : nausées (45%), diarrhées (45%), vomissements (20%), douleurs abdominales (10%), troubles neurologiques à type de paresthésies péri-buccales, neuropathie périphérique.

**Biologiques** : augmentation des aminotransférases, des gammas GT, des triglycérides et du cholestérol.

**Précaution d'emploi** : risque de saignement chez les patients hémophiles.

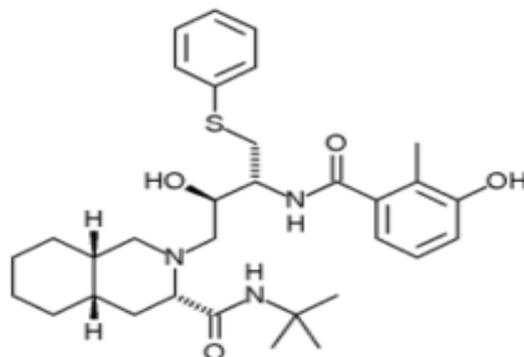
**\*Interactions médicamenteuses** : la Rifampicine et la rifabutine diminuent les concentrations plasmatiques du Ritonavir

**\*Contre indication :**

- Allergie connue à l'un des constituants ;
- Insuffisance hépatique sévère.

**c- Le Nelfinavir :**

**\*Structure chimique :**  $C_{32}H_{45}N_3O_4S$



**Figure 15:** Représentation schématique de 2-[2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2-méthylbenzoyl) amino-4-phénylsulfanyl-butyl]-N-tert-butyl-1, 2, 3, 4,4a, 5, 6, 7, 8,8a-decahydroisoquinoline-3-carboxamide in Encyclopaedia [36].

**\*Présentation :** elle se présente sous formes :

Comprimés à 250 mg, boîte de 270 ;

Poudre à 50 mg/g, flacon de 144g.

**\*Indication :** il est indiqué dans le traitement de l'infection à VIH de l'adulte et de l'enfant de plus de 2 ans.

**\*Posologie :** adulte 750 mg x 3 fois/jour ;

Enfant de 2 à 13 ans : 25 à 30 mg/kg x3 fois/jour.

**Administration :** elle se fait par voie orale au cours d'un repas.

**\*Pharmacocinétique :**

- La biodisponibilité de Nelfinavir est comprise entre 20 et 80%.
- Sa demi-vie plasmatique est évaluée entre 3,5 et 5 heures.
- Son catabolisme est hépatique.
- Son élimination est rénale.

**\*Effets Secondaires :**

**Cliniques :** diarrhées, nausées, vomissements.

**Biologiques :** élévation des CPK, hyperglycémie chez ces patients.

**\*Précaution d'emploi :** peut provoquer

- Une insuffisance hépatique et une insuffisance rénale.

**\*Interactions médicamenteuses :** La rifampicine et d'autres inducteurs enzymatiques comme le phénobarbital, la phénitoïne, la carbamazépine peuvent influencer fortement les concentrations plasmatiques de Nelfinavir.

**\*Contre-indication :**

- Hypersensibilité à l'un des constituants ;
- Prise concomitante de terféndine (antihistaminique) (peut donner une arythmie cardiaque mortelle).

**d- Lopinavir/Ritonavir (LPV/r)**

**\*Présentations :** elle se présente sous formes de :

- Comprimés dosés à 200 mg de LPV et 50 mg de RTV (boîte/120) ;
- Capsules dosées à 133,3 mg de LPV et 33,3 mg de RTV (boîte contenant deux étuis de 90) ;
- Solution buvable dosée à 80 mg de LPV et 20 mg de RTV en flacon de 60 ml.

**\*Posologies :**

➤ **Adultes et adolescents :** LPV 400 mg/RTV 100mg 2 fois/jour (une fois/12H).

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

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

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

**\*Effets Secondaires :**

**Cliniques :** diarrhées, nausées, vomissements ; douleurs abdominales ; céphalées.

**Biologiques** : Elévation des transaminases et de la glycémie.

**\*Contre-indication** :

Hypersensibilité à l'un des constituants ;

Insuffisance hépatique.

**2-3-3- Les Inhibiteurs de fusion** : ils ne sont pas encore disponibles au Mali.

**3-DISPENSATION**

**3-1- Définition** : C'est la délivrance d'une ou de plusieurs substances médicamenteuses à un patient, tout en prodiguant des conseils pratiques lui permettant d'observer son traitement. Elle consiste à fournir des informations orales et/ou écrites portant sur les posologies, les schémas et modalités de prise ainsi que les inconvénients d'utilisation des médicaments rétrocédés. La dispensation est dite globale lorsqu'elle est destinée à toute personne munie d'une ordonnance, elle est qualifiée de nominative lorsque le médicament délivré est importé pour traiter une personne nommément désignée.

La dispensation des antirétroviraux est une dispensation nominale [32]. Les dispositions légales en matière de dispensation et de prescription des antirétroviraux dans nos pays sont calquées sur le modèle français.

**3-2- Les bonnes pratiques de la dispensation** :

La dispensation est un acte pharmaceutique. Elle ne doit être pratiquée que par un pharmacien. En effet, les conditions d'une bonne pratique de dispensation des ARV, sont des connaissances précises que des non pharmaciens peuvent avoir des difficultés à détenir et exploiter sans trop de perte de temps. C'est le cas par exemple des conditions relatives à :

La prescription médicale :

- Sa régularité et conformité.
- Des informations actualisées sur les maladies à traiter : les manifestations

cliniques et biologiques, les complications, etc.

➤ Des informations actualisées sur les médicaments prescrits : schéma de prise en fonction du poids ou des insuffisances organiques, les interactions avec la nourriture, les interactions avec les médicaments, les effets secondaires, les contres indications, les précautions d'emploi, etc.

➤ Des supports de dispensation : dossiers patients, cahier individuel d'observance pour les informations sur les prises du mois précédent, les fiches des mouvement des ARV, les agenda de rendez-vous, le système d'alerte, le récapitulatif mensuel de l'observance pour tous les patients.

Une condition très importante est le cadre du travail qui doit être accueillant et propice au respect de la confidentialité et à la relation de confiance. Malgré leur nombre important, ces conditions d'une bonne pratique de la dispensation des ARV peuvent être complétées par d'autres, en fonction des réalités de terrain [39].

#### **4- TRAITEMENT ANTITRETROVIRAL :**

##### **4-1- INTERET :**

Le traitement ARV vise une réduction maximale et durable de la charge virale plasmatique, voire son indectabilité (en dessous de 50 copies/ml). Cette action a pour corollation la restauration immunitaire attestée par l'augmentation significative du taux de CD4 de lymphocytes, ayant pour conséquences :

- l'amélioration de la qualité de vie du patient ;
- l'accroissement de la survie du patient ;
- la diminution des hospitalisations ;
- la diminution de la mortalité et de la morbidité ;
- la réduction de la fréquence des infections opportunistes [40].

##### **- Principes :**

C'est un traitement à vie, qui nécessite une excellente observance de la part des patients et un suivi intensif de la part des personnels soignant.

Le traitement antirétroviral est une trithérapie associant généralement deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) à un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) ou à un inhibiteur de protéase (IP). Les combinaisons thérapeutiques fixes doivent être privilégiées pour favoriser l'observance et diminuer le coût de la prise en charge pour le pays.

Les molécules utilisées doivent figurer sur la liste des médicaments essentiels du Mali et seront nécessairement pré qualifiées par l'OMS [6].

#### **4-2- Traitement ARV chez la femme enceinte : [41]**

##### **4-2-1- L' Objectif de la prophylaxie**

- **Diminuer le risque de transmission mère- enfant**, pour cela :

Il faut obtenir une réduction maximale de l'ARN plasmatique et du nombre de particules libres dans les liquides biologiques en fin de grossesse.

- **Assurer un traitement thérapeutique optimal pour la mère ;**

S'il existe une indication pour elle- même, pour maintenir ou restaurer un système immunitaire compétent.

- **Préserver les options thérapeutiques futures ;**

En évitant que le traitement préventif n'induisse des résistances, pour la mère comme pour l'enfant s'il est infecté.

- **Assurer un véritable traitement post-exposition à l'enfant**, en poursuivant le traitement chez l'enfant après la naissance.

- **Limiter au maximum les risques de toxicités médicamenteuses** pour le fœtus et pour la mère.

##### **4-2-2- Le Traitement**

###### **a- Grossesse débutée en l'absence de traitement antirétroviral :**

Il s'agit d'une femme séropositive connue, mais non suivie ou ne révélant pas d'un traitement antirétroviral pour elle-même, soit d'une femme découvrant sa séropositivité au moment de la grossesse.

**- L'indication thérapeutique maternelle au moment de la grossesse :**

Une trithérapie comportant deux (2) inhibiteurs nucléotidiques (IN) + un inhibiteur de la protéase (IP) est recommandée (2INTI+1IP) ; c'est une prophylaxie la plus efficace contre la transmission mère- enfant (TME), sous réserve qu'elle soit effective le dernier trimestre de la grossesse.

On doit privilégier la Zidovudine + la Lamivudine + le Saquinavir (100 mg \*2j de Ritonavir). Les antirétroviraux doivent débuter si possibles après la 12<sup>em</sup> semaine d'aménorrhée pour limiter le risque d'embryo-foetotoxicité.

L'utilisation de 3 nucléosides est déconseillée du fait du risque additif de toxicité mitochondriale et d'une moindre efficacité [41].

**- En l'absence d'indication maternelle :**

- Chez une femme enceinte séropositive symptomatique, ayant des lymphocytes CD4 > 350 copies/mm<sup>3</sup>, le traitement préventif de la TME est systématique.
- La thérapie recommandée sera : 2IN + 1IP/ booster.
- L' Efavirenz est contre indiqué à cause de son effet tératogène.
- La Stavir plus la Didanosine (D4T+ DDI) est aussi contre indiquée à cause du risque d'acidose lactique.

**b- Grossesse débutée sous traitement antirétroviral :**

**- Traitement virologique efficace et bien toléré :**

**➤ (ARN plasmatique < 400 copies/ mm<sup>3</sup>) :**

Il n'est pas justifié d'arrêter, ni de modifier le traitement sauf :

- S'il comporte des médicaments contre indiqué pour toxicité :
  - Embryonnaire : au premier trimestre ; remplacer l' Efavirenz par la Névirapine ou par un inhibiteur de la protéase.
  - Maternelle : remplacer l'association de D4T+DDI par deux autres inhibiteurs nucléotides.

➤ **ARN plasmatiques > 400 copies /mm<sup>3</sup>** :

Une modification du traitement est souhaitable selon les recommandations concernant l'adulte hors grossesse, en tenant compte au maximum du risque de toxicité pour la mère et pour l'enfant.

**c- Prise en charge très tardive d'une femme enceinte pendant le travail (salle d'accouchement) :**

- Une perfusion d'AZT est recommandée, associée à l'administration de Névirapine en mono dose chez la mère et l'enfant.
- Chez l'enfant, un traitement post- exposition intensifié est recommandé, comportant l' AZT associée à une ou deux autres molécules : il peut s' agir de la (3TC) et/ ou de la NVP mono dose et/ ou d' un IP (Nelfinavir).
- Le seul inhibiteur de la protéase pour lequel, on dispose des données pharmacologiques chez le nourrisson (mais pas chez le nouveau-né) est le Nelfinavir.

La première dose de NVP doit être administrée juste après la naissance si elle n'a pas été administrée à la mère ou si elle a été administrée moins d'une heure avant l'accouchement.

- Le VIH2 : est naturellement résistant aux INNTI. En l'absence d'indication maternelle de traitement, il est recommandé de mettre en place une prophylaxie par l'AZT mono thérapie sans césarienne programmée systématique [41].

**4-3- Conditions d'instauration du traitement**

Avant d'initier le traitement antirétroviral, 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/ mm<sup>3</sup> ),

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 numération formule sanguine (NFS), la glycémie, les transaminases, la bilirubinémie, la lipidémie totale, la cholestérolémie, la créatininémie, l'urémie et l'uricémie, paramètres pouvant être modifiés par le traitement antirétroviral. Ce bilan permet également de chercher des co-infections par les virus des hépatites A, B, C et de débiter si possible le traitement antirétroviral et le traitement des infections opportunistes.

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 [42].

#### **4-4- Stratégies d'utilisation des ARV**

- **Les différents schémas thérapeutiques :**

Un certain nombre d'éléments devraient être pris en compte dans le choix des schémas thérapeutiques antirétroviraux, 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 concomitantes (en raison des risques d'interaction), risque d'infection primaires par des souches virales résistantes, coût et enfin accessibilité [43].

#### **SCHEMAS APPLIQUES AU MALI :**

Sont au nombre de trois dont les deux premiers sont les plus utilisés [6]

- **2INTI +1NNTI (uniquement VIH1)**
- **2 INTI + 1 IP**
- **3 IN**

**- Les différents Schémas thérapeutiques au Mali :**

**- 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 suivant sont possibles

- Zidovudine (ZDV) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV) ;
- Zidovudine (ZDV) + 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.

**Remarques :**

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 (Trizivir) 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.

**- Schéma de deuxième 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.

**- Définition de l'échec thérapeutique**

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

➤ **L'échec clinique se définit par :**

- La détérioration clinique avec apparition de nouvelles maladies opportunistes ou récurrence de maladies opportunistes autres que la tuberculose.

▪ La survenue ou récurrence d'une affection du stade OMS III ou IV (CDC C) Chez les patients sévèrement immunodéprimés, l'apparition de nouveaux signes au cours des 3 premiers mois de traitement ARV ne signifie pas obligatoirement un échec thérapeutique. Il peut en effet s'agir d'un syndrome de restauration immunitaire, qui doit être traité pour lui-même sans modification des ARV. La décision de changer de traitement devra donc également tenir compte de l'évolution immunologique (CD4) et, si possible virologique (CV).

➤ **L'échec immunologique se définit par :**

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

L'échec immunologique peut s'accompagner d'un succès ou d'un échec virologique.

➤ **L'échec virologique se définit par :**

- L'impossibilité de réduire la charge virale à des niveaux indétectables après 6 mois de traitement (sauf si la charge virale initiale était  $> 5\ 000$  copies virales / ml, qu'elle a atteint un niveau  $< 10\ 000$  copies / ml et que la numération lymphocytaire CD4 a augmenté d'au moins 60 cellules /mm<sup>3</sup>).

En pratique l'échec virologique peut être classé en :

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

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

➤ **Protocoles thérapeutiques :**

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).***

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

Abacavir + Didanosine GR ou Ténofovir + Lopinavir/booster

**2-4-5- Résistance du VIH aux antirétroviraux :**

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 [44]. 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 [44]. 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 [45]. 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 nucléotidiques 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 nucléotidiques sont plus robustes, dans la mesure où plusieurs mutations sont nécessaires pour qu'émerge une résistance aux médicaments de ces deux familles [46]. La meilleure prévention de l'apparition de la résistance aux ARV consiste à diminuer de façon profonde et durable la charge virale [35]. 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 [46].

### **III- METHODOLOGIE**

#### **1-Cadre D'étude :**

Notre étude a été effectuée dans le service de Gynécologie- Obstétrique et à la Pharmacie du CHU Gabriel Touré.

#### **1-1- Description du cadre d'étude :**

D'abord dispensaire central jusqu'en 1957 cette formation sanitaire fut érigée en Hôpital et baptisée Gabriel Touré en hommage à un étudiant voltaïque de médecine, décédé à Dakar à la suite d'une épidémie de charbon. L'Hôpital Gabriel Touré par sa situation géographique (situé en plein cœur du district de Bamako), est devenu un Centre Hospitalo- Universitaire (CHU) en 2007. C'est le CHU, le plus sollicité de la capitale.

Il est composé de :

- D'un nouveau bloc de quatre étages plus un sous sol réservé pour le stationnement des voitures de certains chefs de service. Dans ce nouveau bloc, on trouve l'administration, les salles de consultations, les bureaux de certains chefs de services et les bureaux des entrées.

- La Pharmacie ;
- Le service d'accueil des urgences ;
- Le service d'anesthésie réanimation ;
- Le cuisine ;
- Le logement de la surveillante de l'hôpital ;
- Le service de la pédiatrie ;
- Le service d'hépatogastro- entérologie ;
- Le service de cardiologie ;
- Le service de diabétologie ;
- Le service de médecine interne ;
- Le service d'Oto- rhino- laryngologie (ORL) ;

- Le service d'imagerie ;
- Le service de laboratoire d'analyse ;
- La morgue et la mosquée ;
- Le service de gynécologie- obstétrical ;
- Le service de traumatologie ;
- Le service de kinésithérapie ;
- Le service d'urologie ;
- Le service de chirurgie infantile.

**Le service de la pharmacie :** est l'un des services de cet hôpital. C'est un bâtiment simple composé de :

- Le bureau de la pharmacienne ;
- Le bureau de son adjoint ;
- Le bureau du major ;
- Le magasin;
- Deux lieux de ventes ;
- Une toilette.

**Le personnel comprend :**

- Une pharmacienne de service et son adjoint ;
- Un major ;
- Quatre comptables dont une dame ;
- Six infirmiers dont Quatre dames ;
- Un homme de surface ;
- Neuf internes.

**Fonctionnement :**

Les deux officines de ventes fonctionnent tous les jours, mais l'officine **II** ferme pendant un moment pour permettre aux travailleurs du jour de faire la comptabilité

avant l'heure de garde et l'officine I continue de fonctionner jusqu'à 15H. Elles contiennent les produits d'urgence par exemple le diazépam, les solutés.

Les stupéfiants sont dans le bureau de la pharmacienne.

Les produits sont livrés aux patients ou aux parents des patients grâce aux ordonnanciers de l'hôpital. Les recettes journalières sont versées au niveau du bureau des entrées par les comptables du jour.

Le magasin permet de ravitailler les deux officines, mais ce travail se fait par de commandes journalières. Les différentes formes de kit sont composées dans le bureau du major du service, par exemple le kit césarienne, le kit d'accouchement, le kit laparotomie. Le kit césarienne est gratuit au Mali depuis 2003.

Le bureau des ARV ou des médicaments pour les infections opportunistes permet la dispensation des antirétroviraux aux personnes vivant avec le VIH (PVVIH). Il contient trois armoires dont deux sont réservées pour la pédiatrie (laits et ARV) et l'autre réservée pour les adultes.

➤ **Le service de gynécologie obstétrique :**

C'est un bâtiment à deux niveaux. Il comprend 42 lits répartis entre 13 salles d'hospitalisation.

- **Au rez - de- chaussée :** on y trouve.

- Une salle d'urgence avec toilette interne ;
- Une salle d'accouchement avec deux tables d'accouchement ;
- Une de prise en charge du nouveau- né ;
- Une salle d'attente et de suite de couches immédiates avec deux lits ;
- Une e salle de garde pour les sages femmes ;
- Une toilette externe pour les sages femmes ;
- Un bureau pour le sage femme maîtresse ;
- Une salle de soins infirmiers ;

- Un bureau pour le major de l'hospitalisation ;
- Huit bureaux pour les gynécologues ;
- Huit toilettes externes pour les gynécologues ;
- Un bureau pour les déclarations d'actes de naissance ;
- Une salle des internes ;
- Une toilette pour les infirmières ;
- Cinq salles d'hospitalisations : A, B, C, D et E ;
  - Les salles A et B contiennent 3 lits chacune ;
  - Les salles C, D et E contiennent 2 lits chacune.
- **A l'étage** : on y trouve :
  - Le bureau du chef de service avec un secrétariat ;
  - La salle de garde des anesthésiants ;
  - Le bloc opératoire à froid avec un bureau pour le major, une salle de réveil, qui contient deux lits ;
  - Deux grandes salles d'hospitalisations A et B qui contiennent 12 lits chacune ;
  - Six salles uniques avec un lit chacune dont trois avec toilettes internes (H, I, J) et trois sans toilettes internes (C, D, F) ;
  - Deux toilettes externes pour les VIP (C, D, F) ;
  - Une salle de garde pour le gynécologue ;
  - Une salle de garde pour les CES de chirurgie.

**Le personnel comprend :**

- 1 professeur titulaire de gynécologie obstétrique qui est le chef de service ;
- 8 gynécologues- obstétriciens dont un assistant chef de clinique ;

- 4 médecins en spécialisation en chirurgie et 6 médecins en spécialisation en gynécologie- obstétrique;
- 28 étudiants faisant fonctions d'interne ;
- Une secrétaire ;
- La sage-femme maîtresse ;
- 24 sages-femmes ;
- L'infirmier chargé des pansements et 8 infirmières ;
- 3 aides de bloc opératoires ;
- L'anesthésiste de garde ;
- 6 Manœuvres.

### **Fonctionnement :**

Le service possède un bloc à froid qui fonctionne quatre jours /semaines pour les interventions programmées et d'un bloc pour les urgences chirurgicales gynécologiques et obstétricales qui fonctionnent 24H/24.

En, outre les consultations externes qui sont assurées tous les jours par deux gynécologues obstétriciens quatre jours/semaine du lundi au vendredi (en plus de la consultation, on fait le dépistage des dysplasies du col de l'utérus), sauf le jeudi.

Le jeudi est réservé exclusivement à la consultation gynécologique et la prise en charge antirétrovirale des femmes enceintes séropositives au VIH et les grossesses à risques (celles-ci ne sont pas séropositives). Un staff est organisé tous les premiers jeudi du mois avec les autres services chargés de cette prise en charge. L'équipe discute en général de l'efficacité des ARV, l'observance aux traitements, l'évolution de la grossesse et le suivi du nouveau-né.

**2- Type et durée d'étude :** il s'agissait d'une étude rétrospective sur la période de janvier 2006 à décembre 2006 et prospective sur la période allant de Janvier 2007 à Juin 2007, soit un total de 18 mois d'étude.

### **3- Patientes :**

#### **3-1- Population d'étude :**

Notre étude a porté sur toutes les patientes enceintes séropositives au VIH sous ARV reçues dans le service de Gynécologie Obstétrique du CHU Gabriel Touré.

##### **3-1-1- Critère d'inclusion :**

Ont été incluses dans notre étude, toutes les patientes séropositives au VIH sous traitement antirétroviral quel que soit le lieu de prescription et qui ont été suivies dans le service de gynécologie obstétrique du CHU Gabriel Touré.

##### **3-1-2- Critère de non inclusion :**

N'ont pas été incluses dans notre étude, toutes les patientes séropositives qui n'ont pas été mises sous traitement antirétroviral, et toutes les patientes séropositives non vues pendant cette période d'étude.

### **4- Matériels :**

Les données ont été colligées à partir des dossiers « IMAARV » et les dossiers obstétricaux des patientes et enregistrées sur le logiciel SPSS version 12.0.

#### **4-1- Support des données :**

La saisie et l'analyse des données ont été faites sur World version 2003 et le logiciel SPSS version 12.0.

#### **4-2- Définitions opérationnelles :**

- Charge virale indétectable : selon l'OMS, une charge virale est indétectable lorsque le nombre de virus dans le sang <400 copies/ml.
- Césarienne prophylactique : c'est une césarienne qui est réalisée avant le début du travail.

#### **IV- RESULTATS**

Pendant notre étude, nous avons enregistré 2554 patientes enceintes dont 360 séropositives, soit une fréquence de 14,1%.

**Tableau II : Répartition des patientes selon la tranche d'âge.**

<b>Tranche d'âge</b>	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage</b>
16-24	85	23,61
25-34	<b>210</b>	<b>58,33</b>
34-44	65	18,06
<b>Total</b>	<b>360</b>	<b>100,00</b>

Les patientes de la tranche d'âge 25-34 ans étaient les plus nombreuses (58,3%), avec une moyenne de 29,5 ans et les âges extrêmes étaient de 16-et 44ans.

**Tableau III : Répartition des patientes selon l'activité menée.**

<b>Activité menée</b>	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage</b>
Ménagère	<b>238</b>	<b>66,11</b>
Cultivatrice	1	0,28
Commerçante	26	7,22
Militaire	1	0,28
Fonctionnaires	21	5,83
Autres*	73	20,28
<b>Total</b>	<b>360</b>	<b>100,00</b>

Les ménagères étaient les plus représentées, soit 66,1%.

\* : les vendeuses, les élèves, les étudiantes, les teinturières, les employées de commerce, et les couturières.

**Tableau IV : Répartition des patientes selon le statut matrimonial.**

<b>Statut</b>	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage</b>
Célibataire	30	8,33
Divorcée	4	1,11
Mariée monogame	<b>188</b>	<b>52,22</b>
Mariée polygame	134	37,22
Veuve	4	1,11
<b>Total</b>	<b>360</b>	<b>100,00</b>

Les mariées monogames étaient les plus représentées, soit 52,22%.

**Tableau V : Répartition des patientes selon la résidence.**

<b>Résidence</b>	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage</b>
Bamako	<b>314</b>	<b>87,22</b>
Kayes	8	2,22
Koulikoro	28	7,78
Sikasso	8	2,22
Ségou	2	0,56
<b>Total</b>	<b>360</b>	<b>100,00</b>

Les patientes qui résidaient à Bamako, étaient les plus représentées, soit 87,22%.

**Tableau VI : Répartition des patientes selon le mode d'entrée.**

Mode d'entrée	Effectif	Pourcentage
Gastro- Entérologie de l' HGT	64	17,78
CESAC de Bamako	<b>164</b>	<b>45,56</b>
Maladie infectieuse de l' HPG	40	11,11
Maternité HGT	53	14,72
Médecine Interne de l' HPG	3	0,83
Clinique Privée	16	4,44
<b>Total</b>	<b>360</b>	<b>100,00</b>

Les patientes référées par le CESAC de Bamako étaient les plus représentées, soit 45,5%.

**Tableau VII : Répartition des patientes selon le Type de VIH.**

Type de VIH	Effectif	Pourcentage
VIH1	<b>334</b>	<b>92,78</b>
VIH2	8	2,22
VIH1+2	2	0,56
Non précisé*	16	4,44
<b>Total</b>	<b>360</b>	<b>100,00</b>

\* : il s'agit de patientes qui ont bénéficié des tests rapides non discriminatoires dans la salle d' accouchement.

Les patientes infectées par le VIH1 étaient les plus représentées, soit 92,7%.

**Tableau VIII : Répartition des patientes selon le statut sérologique du conjoint.**

<b>Statut sérologique du conjoint</b>	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage</b>
VIH1	99	27,50
VIH2	1	0,28
VIH1+2	1	0,28
Non fait	<b>201</b>	<b>55,84</b>
Négatif	58	16,11
<b>Total</b>	<b>360</b>	<b>100,00</b>

Les patientes dont les conjoints n'avaient pas effectué le dépistage étaient le plus représentées (55,84%).

**Tableau IX : Répartition des patientes selon le Taux de CD4 au cours de la grossesse.**

<b>CD4</b>	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage</b>
>350	<b>240</b>	<b>66,67</b>
<350	50	13,89
Non disponible	70	19,44
<b>Total</b>	<b>360</b>	<b>100,00</b>

Les patientes ayant un taux de CD4 >350/mm<sup>3</sup> étaient les plus représentées, soit 66,6%.

**Tableau X : Répartition des patientes selon le moment d'introduction des ARV.**

<b>Période d' ARV</b>	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage</b>
ARV avant grossesse	<b>214</b>	<b>59,44</b>
ARV pendant la grossesse	123	34,17
ARV au cours du travail	23	6,39
<b>Total</b>	<b>360</b>	<b>100,00</b>

La majorité des patientes étaient sous ARV avant la grossesse (59,44%).

**Tableau XI : Répartition des patientes selon la combinaison des molécules d'ARV et le schéma thérapeutique avant la grossesse.**

Schéma	Combinaison d' ARV	Fréquence	Pourcentage
<b>2INTI+1NNTI</b>	3TC+D4T+NVP	<b>111</b>	<b>51,87</b>
	(AZT + 3TC)+ NVP	12	5,61
	DDI+ 3TC+ NVP	1	0,47
	(AZT+3TC)+EFV	24	11,21
	3TC+ D4T+ EFV	15	7,01
	DDI+AZT+ EFV	1	0,47
	DDI+ 3TC+ EFV	1	0,47
	3TC+D4T+IDV	<b>16</b>	<b>7,48</b>
<b>2INTI+1IP</b>	(AZT+3TC) + IDV	11	5,14
	3TC+ DDI+ IDV	1	0,47
<b>2INTI+2IP</b>	(AZT+ 3TC) +IDV / RTV	7	3,27
<b>Total</b>		<b>214</b>	<b>100,00</b>

La combinaison D4T+3TC+NVP était la plus utilisée, soit 51,8%.

Le schéma 2INTI + 1NNTI était le plus représenté, suivi du schéma 2INTI+1IP.

La fréquence des patientes sous ARV avant de contracter la grossesse était 8,4% (n=214).

**Tableau XII : Répartition des patientes selon le changement de molécule au cours de la grossesse.**

<b>Changement de molécule au cours de la grossesse</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage</b>
Non	301	83,61
Oui	59	16,39
<b>Total</b>	<b>360</b>	<b>100,00</b>

Les patientes ayant bénéficié de changement de traitement étaient de 16,39%.

**Tableau XIII : Répartition des patientes selon les motifs de changement de certaines molécules et l'introduction des nouvelles molécules.**

<b>Molécules Changées</b>	<b>Motifs du changement</b>	<b>Molécules introduites</b>	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage</b>
	Charge virale élevée	IDV/RTV	14	23,73
<b>NVP</b>	Prurits		2	3,39
	Eruptions cutanées	IDV	2	3,39
		NVP	16	27,12
<b>EFV</b>	Contre indication	IDV/RTV	5	8,47
		IDV	11	18,64
<b>IDV</b>	Vomissements	RTV	6	10,17
<b>D4T</b>	Neuropathies	AZT	1	1,69
<b>D4T+3TC</b>	Neuropathies+ hépatite	DDI+ABC	1	1,69
<b>AZT+IVD</b>	Rupture médicament+ anémie	LVP/r+D4T	1	1,69
<b>Total</b>			<b>59</b>	<b>100,00</b>

L'Efavirenz (EFV) était la molécule la plus substituée pour contre indication (effets tératogènes), suivi de la NVP à cause de la charge virale élevée ou effets secondaires, tandis que l'IDV/RTV suivi de l' IDV, étaient les molécules les plus introduites au cours de la grossesse.

**Tableau XIV : Répartition des patientes selon le type de traitement (curatif ou préventif).**

Types de traitement	Effectif	Pourcentage
Curatifs	70	47,95
Préventifs	76	52,06
<b>Total</b>	<b>146</b>	<b>100,00</b>

Le traitement préventif était le plus représenté avec 52% des cas.

**Tableau XV : Répartition des patientes selon le traitement curatif au cours de la grossesse.**

SCHEMA	Combinaison d' ARV	Fréquence	Pourcentage
<b>2INTI+1NNTI</b>	3TC+D4T+NVP	<b>33</b>	<b>47,14</b>
<b>2INTI +1IP</b>	3TC+D4T+IDV	25	35,72
	(AZT +3TC)+IDV	12	17,14
<b>Total</b>		<b>70</b>	<b>100,00</b>

La combinaison 3TC+D4T+NVP était la plus représentée avec 32,88% des cas.

Le schémas 2INTI+1IP était le plus prescrit au cours de la grossesse avec 35,72% et 17,14% des cas.

**Tableau XVI : Répartition des patientes selon le traitement préventif au cours de la grossesse.**

<b>SCHEMA</b>	<b>Combinaison d' ARV</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage</b>
<b>2INTI+1IP</b>	(AZT+3TC)+IDV	5	9,43
<b>2INTI+2IP</b>	3TC+D4T+IDV+RTV	<b>31</b>	<b>58,49</b>
	(AZT+3TC) +IDV+RTV	17	32,08
<b>Total</b>		<b>53</b>	<b>100,00</b>

La combinaison (AZT+ 3TC) + IDV + TRV était la plus représentée.

Le schémas 2INTI+2IP était le plus prescrit au cours de la grossesse.

**Tableau XVII : Répartition des patientes selon la Charge Virale à l'accouchement.**

<b>Charge virale</b>	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage</b>
< 400 copies/ml	<b>297</b>	<b>82,50</b>
> 400 copies/ml	28	7,78
Non Disponible	35	9,72
<b>Total</b>	<b>360</b>	<b>100 ,00</b>

Les patientes qui avaient la charge virale indétectable, étaient les plus représentées.

**Tableau XVIII : Répartition des patientes selon la voie d'accouchement au CHU Gabriel Touré.**

<b>Voie accouchement</b>	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage</b>
Voie basse	<b>215</b>	<b>79,04</b>
Césarienne programmée*	52	19,12
Césarienne non programmée	5	1,84
<b>Total</b>	<b>272</b>	<b>100,00</b>

\* : prophylactique (28), après le début du travail (20), souffrances fœtales (3),  
Sur 360 patientes, 272 avaient accouché au CHU de l' HGT. L'accouchement par la voie basse était la plus représentée (79,04%).

**Tableau XIX: Répartition des patientes selon le choix d'alimentation.**

<b>Alimentation artificielle</b>	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage</b>
Oui	<b>326</b>	<b>96,45</b>
Non	12	3,55
<b>Total</b>	<b>338</b>	<b>100,00</b>

Plus de 96,45% des patientes avaient accepté l'alimentation artificielle.

Dans 20 cas le mode d'alimentation n'était pas précisé.

## **V- COMMENTAIRES ET DISCUSSION**

### **1- METHODOLOGIE**

Nous avons fait une étude rétrospective (du 1<sup>er</sup> janvier au 30 décembre 2006) et prospective (du 1<sup>er</sup> janvier au 30 juin 2007). De ce fait comme dans la plupart des études à collecte rétrospective, certains paramètres n'ont pu être précisés.

Notre étude a concerné toutes les patientes enceintes séropositives au VIH sous traitement antirétroviral, reçues dans le service de Gynéco Obstétrique du CHU Gabriel Touré. Certaines patientes ont été déclarées séropositives lors de la consultation pré natale, dans la salle d'accouchement et d'autres ont connu leur séropositivité avant de contracter la grossesse. Toutes ces patientes sont suivies dans le cadre de la PTME, et ont bénéficié du counseling quel que soit leur niveau d'instruction.

Pendant notre période d'étude, certaines patientes sont réticentes par rapport au dépistage lors de la CPN, à l'alimentation artificielle et l'information de leur conjoint, car elles ont eu peur de la stigmatisation, ou d'être divorcées. Tout ceci a pu causer un problème par rapport à la qualité de la prise en charge de ces patientes.

### **2- FREQUENCES**

2554 consultations prénatales ont été effectuées ; 8,4% (n =214) ont connu leur séropositivité et étaient sous traitement ARV avant de contracter la grossesse ; 5,6% (n =146) ont été mises sous traitement ARV au cours de la grossesse ou l'accouchement. En tout nous avons recensé 360 patientes séropositives.

Une étude sur la PTME réalisée dans la région de Ségou entre Décembre 2004 et Décembre 2006, avait trouvé que sur 22094 CPN effectuées, 340 étaient séropositives au VIH, soit 2,3% [47].

Le VIH1 était majoritaire dans notre étude avec 92,5% contre 2,2% pour le VIH2 et 0,5% pour le VIH1+2. Nos résultats sont comparables à ceux de **Bagayoko [2]** et

**Kattra [48]** qui ont trouvé respectivement 95,8% et 92,5% pour le VIH1. Cela s'explique par le fait que le type 1 est plus rencontré que le type 2 en Afrique de l'Ouest.

### **3- DONNEES SOCIO- DEMOGRAPHIQUES**

#### **3-1- L'âge**

La moyenne d'âge de nos patientes était de 29,5 ans, avec une prédominance dans la tranche d'âge qui est de 25 à 34ans. La plus jeune de nos patientes avait 16 ans tandis que la plus âgée avait 44 ans. Des résultats similaires ont été rapportés par **Bagayoko [2]** avec une moyenne de 28,9 ans, mais légèrement élevée à la moyenne d'âge notée chez **Diallo et al. [49]** en Guinée qui avaient trouvé 24,5 ans.

#### **3-2- Le statut matrimonial**

Les mariées étaient les plus touchées avec 89,4% suivies des célibataires (6,3%). Nos résultats sont comparables à ceux obtenus par **Yacine [50]** à Cotonou qui a trouvé que 88,9% des patientes étaient mariées. **Bagayoko [2]** et **Niaboula [51]** ont trouvé chacun dans leur étude une fréquence de 79,9%.

#### **3-3- Régime matrimonial**

Le régime monogamique était le plus représenté chez nos patientes, soit 52,2% ; suivi des polygames avec 37,2% .Nos résultats sont comparables à ceux de **Kattra [48]** en 2002. Par contre **Yacine [50]** au Bénin a rapporté que les polygames sont les plus touchées.

#### **3-4- Le mode d'entrée**

Au cours de notre étude, sur 360 patientes séropositives, 87.2% (n=314) résidaient à Bamako. Le CESAC a été le service qui nous a référé le plus de patientes (45,5%). Ceci peut s'expliquer par le fait que c'est l'une des premières structures à recruter des patients séropositifs d'une part et d'autre part par la collaboration qui existe entre les deux services. Les autres services qui sont impliqués dans la prise en charge (le service de gastro-entérologie de l' HGT ; le service des maladies

infectieuses de HPG ; et le service de médecine interne de HPG), nous ont aussi référé des patientes.

Une étude réalisée sur les anticorps anti VIH en 2006 a montré que les femmes séropositives résidaient en grande partie à Bamako et beaucoup étaient référées par le CESAC. Cela peut s'expliquer par le fait que l'hôpital est situé à Bamako [52].

### **3-5- La profession**

Les patientes qui n'avaient pratiquement pas d'activités génératrices de revenus, c'est à dire les ménagères étaient les plus touchées avec 66,1%. Nos résultats sont comparables à ceux obtenus par **Bagayoko [2]**. Cette situation peut s'expliquer par le statut de la femme au Mali.

### **3-6- Le conjoint**

Le statut sérologique du conjoint n'a été pas fait dans 55,5% des cas. **Niaboula [51]** avait trouvé que plus de 59,8% des conjoints ne connaissaient pas aussi leur statut sérologique.

## **4- SUIVI BIOLOGIQUE**

Pendant la période d'étude **240** patientes (66,6%) avaient un taux de CD4 supérieur à 350/mm<sup>3</sup>, tandis que 70 patientes n'ont pas de CD4 disponibles.

Les patientes ayant une charge virale indétectable à l'accouchement sont les plus représentées (82,5% des cas). Par contre **Doumbia [7]** a trouvé que seulement 7 patientes sur 239 avait une charge virale, mais sans préciser si elles étaient indétectables ou pas, tandis que 66,6% de ces patientes avaient un taux de CD4 supérieur à 350/mm<sup>3</sup>. Ceci peut s'expliquer par l'amélioration de la qualité de la prise en charge sur le plan des examens biologiques.

## **5- TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL**

Les ARV ont permis d'améliorer le pronostic des patientes en termes de survie et une réduction considérable quant à la transmission du VIH de la mère à l'enfant. Selon une étude réalisée à Paris, le taux de transmission se situait entre 15% et 20%

avant le traitement à l'AZT ; sous traitement ARV, ce taux a considérablement diminué (5%) [53].

Au cours de notre période d'étude, 214 patientes étaient sous ARV avant de contracter la grossesse, 146 avaient été mises sous ARV au cours de la grossesse dont 23 au cours de l'accouchement.

### **5-1- ARV avant la grossesse**

Le schéma 2INTI+ 1INNTI était le plus représenté. Il était composé de 3TC+D4T+NVP dans 51,8% des cas. Cela peut s'expliquer par le fait que la 3TC+D4T+NVP a été retenue comme schéma de première intention par la politique nationale de prise en charge. Par contre **Bagayoko [2]**, a trouvé que sur 72 patientes seulement 5 (6,9%) étaient sous ARV avant la grossesse.

### **5-2- ARV au cours de la grossesse**

Les schémas 2INTI+IP (curatif) et 2INTI + 2IP (préventif), étaient les plus prescrits au cours de la grossesse. Ce schéma est composé de 3TC+D4T+IDV/RTV (58,49%), suivi de D4T+ 3TC+ IDV. **Doumbia [7]** et **de Bagayoko [2]** qui ont évoqué que le schéma 2IN+ 1IP est le plus représenté ; par contre les molécules qui composent ce schéma sont différentes.

Selon une étude réalisée en France, 200 patientes enceintes séropositives suivies correctement, ont été mises sous trithérapie (2IN+1IP) à 36 semaines d'aménorrhée. Elles ont accouché sans aucune augmentation du taux de malformation et la charge virale était indétectable à l'accouchement [54].

### **5-3- Au cours du travail**

Conformément à la politique nationale de prise en charge des femmes enceintes séropositives au VIH, 1 AZT en perfusion associée à la NVP (comprimé) en mono dose a été administrée à 23 patientes (6,3%) au cours du travail. Il s'agissait de patientes mal ou non suivies.

#### **5-4- Le motif du changement**

Le traitement ARV nécessite plus d'attention chez les patientes surtout au cours de la grossesse. C'est ainsi que certaines molécules avaient été substituées pendant le suivi, notamment l'EFV a été changée dans 49,27% des cas pour risque d'effets tératogènes dans le 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse suivi de la NVP (30,34%) pour charge virale élevée ou effets secondaires. Cependant les IP ont été les molécules les plus introduites, notamment l'IDV et la RTV étaient les plus utilisés pendant notre étude.

### **6- GROSSESSES ET ACCOUCHEMENTS**

#### **6-1- Accouchements**

Près de 9 patientes sur 10 ont accouché à Gabriel Touré. L'accouchement par la voie basse représente 83,8% des cas et la césarienne programmée 15,2%. Nos résultats sont comparables à ceux de **Niaboula [51]** et **Bagayoko [2]**, qui ont eu respectivement 80% et 86,6% des accouchements par voie basse.

#### **6-2- Alimentation du nouveau né**

Depuis que l'alimentation maternelle et l'alimentation mixte sont reconnues comme pourvoyeuses de contamination de la mère à son enfant, la tendance est dans la plupart des pays à l'alimentation artificielle. Dans l'immédiat, l'alimentation artificielle a été adoptée aussi bien dans les pays développés, que dans les pays à ressources limitées [6]. Dans le cadre de notre étude nous avons enregistré 326 patientes qui ont accepté l'alimentation artificielle, soit 96,45%, contre 34 patientes qui préféraient l'alimentation maternelle malgré les risques.

Nous avons respecté ce choix, mais les conseils étaient donnés : alimentation maternelle associée à un sevrage dès le six (6) mois de l'alimentation. Nos résultats sont proches de ceux rapportés par **Yacine [50]**. Par contre **Niaboula [51]** a trouvé que 58,2% des cas ont adhéré à l'alimentation. Cela peut s'expliquer par le fait que

notre étude a été faite au moment où l'Etat malien a mis à la disposition de notre structure le substitut de lait. Aussi pouvons citer la collaboration de l'HGT avec certains partenaires qui ont aidé à soutenir les efforts locaux en mettant à la disposition de l'équipe PTME du lait artificiel. Tous ces faits ont permis de la dotation plus ou moins régulière de cet aliment nécessaire à la réduction du taux de transmission du VIH de la mère à l'enfant.

Cependant, bien que ces patientes aient accepté l'alimentation artificielle, nous avons souvent assisté à une rupture de lait au niveau de la pharmacie et alors certaines avaient recours à l'alimentation maternelle.

## **VI- CONCLUSION**

L'introduction des antirétroviraux était une étape importante dans le cadre de l'amélioration de la prise en charge thérapeutique des femmes enceintes infectées par le VIH. Ceci permet aux femmes enceintes séropositives de jouir de leur droit fondamental d'être mères.

Au cours de notre étude, 360 patientes enceintes ont été déclarées séropositives et ont été toutes mises sous traitement antirétroviral au cours du suivi.

Les deux sérotypes ont été rencontrés, avec une prédominance du type 1 (92,7%). La plupart de ces patientes étaient monogames (52,2%) et ménagères (66,1%). Avant la grossesse, le schéma comportant 2IN+ 1NNTI est le plus représenté. Au cours de la grossesse 2INTI+1IP et 2INTI +2IP sont les schémas le plus prescrits. L'EFV a été la molécule la plus substituée (49,7%) suivi de la NVP (30,3%). Les motifs de la substitution de ces molécules étaient la contre indication surtout dans le premier trimestre de la grossesse (EFV), et pour charge virale élevée ou pour effets secondaires (NVP). L'alimentation artificielle est acceptée par la plupart (96,45%) de nos patientes au cours du suivi.

La qualité de PTME repose sur entre autre la prescription et le suivi des ARV. Ceci nécessite un environnement adéquat et un personnel disponible.

## **RECOMMANDATIONS**

### **Aux Prestataires**

- Mettre une trithérapie à base de 2IN +1IP chez les patientes vues tardivement (36<sup>em</sup> semaine grossesse) ;
- Renforcer le counseling des patientes sur l'importance du traitement ARV et de l'alimentation artificielle ;
- Impliquer massivement les différentes associations (SABOGYNUMA) dans les activités de PTME ;
- Proposer un test de dépistage à toutes les femmes vues en CPN.
- Mettre si possible toutes les femmes séropositives en période d'activité génitale et ayant un traitement contenant l'EFV sous contraceptif.
- Rechercher systématiquement à chaque renouvellement d'ordonnance une grossesse ( interrogatoire et examen gynécologique) chez les patientes sous EFV.

### **A la population**

- Respecter le mode d'emploi des ARV expliqué lors de la dispensation.
- Informer les prescripteurs de tout retard de règle sous EFV.

### **Aux autorités sanitaires et bailleurs de fonds**

- Rendre disponibles les ARV dans tous les sites de PTME ;
- Renforcer l'approvisionnement en lait dans tous les sites de PTME surtout au CHU Gabriel Touré.

*Prise en charge des femmes enceintes sous ARV*

## **VII-REFERENCES**

### **1- AUBRY P.**

MEDECINE TROPICALE : le sida tropical (infection par le VIH/ SIDA et tropiques) ; Actualités 2008, consulté le 08- 01-08.

WWW. Médecine tropicale.mht

### **2- BAGAYOGO A.**

Prise en charge des femmes enceintes infectées par le VIH dans le service de gynécologie - obstétrique de l'Hôpital Gabriel Touré à propos de 72 cas.

Thèse Médecine, Bamako: 2004 ; 81.

### **3- PICHARD E et al.**

Malintropé Afrique : Manuel de maladies infectieuses pour l'Afrique ; infection par le VIH et le SIDA. Masson, Paris, Mai 2002, p589.

### **4- ALZOUMA A.**

Etudes comparatives des politiques des gestions des ARV dans cinq pays de l'Afrique de l'Ouest : Mali ; Sénégal, Côte d'Ivoire, Burkina- Faso et Niger.

Thèse : Pharm ; Bamako : 2002 ; 52.

**5- Ministère de la Santé, Cellule de Coordination du Comité Sectoriel de Lutte contre le Sida (CCCSLS) : Compétence en counseling, Politique et protocole de prise en charge antirétrovirale en matière de VIH SIDA : août 2006 ; 65-80.**

**6- www.international.html.**

Avis, suivre des recommandations « promouvoir l'accès aux antirétroviraux des femmes enceintes vivants avec le VIH SIDA dans le pays du SUD » : consulté le 17/05/2005.

**7- DOUMBIA D.**

Prévention de la Transmission Mère –Enfant du VIH de Janvier 2002 à Décembre 2005 dans le service de Gynéco Obstétrique du CHU Gabriel Touré.

Thèse : Méd ; Bamako : 2008 ; 121 ; 3-95.

**8-DELANOE et al.**

La lutte contre le Sida en Afrique les actions de la ville de Paris – 2006 : accès aux antirétroviraux pour les femmes enceintes et leurs familles (Cameroun).

Paris info, Baume- les – Dames, novembre 2006 ; 38-48.

**9- BARRE S F.**

HLVIH as the cause of AIDS. Lancet 1996; 348- 15.

**16- F DENISE, S M'BOUP, A SANGARE, G LEPNARD, M VERDIER, S RANGER.**

Les virus de l'immunodéficience humaine. Structure, organisation génétique, réplication. « SIDA Infection à VIH aspect en zone tropicale ».

Médecine tropicale ; édit : MARKTING/ELLIPSES 1989, 353.

**11- DIOUF A ; AVRIL A ; CISSE ML ; BOUAICHA JC ; SOW I; CISSE G.**

Prévention de la transmission mère enfant du VIH en milieu hospitalier à Dakar au Sénégal. J. SAGO, 2005 ; 1- 44.

**12- Initiative Malienne d'Accès aux Antirétroviraux ; EDSM-IV.**

Plan d'action, atelier, Bamako 2001-2006.

**13- BRUN-VENIZET F, DAMOND F et al.**

Virus d'Immunodéficience Humaine

Encycl Méd chirur, édits scientifiques et médicales, Elsevier, Paris, maladies infectieuses : 8-050-B-11 ; 2000 ; 10.

**14-ANONYME**

Eude du mécanisme d'incorporation sélective de l'ICAM-1 par le VIH et évaluation. w w w . 20% multiplication 20% virale. Htm. 27 Février 2004.

**15- BRUN F, DAMOND F, DESCAMPS D, SIMON F.**

Virus de l'immunodéficience humaine. Maladie infectieuse Paris 2000 ; 8-050-B-11 : 10.

**16- COFFIN JM.**

Structure and classification of retrovirus in levy J A.

The retoviridae. New York : plenum, 1992 : 19-50.

**17- KLATZMANN D, BARRE SINOUSI F, NUGEYRE MT et al.**

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

**18- ANONYME**

Multiplication Virale, Virologie Médicale.

[www.microbeedu.org/etudiant/multivirale.html](http://www.microbeedu.org/etudiant/multivirale.html). Consulté le 26 février 2007.

**19- CYCLE DE REPLICATION DU VIH.**

WWW. Snv. Jussieu. Fr/vie /Dossiers/ SIDA/3cycle.htm. Consulté le 15 Mars 2006.

**20- SANGARE KA ; COULIBALY IM ; EHOUMAN A.**

Séroprévalence du VIH chez les femmes enceintes dans dix régions de Côte d'Ivoire ; santé : 1998 ; 8- 3 ; 193-5.

**21- ROUZIUX C ; COSTAGHOLO ; BUTLERY'S M et al.**

Estimated timing of mother to child VIH1 transmission by use of a markov.

Epidemiology 1995 ; 142: 1330-7.

**22- DUM DT; SIMONDS RJ; BULTERY' S M et al.**

Intervention to prevent vertical transmission of VIH1: effects on viral detection rate in curly infant samples. AIDS 2000; 14: 142-8.

**23- TUOMALA RE ; SHAPIRA D; EMAFENSION LM ; BRYSONY ; CULNANE M ; HUGUES ; M D et al.**

Antiretroviral therapy during pregnancy and the risk of and adverse outcome. England. Med 2002. 346 (24) /1863-70.

**24- BROSSARD Y B; AUBIN JT; MANDELBROT Let al.**

Frequency of carly in utéro VIH1 infection a blind NDA polymerase chains reaction. Study on 100 foetal thymuses. Aids 1995- 59: 359-66.

**25- BROSSARD Y B; AUBIN JT et al.**

Testing for in utero HIV with foetal blood sampling. Am J obstet gynecology: 1996 ; 175 ; 489-93.

**26- GEEDERT ; DULIEGE AM.**

Amos C and the international registry of HIV. Exposed twins, high risk of HIV1 infection for first-born twins The lancet : 1991 ; 338 ; 1471-75.

**27- MIOTTI PG, TAHA KUNWENDA N I et al.**

HIV transmission through breastfeeding= a study in Malawi. Jama, 1999 ; 282 ; 744-9.

**28- LORY V; NEWELL M L; DAB'S F et al.**

International multicenter pooled analysis of late postnatal mother to child transmission of HIV1 infection. Lancet 1998. 352 : 597-600

**29- IONNANIDIS JPA ; ABRAM S et al.**

Perinatal transmission of HIV type 1 be pregnant women with RNA virus loads < 1000 copies /ml. J infect Dis 2001 ; 183 : 539-45.

**30- AUBIN JT ; MANDELBROT BROSSARD Y B ; Let al.**

Testing for in untero VIH with foetal blood sampling. Am Obstetric Gynecology 1996-175 ; 489-93.

**31- MANDELBROT L et al.**

Grossesse et infection par le VIH. Edition 2004. 38 ; 441- 57.

**32- WWW. Who. Int.**

Rapport de la X<sup>ème</sup> conférence internationale sur le sida et les infections sexuellement transmissibles, Abidjan 1997, 15/06/2002.

**33- TRAZIE B G.**

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

Thèse : pharmacie, Abidjan 2001 ; 330.

**34- DARWSEING J M ; GIRARD P M.**

Infection à VIH ; Mémento thérapeutique 1999 ; édition Dion Paris 317

**35- C KATLAMA, G PIALOUX, P GIRARD.**

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

**36- ENCYCLOPAEDIA.**

<http://fr.wikipedia.org/wiki/MK0518> (encyclopaedia: 10 Mai 2008).

**37- GIMENZ F ; BRAZIER M et al.**

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

**38- KOHL N, EMIMI E et al.**

Active human immunodeficiency virus protease is required for viral infectivity.  
Proc. Natl ACAA SCI 1988 ; 85 : 4686-91.

**39- Laboratoire National de Contrôle des Médicaments (LNCM).**

Rôle du pharmacien dans la prise en charge des PVVIH : expérience de l'Initiative Sénégalaise d'Accès aux ARV (ISAARV) Octobre 2001, Dakar Sénégal.

**40- KATLAMA C ; PIALOUX G ; GIRARD P M.**

Virus d'Immunodéficience Humain 2004 ; 6 : 229-239- Paris / Doins, 2001 ; 541.

**41- JEAN M-G ; ANNE M-T ; PIERRE M-G.**

Infection à VIH. Mémento thérapeutique 2005 (7<sup>ème</sup> édition) ; 21-23 ; 423.

**42- MAIGA Z.**

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

Thèse Pharm., Bamako : 2003, 44.

**43- 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.

**44- MOLLA A, KORNEYVA M, GAO Q et al.**

Ordered accumulation of mutations in HIV protease confers resistance to ritonavir. Nature Med 1996: 27; 760-6.

**45- DIABY D.**

Evaluation de l'efficacité immunité virologie des traitements ARV en usage dans trois centres de soins accrédités en côte d'ivoire : CIRBA, CAT d'Adjamé, Pédiatrie du CHU de Yopougon.

Thèse Pharm., Bamako : 2001, 26 : 25-46.

**46-SIBY M.**

Suivi de l'observance des patients sous traitement antirétroviral dans le service de Gastro- Entérologie de l'hôpital Gabriel Touré.

Thèse Pharm, Bamako : 2005, 37 ; 2-77.

**47- Ministère de la Santé, CCCSSL/VIH.**

Prévention de la Transmission Mère Enfant (PTME) du VIH en zone décentralisée : l'expérience de la région de Ségou.

Quatrième journées VIH/SIDA à Bamako « Prise en charge globale du VIH : Passage à Echelle ».

**48- KATTRA NM.**

Etude de la prévalence des MST/VIH et des facteurs de risque de l'infection par le VIH chez les femmes enceintes dans les régions de Koulikoro, Sikasso et Mopti en République du Mali. Thèse Pharmacie, Bamako : 1999 ; 60 : 96.

**49- DIALLO M S et al.**

VII congrès de la SAGO, II<sup>ème</sup> congrès de la SO.MA.G.O. Abstract, 2003.

**50- YACINE M.**

Evaluation de la mise en œuvre de la PTME du VIH à l'hôpital mère-enfant « LANUINE » de Cotonou au Bénin.

Thèse Med ; Bamako : 2005, 96 ; 20-45.

**51- NIABOULA K.**

Bilan de cinq années de prise en charge des enfants nés de mères séropositives dans le service de pédiatrie à HGT

Thèse Med ; Bamako : 2006, 363 ; 52-73.

**52- DORMONT J.**

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

**53- MAIGA M et al.**

Séroprévalence des anticorps contre le VIH chez les femmes enceintes de Bamako et de Sélingué. Méd. Afrique noire 1992 ; 39.

**54- FABIENNE M.**

Recommandation 2004 : ARV et grossesse chez les femmes enceintes séropositives WWW.Actualités 2004 VIH et Grossesse.mht. Consulté le 05 septembre 2005).

## **FICHE SIGNALÉTIQUE**

**Nom : Cissé**

**Prénom : Mody**

**Email.cisstmody@yahoo.fr**

**Titre de thèse :** Suivi de la prise en charge des femmes enceintes séropositives au VIH sous traitement ARV dans le cadre de la PTME dans le service de Gynéco Obstétrique au CHU Gabriel Touré de janvier 2006 à juin 2007.

**Année :** 2007-2008

**Ville de soutenance :** Bamako

**Lieu de dépôt :** Bibliothèque de la faculté de Médecine et de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie

**Secteur d'intérêt :** Gynécologie, Gastro- entérologie, Maladies infectieuses.

### **Résumé**

Le but de cette étude était d'évaluer la prise en charge des patientes enceintes séropositives sous traitement antirétroviral sur une période de 18 mois.

Il s'agissait d'une étude rétrospective allant du 1<sup>er</sup> Janvier au 31 Décembre 2006, et prospective du 1<sup>er</sup> janvier au 30 juin 2007, ayant porté sur des patientes enceintes séropositives au VIH sous traitement antirétroviral, reçues dans le service de gynéco obstétrique du centre hospitalier universitaire Gabriel Touré de Bamako.

Pendant cette étude, 360 patientes avaient été recensées avec un âge moyen de 29,8 ans dont la plus jeune avait 16 ans. La plupart de nos patientes étaient mariées et étaient sous un régime monogamique (52,2%). Les ménagères étaient les plus touchées (66,1%). Elles résidaient en grande partie à Bamako (87,2%) et avaient été référées en majorité par le CESAC (45,5%). Le type 1 était le plus rencontré (92,7%). La majorité de nos patientes avaient un taux de CD4 supérieur à 350/ mm<sup>3</sup> (66,6%) et une charge virale indétectable (82,5%) à l'accouchement.

L'association 2INTI+ 1INNTI était le plus prescrit avant la grossesse, et 2INTI+ 1IP et 2INTI+ 2IP étaient les plus représentés au cours de la grossesse.

Les motifs du changement de traitement étaient les contre indications, la charge virale élevée, les effets secondaires. Le suivi de nos patientes a révélé que la majorité avaient accouché au centre d'étude (272 patientes), et sur 360 patientes recensées, 326 avaient accepté l'allaitement artificiel.

**Mots clés : VIH, Suivi ARV, Patientes enceintes, CHU Gabriel Touré.**

## SERMENT DE GALIEN

### **SERMENT DE GALIEN**

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

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

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

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

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

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

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

# Je le jure