

suivis au centre d'écoute de soins, d'animation et de conseils de Bamako

**Ministère de l'éducation  
nationale**

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



**UNIVERSITE DES SCIENCES DES TECHNIQUES ET DES  
TECHNOLOGIES DE BAMAKO**



**Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie**



Année universitaire 2018-2019

Thèse n° : ...

## **TITRE**

**Etude des échecs thérapeutiques de deuxième ligne  
chez les patients adultes sous thérapie  
antirétrovirale suivis au centre d'écoute de soins,  
d'animation et de conseils de Bamako**

**THESE DE MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement le 27 / 03 / 2019 devant la Faculté de  
Médecine par

**Mlle Kadidiatou TAMBOURA**

Pour obtenir le grade de

**DOCTEUR EN MEDECINE (DIPLOME D'ETAT)**

### **JURY**

Président : **Pr Ibrahima I MAIGA**

Membres : **Dr Zoumana DIARRA**

**Dr Yaya KASSOGUE**

Co-directeur: **Dr. Issa KONATE**

Directeur : **Pr. Sounkalo DAO**



# DEDICACES

**A Allah :** Le Tout Puissant, le miséricordieux toutes les louanges t'appartiennent.

Tu m'as assisté tout au long de ma vie, je te prie seigneur d'accepter ce modeste travail en témoignage de ma reconnaissance et de ma foi. Et que ta bénédiction soit sur notre prophète (PSL), sur ses compagnons et sur tous ceux qui le suivent sur le droit chemin. Par tes plus beaux noms, seigneur je te demande de mettre de la sincérité dans ce travail et que tu m'en fasses bénéficier dans ce monde et à l'au-delà.

**A mon père : Bilaly Tamboura**

Cher père, ta bonté extrême et surtout ta patience font de toi un homme de qualité. Tu m'as tout donné, une éducation exemplaire, tu m'as appris la crainte de Dieu en tout moment, et la loyauté dans la vie quotidienne. Tu as su m'inculquer très tôt le sens du devoir et de la responsabilité. Tes encouragements et surtout ta confiance en ma personne ont été une grande fierté pour moi. Que Dieu te garde longtemps auprès de nous le plus longtemps possible. Ce résultat est le fruit de ton amour et de ta rigueur. Sois en fier. Je t'aime papa.

**A ma tendre et adorable maman: Fatoumata Maré**

Ce travail est le fruit de ton amour et ta dévotion pour tes enfants. Mère éducatrice et exemplaire, tu as toujours été aux côtés de tes enfants ainsi que tous tes proches. Tu nous as enseigné les règles de la morale, de l'honnêteté, de la bonne conduite, et l'amour du prochain. Tu as guidé nos pas, veillé sur nous et tu nous as toujours entouré de cette tendresse que seules les mères sont capables d'offrir à leurs enfants. Sans tes encouragements, tes conseils, tes prières et bénédictions, ce travail n'aurait jamais pu être réalisé. Je ne trouverai pas ici de mots pour t'exprimer mes sentiments. Que ce modeste travail soit le témoignage de ma profonde affection. Je prie le Tout puissant de te prêter longue vie et promet avec son accord d'être fidèle

aux enseignements reçus. Saches ma maman chérie que je t'aime plus que tout sur cette terre.

**A ma grande sœur : Mme Tounkara Aissata Tamboura**

C'est le sang qui nous unit ; les mots me manquent pour exprimer toute ma reconnaissance tu nous a toujours mis sur le bon chemin dès l'enfance malgré nos caprices. Je te prie d'accepter à travers ce modeste travail ma sincère gratitude. Que Dieu te bénisse ma grande sœur.



# REMERCIEMENTS



**A mes frères et sœur : Moussa, Ousmane, Samba, Aminata**

Merci à vous pour le soutien. Je vous porte dans mon cœur, que Dieu vous donne santé et longévité. Ce travail est pleinement le vôtre.

**A mon amie : Mme Traoré Korotoumou Ouattara**

Nous avons eu à partager des bons et des durs moments durant nos cycles d'études malgré tout nous sommes restées unies comme des jumelles et par la grâce de DIEU on a réussi, tu es non seulement une amie et une petite sœur pour moi. Merci ma chère amie.

**A mes tantes : Mariam, Rehana, Tako et Fadi ainsi que toutes les autres**

Les mots me manquent pour exprimer ce que je ressens. Recevez ici ma profonde reconnaissance.

**A mon ami Brisse :**

Merci pour le soutien que Dieu te récompense

**A tous mes ami(e) : Afissatou, Diaretou, Nassira, Sylla, Cissé, Dado, Soungo, Christophe, Sira, Sagara Aissata, Brisse, Eveline, Nah Konimba et tous dont les noms ne sont pas cités.**

Dieu ne place jamais les hommes sur le même chemin au hasard, vous étiez toujours à mes côtés dans les situations de joie et de difficulté. Vos apports multiformes ainsi que vos conseils pour la réalisation de ce travail ont été sans limites. Ce travail est le vôtre.

**A tous mes camarades de promotion**

Je garderai les bons souvenirs que nous avons eu à partager ensemble. Trouvez ici l'expression de ma profonde gratitude. Et surtout prions pour le repos éternel de notre cher responsable de classe Bamory Koné dors en paix BC nous t'oublierons jamais.

**Au Professeur Sounkalo DAO :**

Tout ce travail est votre oeuvre. Mon cher maître cela ne surprend guère ceux qui ont eu le privilège de vous côtoyer. Votre rigueur scientifique, votre amour du travail bien fait, votre humanisme, votre discrétion enviable et votre modestie illustrent vos qualités d'homme de science. Puisse Allah le Tout Puissant vous accorde une longue vie dans la santé. C'est l'occasion, cher maître de vous exprimer mes sincères remerciements.

**A tous les encadreurs du service des Maladies Infectieuses : Dr Issa, Dr Cissoko, Dr Soumaré, Dr Jean Paul, Dr Assetou, Dr Sogoba, Dr Magassouba, Dr Cissé, Dr Bah, Dr Oueleguem.**

Merci infiniment pour votre soutien, vos conseils. Chers Maîtres, les mots nous manquent pour témoigner notre reconnaissance, non seulement pour l'intérêt que vous portez à ma personne et mon travail, mais aussi, la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de m'encadrer. Notre séjour dans votre service nous a permis d'apprécier en vous vos imminentes qualités humaines et scientifiques.

Votre rigueur dans la démarche scientifique, et votre souci du travail bien fait.

Veillez accepter chers Maîtres, l'expression de notre profonde gratitude et notre considération.

**A tous les DES du service des maladies infectieuses : Dr Kaboré Mikaila, Dr Fodé Kouyaté, Dr Bintou Coulibaly, Dr Meli Hermine, Dr Abdoulaye Zaré.**

Vous avez été constamment auprès de nous pour notre formation, trouvez ici nos sincères remerciements.

**A tous les internes du service des maladies infectieuses : Moise, Sophie, Cofele, Nancy, Stéphane, Perrine, Thierry, Landry, Laurenche.**

Recevez mes remerciements les plus sincères.

**A tout le personnel du service des maladies infectieuses,**

Recevez ici mes remerciements les plus sincères.

**A toutes les personnes vivant avec le VIH SIDA :**

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





# **HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY**

**A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DU JURY,**

**Professeur Ibrahim Izetiégouma MAÏGA**

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

Cher Maître,

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider ce jury malgré vos multiples occupations. Vous n'avez cessé de nous fasciner par l'étendue de vos connaissances scientifiques. Votre sagesse, votre disponibilité et votre intégrité ne constituent qu'une partie de vos qualités. Veuillez trouver ici l'expression de notre profonde gratitude. Puisse Dieu le Tout Puissant vous garder aussi longtemps que possible afin que nous profitons de la légende que vous êtes.

**A NOTRE MAITRE ET MEMBRE DU JURY :**

**Dr KASSOGUE Yaya**

- ✓ **Docteur en Médecine, PhD en Génétique et Pathologie Moléculaire,**
- ✓ **Maître Assistant en Génétique et Pathologie Moléculaire à la FMOS,**
- ✓ **Lauréat du prix de thèse Pharo 2009, Marseille, France,**
- ✓ **Investigateur principal du projet « Etude de la pharmacogénétique des ARVs au Mali, Afrique de l'Ouest ».**

Cher maître,

C'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant de siéger dans ce jury, malgré vos nombreuses occupations. La clarté de votre enseignement, votre simplicité et votre sens élevé du devoir ont forcé notre admiration. Veuillez accepter l'expression de notre profonde gratitude.

**A NOTRE MAITRE ET JUGE,**

**Docteur Zoumana DIARRA**

- ✓ **Médecin coordinateur du centre d'Ecoute de soins d'Accompagnement et de Conseil (CESAC) de BAMAKO,**
- ✓ **EX Médecin coordinateur de l'Unité de Soins d'Accompagnement et de Conseils (USAC) des personnes infectées par le VIH et le SIDA du CSREF de la commune V du district de BAMAKO.**

Cher maître,

Vous avez accepté de juger ce travail malgré vos multiples occupations. Votre disponibilité, votre amour pour le travail bien fait et votre courtoisie sont là quelques-unes de vos qualités qui ont forcé notre admiration. Recevez ici l'expression de notre profonde gratitude.

## **A NOTRE MAITRE ET CODIRECTEUR**

### **Docteur Issa KONATE**

- ✓ **Spécialiste des Maladies Infectieuses et Tropicales ;**
- ✓ **Maître Assistant à la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie (FMOS) ;**
- ✓ **Secrétaire administratif de la SOMAPIT ;**
- ✓ **Praticien hospitalier du CHU du Point G ;**

Cher maître,

Vous nous avez honoré en acceptant de codiriger ce travail.

Nous avons beaucoup apprécié votre bon sens et votre amour pour le travail bien fait. Votre disponibilité, votre simplicité, vos connaissances scientifiques et vos qualités humaines font de vous un modèle pour les étudiants. Nous vous remercions sincèrement.

Que Dieu le Tout Puissant éclaire votre chemin.

**A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE,**

**Professeur Soukalo DAO**

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

Cher maître,

En acceptant de diriger ce travail, nous avons pris conscience de la confiance que vous avez placée en nous. Votre amour du travail bien fait, votre culture de l'excellence, votre souci de transmettre le savoir, votre humilité, votre simplicité et votre humanisme font de vous un homme respectueux, respectable et d'une immense grandeur.

Cher Maître veuillez recevoir en toute modestie l'expression de notre immense gratitude.

Qu'Allah vous récompense pour votre bienfait.

## LISTE DES ABREVIATIONS

**3TC** : Lamivudine

**ABC** : abacavir

**ARV** : (médicaments) antirétroviraux

**ADN / ARN** : Acide désoxyribo-nucléique / Acide ribo-nucléique

**AZT** : Zidovudine

**CCR5** : Récepteurs de  $\beta$  Chemokines

**CV** : Charge Virale

**CXCR4** : Récepteurs de  $\alpha$  Chemokines

**DDC** : Zalcitabine

**DDI** : Didanosine

**D4T** : Stavudine

**CD4** : Cluster of différenciation 4

**CESAC** : Centre d'Ecoute de Soins, d'Animation et de Conseil

**CPK** : Créatine Phosphokynase

**D4T** : Stavudine

**EFZ** : Efavirenz

**FMOS** : Faculté de Médecine et d'Odonto Stomatologie

**GP** : Glycoprotéine

**HTLV** : Human T- Cell Leukaemia Virus

**IDV** : Indinavir

**INNTI** : Inhibiteur Non Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse

**INTI** : Inhibiteur Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse

**IO** : Infections Opportunistes

**IP** : Inhibiteur de Protéase

**IK** : indice de Karnosky

**IST** : Infections Sexuellement transmissibles

**LPV/r** : Lopinavir / Ritonavir

**M6** : Sixième mois du traitement

**M12** : Douzième mois du traitement

**Nef**: négative factor

**NFS** : Numération Formule Sanguine

**NVP** : Névirapine

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

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

**PCR** : Polymerase Chain Reaction

**PVVIH** : Personnes Vivant avec le VIH

**R** : Ritonavir

**Rev** : Regulator Virus

**SIDA** : Syndrome d'immunodéficience acquis

**SQV/r** : Saquinavir / Ritonavir

**TAT**: Transactivor

**TB** : Tuberculose

**TDF**: Ténofovir

**USA**: United States of America

**VHB** : Virus hépatite B

**VHC** : Virus de l'Hépatite C

**VIH** : Virus d'immunodéficience Humain

**Vif** : Virus Infectivity Factor

**ZDV** : Zidovudine



## **Liste des tableaux et des figures**

|  |    |
|--|----|
| Figure 1 : schéma organisationnel du VIH.....  | 28 |
| Figure 2 : cycle de réplication du VIH.....  | 28 |
| Figure 3 : Répartition des patients selon le sexe.....   | 67 |
| Figure 4 : Répartition des patients selon le type de VIH.....                                    | 70 |
| Figure 5 : Répartition des patients selon la survenue de l'infection opportuniste..              | 72 |
| Tableau I : Répartition des patients selon l'âge.....  | 67 |
| Tableau II : Répartition des patients selon la résidence.....                                    | 68 |
| Tableau III : Répartition des patients selon la profession.....                                  | 68 |
| Tableau IV : Répartition des patients selon l'état matrimonial.....                              | 69 |
| Tableau V : Répartition des patients selon le niveau d'étude.....                                | 69 |
| Tableau VI : Répartition des patients selon le schéma initial.....                               | 70 |
| Tableau VII : Répartition des patients selon le traitement après échec 1ère ligne...             | 71 |
| Tableau VIII : Répartition des patients selon le schéma actuel.....                              | 71 |
| Tableau IX : Répartition des patients selon l'indice de Karnofsky sous schéma de 3ème ligne..... | 72 |
| Tableau X : Répartition des patients selon le type d'infection opportuniste à M6..               | 73 |
| Tableau XI : Répartition des patients selon l'infection opportuniste à M12.....                  | 73 |
| Tableau XII : Répartition des patients selon le taux de CD4 à M6.....                            | 74 |
| Tableau XIII : Répartition des patients selon le taux de CD4 à M12.....                          | 74 |
| Tableau XIV : Répartition des patients selon la charge virale à M6.....                          | 75 |

|  |    |
|--|----|
| Tableau XV : Répartition des patients selon la charge virale à M12.....                        | 75 |
| Tableau XVI : Répartition des patients selon la raison de mauvaise observance..                | 76 |
| Tableau XVII : Répartition des patients selon le type d'échec.....                             | 76 |
| Tableau XVIII : Répartition des patients selon le temps écoulé entre le 1er et 2ème échec..... | 77 |
| Tableau XIX : Répartition des patients selon le décès.....                                     | 77 |
| Tableau XX: Analyse bivariée des facteurs associés à l'immunodépression sévère.....            | 78 |



# SOMMAIRE

|  |              |
|--|--------------|
| <b>INTRODUCTION.....</b>                   | <b>18-19</b> |
| <b>OBJECTIFS.....</b>                      | <b>21</b>    |
| <b>I. GENERALITES.....</b>                 | <b>22-46</b> |
| <b>II. MATERIEL ET METHODES.....</b>       | <b>48-58</b> |
| <b>III. RESULTATS .....</b>                | <b>59-68</b> |
| <b>IV. COMMENTAIRES ET DISCUSSION.....</b> | <b>70-72</b> |
| <b>V. CONCLUSION.....</b>                  | <b>74</b>    |
| <b>VI. RECOMMANDATIONS.....</b>            | <b>76</b>    |
| <b>VII. REFERENCES.....</b>                | <b>78-80</b> |
| <b>ANNEXE.....</b>                         | <b>82-88</b> |



# INTRODUCTION



Le Virus de l'immunodéficience Humaine (VIH) est un rétrovirus infectant l'homme responsable du syndrome immunodéficience acquise (SIDA), qui est un état affaibli du système immunitaire le rendant vulnérable à de multiples infections opportunistes[1].

Il appartient à la famille des *Retroviridae*[2]. L'infection à VIH est un problème de santé publique d'envergure mondiale. Depuis la description des premiers cas en 1983, l'infection à VIH est devenue une véritable pandémie. Le nombre de personne vivant avec le VIH à la fin 2012 était estimé à 34 millions de personnes. Selon les estimations 0,8% des adultes âgés de 15 et 49 ans dans le monde entier vit avec le VIH bien que les circonstances de l'épidémie qui pèsent sur les pays et les régions continuent de varier considérablement[3].

L'Afrique subsaharienne reste l'une des régions la plus gravement touchée avec près d'un adulte sur 20 (4,9%) vivant avec le VIH, ce qui représente 69% des personnes vivant avec le VIH dans le monde. A l'échelle mondiale, le nombre de nouvelles infections continue de diminuer : le nombre de personnes infectées par le VIH en 2012 était de 20% inférieur à celui de 2001. Le nombre de décès liés au Sida en Afrique subsaharienne a diminué de 32% de 2005 à 2011, ceci, malgré le fait que la région représentait 70% du nombre total des décès dus au Sida en 2011[4].

A l'instar des autres pays du monde, le Mali est aussi confronté à la problématique de l'infection à VIH. La prévalence nationale est estimée à 1,1% selon l'enquête démographique et de santé V (EDS-V) et le pourcentage de jeunes femmes et hommes âgés de 15 à 24 ans infecté par le VIH est de 2,2%[4]. Selon les résultats de la surveillance sentinelle 2009, les prévalences les plus élevées ont été observées aux CSref de Koulikoro (5%), de Koutiala (4,3%), de la commune III de Bamako (4,1%), de la commune I de Bamako (4,0%). La plus faible prévalence a été observée au CSref de Kidal (0,7%)[5]. Au plan thérapeutique, l'avènement des

ARV a suscité un réel espoir pour les personnes vivant avec le VIH. L'objectif du traitement antirétroviral est de réduire considérablement la morbidité et la mortalité liées au Sida en ralentissant la réplication du VIH de façon à baisser la charge virale plasmatique en dessous des seuils de détection des automates d'analyse (< 40 copies/ml)[6]. C'est un traitement à vie qui nécessite une excellente observance de la part des patients. Le traitement antirétroviral est une trithérapie associant généralement deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse à un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse ou un inhibiteur de la protéase.

Il arrive souvent que le traitement ARV échoue du fait de plusieurs raisons notamment de l'inobservance des patients comme le rapporte plusieurs études : Diop [26] a rapporté en 2015 à Dakar au Sénégal que 70,6% des échecs de deuxième ligne étaient liés à l'inobservance ; Dans une étude réalisée au CESAC Bamako-Mali en 2011, Coulibaly [33] rapporte que 70% des échecs de deuxième ligne étaient dû aux oublis répétés de prise des ARV.

Fort de ces constatations, il nous est apparu nécessaire de déterminer les causes des échecs thérapeutiques, d'en dégager les solutions afin de mieux gérer les cas pour une meilleure prise en charge des patients en échec de traitement ARV au CESAC de Bamako.

Question de recherche : Quelle est la principale cause des échecs de deuxième de ligne ?

Hypothèses de recherche : L'échec de deuxième ligne est essentiellement lié à la mauvaise observance du traitement antirétroviral.



# OBJECTIFS





❖ **Objectif général :**

Etudier les échecs thérapeutiques de 2<sup>ème</sup> ligne chez les patients adultes vivant avec le VIH sous ARV suivis au CESAC de BAMAKO.

❖ **Objectifs spécifiques :**

- Déterminer la fréquence des échecs thérapeutiques de 2<sup>ème</sup> ligne.
- Déterminer la fréquence des facteurs associés aux échecs thérapeutiques de 2<sup>ème</sup> ligne.
- Déterminer les caractéristiques cliniques et immuno virologiques des patients en situation d'échec thérapeutique de 2<sup>ème</sup> ligne.



# GENERALITES



## **A-RAPPELS :**

### **1. Historique du VIH :**

Le début de l'épidémie de sida date du 5 juin 1981, quand le CDC (Center for Disease Control, à d'Atlanta) américain annonce une recrudescence, dans les villes de Los Angeles, San Francisco et New York, de cas de pneumonies à *Pneumocystis carinii* et de sarcome de Kaposi. Ces deux maladies ont pour particularité d'affecter les personnes immunodéprimées. Il est justement remarqué que, chez ces patients, le taux de lymphocytes T4 est en chute libre. Ces cellules jouent un rôle essentiel dans le système immunitaire.

Les premiers malades sont tous homosexuels, ce qui fait que ce syndrome, qui ne portait encore le nom de sida, est provisoirement le syndrome de gay ou cancer de gay. Une des premières causes suggérées de cette immunodépression est le poppers, un vasodilatateur très utilisé par les homosexuels. Cependant, dans les mois qui suivent, d'autres personnes sont infectées, par des toxicomanes par injection, des hémophiles, et des haïtiens.

Cette découverte révèle que le poppers n'est pas la cause, mais une origine infectieuse : il s'agissait des premières manifestations cliniques de l'épidémie du SIDA.

Le VIH1 a été identifié en mai 1983 à l'Institut Pasteur par BARRE SINOUSSE F et al [7]. Il est important de souligner que c'est la première fois dans l'histoire de la médecine que l'agent causal principal d'une maladie aura été découvert aussi rapidement.

Le VIH2, découvert peu après en Afrique, ne diffère, surtout, du VIH1 que par ses protéines d'enveloppe ; il est aussi responsable du SIDA chez l'homme [8]. Il s'agit d'un virus à acide ribonucléique (ARN). Il appartient à la famille des rétrovirus appelés ainsi en raison de la présence de la transcriptase inverse, qui a la propriété de "retro transcrire" le matériel génétique sous forme d'ARN en ADN

complémentaire (ADNc) dit pro-viral. Parmi les rétrovirus, on distingue deux germes:

- Les oncovirus (HTLV1, HTLV2) dont la propriété est d'immortaliser leurs cellules cibles, les lymphocytes T.
- Les lentivirus (VIH1, VIH2) dont la propriété est de détruire certains lymphocytes T [9].

## 2. Structure :

Le VIH est un rétrovirus du genre des lentivirus qui se caractérise par une longue période d'incubation et par voie de conséquence une évolution lente de la maladie (d'où la racine du nom venant du latin *lenti*, signifiant lent). Il est d'un aspect globalement sphérique pour un diamètre d'environ 120 nanomètres. Comme de nombreux virus infectant les animaux, il dispose d'une enveloppe composée des restes de la membrane de la cellule infectée. Cette enveloppe est recouverte de deux types de glycoprotéines : le premier est la protéine gp41 recouverte de la gp120. C'est précisément cette dernière qui est le récepteur des marqueurs CD4 présents à la surface des cellules CD4+ du système immunitaire.

C'est pour cette raison que le VIH n'infecte pratiquement que ces cellules. A l'intérieur de l'enveloppe se trouve une matrice protéique composée de protéines p17 et encore à l'intérieur de la capsid composée de protéines p24. C'est ce dernier type de protéines, avec gp41 et gp120, qui sont utilisés dans les tests VIH western blot F pour détecter le VIH [9]. La nucléocapside est composée de protéines p6 et p7. Le génome du VIH, contenu dans la capsid, est constitué d'un simple brin d'ARN en double exemplaire accompagné d'enzymes permettant de transcrire l'ARN virale en ADN. La plus importante est la transcriptase inverse p64. Les deux autres enzymes sont la protéase p10 et l'intégrase p32.

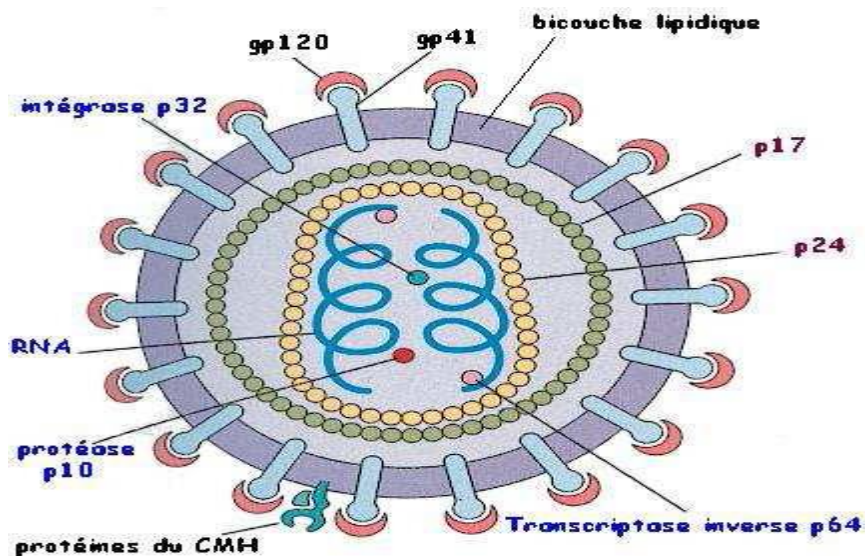


Figure 1 : Schéma organisationnel du VIH : [9]

### 3. Stabilité physico-chimique [9] :

Les VIH sont des virus fragiles, inactivés rapidement par les agents physicochimiques tels que :

L'eau de javel (solution 10%), l'alcool (70%), l'exposition à des pH > 10 ou < 6, le chauffage à 56°C pendant 30 minutes.

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

### 4. Cycle de réplication du VIH :

La réplication du virus se déroule en plusieurs étapes :

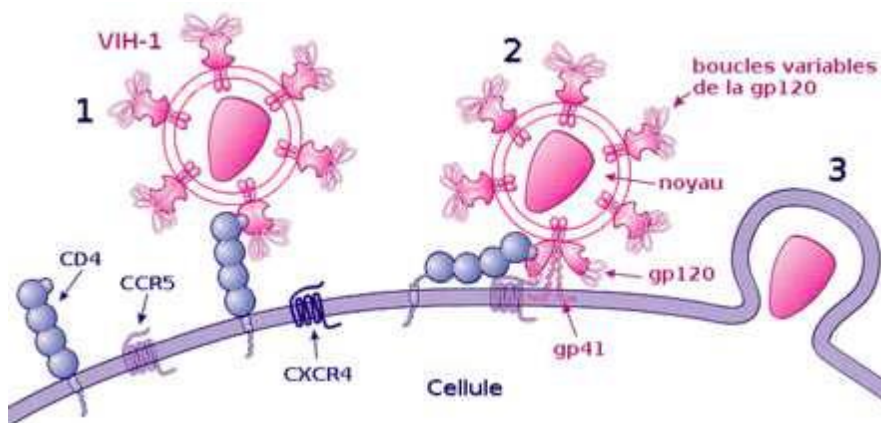


Figure 2 : cycle de réplication du VIH [10]

**Etape 1 :** La fixation ou attachement à une cellule : Cette étape repose sur une reconnaissance entre les protéines de la surface virale gp120 et les récepteurs CD4 de la cellule cible. Après l'union avec un récepteur CD4, gp120 change de conformation et est attiré par un corécepteur devant également être présent à côté de la molécule CD4.

**Etape 2 :** La fusion, la pénétration et la décapsidation C'est la seconde étape de l'infection intervenant juste après l'union de gp120 avec le corécepteur. Cette union libère la protéine gp41 qui se fixe sur la membrane cytoplasmique. Par repli sur elle-même, gp41 attire l'enveloppe virale vers la membrane cytoplasmique et la fusion des membranes a lieu et fait pénétrer la capsid du VIH dans le cytoplasme de la cellule. Une fois à l'intérieur de la cellule, la capsid du VIH se désagrège libérant ainsi les deux brins d'ARN identiques et les enzymes. La protéine gp120 est responsable de l'attachement et gp41 de la fusion puis la pénétration au sein de la cellule.

**Etape 3 :** comporte plusieurs phases

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

❖ L'intégration : L'ADN bi caténaire pénètre dans le noyau cellulaire et s'intègre dans le génome de la cellule cible sous l'effet de l'enzyme intégrase.

## **5. Diagnostic biologique et examens de laboratoire [11] :**

### **Diagnostic sérologiques :**

Les tests de dépistage : Les méthodes immunoenzymatiques (ELISA).

La détection des anticorps anti-VIH repose sur des tests immunoenzymatiques de types ELISA. Les tests de quatrième génération utilisés actuellement dans les pays développés sont très sensibles. Ils permettent la détection combinée de la protéine P24 du VIH-1 et des anticorps anti-VIH-1 et anti-VIH-2. Ces tests permettent de réduire à quelques jours la fenêtre sérologique pendant laquelle la sérologie est négative en début de primo-infection. Par ailleurs, des tests dits rapides avec une réponse en quelques minutes sont aussi disponibles et facilement réalisables sans appareillage sophistiqué (Immuno CombII, Génie II, Détermine). Utilisés tout d'abord dans un contexte d'urgence ou d'accident d'exposition, ils sont actuellement plus largement utilisés et permettent notamment de recourir au dépistage communautaire médicalisé ou non médicalisé (dépistage du VIH en dehors des structures de soins).

### **Test de confirmation : le Western-Blot.**

Le Western-Blot permet la détection des anticorps dirigés contre les différentes protéines du VIH : les glycoprotéines d'enveloppe (gp160, gp120, gp41) codées par le gène env, les protéines de core codées par le gène gag (p55, p24, p17) et les enzymes codées par le gène pol (p66, p51, p31).

Les critères de positivité sont ceux définis par l'OMS et consistent en la présence d'anticorps matérialisés visuellement par des bandes, vis-à-vis d'au moins deux glycoprotéines d'enveloppe, gp41, gp120, gp160.

En pratique, le diagnostic biologique de l'infection par le VIH repose sur une stratégie en deux temps : analyse de dépistage puis analyse de confirmation.

Une analyse de dépistage positive doit toujours être complétée par une analyse de confirmation sur le même prélèvement.

La technique utilisée dans le cadre de l'analyse de confirmation doit ainsi permettre de répondre à la question de la présence ou non d'une infection par le VIH et dans le même temps de différencier les infections par le VIH-1 et par le VIH-2. En cas de positivité de l'analyse de confirmation, un second prélèvement devra obligatoirement être réalisé afin d'éliminer une erreur d'identité.

## 6. Transmission du VIH :

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

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

- les rapports sexuels non protégés, qu'ils soient hétérosexuels ou homosexuels représentent la part la plus importante de contamination de 90% ;
- le contact avec du matériel contaminé est de 4% et concerne :
  - les toxicomanes par injections ;
  - les transfusés ;
  - le personnel de santé ;
- la transmission mère-enfant durant la grossesse, pendant l'accouchement et lors de l'allaitement. C'est durant l'accouchement que les risques d'infections sont les plus élevés (65%) [9].



## **7- Epidémiologie du VIH :**

Dans le monde, chaque année, il y a environ 2,5 millions de nouvelles infections. En 2007 il y avait 33,2 millions de personnes vivant avec le virus de l'immunodéficience humaine, la majorité étant en Afrique sub- Saharienne et 2,1 millions de morts du sida [1]. Au niveau national la prévalence est de 1,3 c'est-à-dire au Mali.

## **B. LES ANTIRETROVIRAUX (ARV)**

### **1. Définition des ARV :**

Les antirétroviraux constituent un groupe de médicaments antiviraux actifs sur les virus du syndrome de l'immunodéficience acquise (VIH1 et VIH2). Il s'agit des médicaments essentiellement virostatiques qui agissent par inhibition enzymatique [12].

### **2. CLASSIFICATION DES ANTIRETROVIRAUX :**

- **Les inhibiteurs de la reverse transcriptase inverse**
  - ✓ Les analogues nucléosidiques et nucléotidiques inhibiteurs de la transcriptase inverse (TI)
- **Les inhibiteurs non nucléotidiques de la transcriptase inverse :**
- **Les inhibiteurs de la protéase ;**
- **Les inhibiteurs de fusion et d'entrée,**
- **Les inhibiteurs d'intégrase.**

#### **2-a. Inhibiteurs Nucléosidiques de la TI :**

Ces inhibiteurs nucléosidiques de la TI (INTI ou NRTI pour nucléoside reverse transcriptase inhibitor) sont des pros médicaments qui doivent être triphosphorylés dans la cellule pour être actifs. Ils entrent alors en compétition avec les nucléosides naturels et sont incorporés dans le premier brin d'ADN proviral lors de la synthèse

par la TI. Ils n'ont pas de groupement OH en 3', de sorte que leur incorporation empêche la TI d'ajouter un nouveau nucléotide à l'ADN pro viral en formation, entraînant l'arrêt prématuré de l'élongation de l'ADN pro-viral.

Les analogues nucléotidiques sont, à des degrés divers, des inhibiteurs de l'ADN polymérase mitochondriale. D'où une toxicité mitochondriale mise en évidence dès les phases pré-cliniques de leur développement. Cette toxicité a une expression clinique et biologique au niveau de plusieurs organes, se traduisant par des myopathies, des lipoatrophies, des neuropathies périphériques, des pancréatites, voire des défaillances poly viscérales par acidose lactique, parfois fatales. De rares cas de mitochondriopathies sévères ont été observés chez les enfants exposés aux ARV pendant la grossesse [7].

✓ **Les différentes molécules :** [1]

✓ **Les molécules disponibles au Mali sont au nombre de huit (08) :**

- ❖ *Zidovudine* (Retrovir, ZDV), molécule également connue sous le nom AZT ;
- ❖ *Lamivudine* (Epevir, 3TC) ;
- ❖ *Didanosine* (Videx, ddI) ;
- ❖ *Stavudine* (Zerit, d4T) ;
- ❖ *Abacavir* (Ziagen, ABC) ;
- ❖ *Emtricitabine* (Emtriva, FTC) ;
- ❖ *Zalcitabine* (Hivid, ddC) ;
- ❖ *Tenofovir* (TFV).

✓ **Les autres molécules :**

- ❖ *Racivir* ;
- ❖ *Andoxovir* ;
- ❖ *Apricitabine* ;
- ❖ *Elvucitabine*.

✓ **Formes combinées**

- ❖ *Combivir* (zidovudine+lamivudine) ;
- ❖ *Kivexa* (abacavir+lamivudine), association également connue sous le nom Epzicom;
- ❖ *Truvada* (tenofovir+emtricitabine) ;
- ❖ *Trizivir* (abacavir+zidovudine+lamivudine).

**Zidovudine**

**DCI :** Zidovudine (AZT)

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

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

**Posologie recommandée :**

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

**Chez l'enfant >3mois**

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

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

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

**Administration :**

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

**Principaux effets secondaires :**

- ✓ Anémie, neutropénie, leucopénie.
- ✓ Myalgies ; céphalées ; nausées.
- ✓ Acidose lactique, avec hépatomégalie, Stéatose.

- ✓ Cytopathie mitochondriale chez le nouveau-né dont la mère a reçu l'association Zidovudine+ Lamivudine.
- ✓ Cardiomyopathie.

### **Précautions d'emploi :**

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

- allaitement (déconseillé).

### **Contre-indications :**

-Troubles hématologiques sévères (taux d'hémoglobine < 7,5g/dl, taux de neutrophiles inférieures à 750/mm<sup>3</sup>).

-Hypersensibilité.

### **Interactions médicamenteuses :**

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

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

### **Didanosine**

**DCI :** Didanosine (DDI)

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

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

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

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

### **Posologie recommandée :**

Toutes les formes doivent être prises à jeun :

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

Selon le poids et la clairance de la créatinine :

≥ 60 Kg < 60 Kg

>50 ml/min ·· 400mg/j 250mg/j

26-49ml/min 200mg/j 125mg/j

< 25ml/min 100mg/j 50mg/j

Hémodialyse 100mg/j 50mg/j

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

### **Principaux effets indésirables :**

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

### **Interactions médicamenteuses :**

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

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

### **Contre-indications :**

- hypersensibilité
- pancréatite

### **Recommandation :**

Croqués ou dissous si forme comprimés (dans plus de 30ml d'eau ou de jus de pomme) et à jeun, une heure avant un repas ou plus de deux heures après un repas. Ne pas mélanger à d'autres jus de fruits, ni à l'eau gazeuse, ni à tout autre acide. En cas d'association didanosine-indinavir, les deux prises doivent être séparées d'au moins 1 heure

**Stavudine :** Cette molécule est retirée sur le marché à cause de ces effets secondaire (métaboliques et mitochondriale).

**DCI :** Stavudine (d4T)

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

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

- Poudre pour suspension buvable à 1mg/ml.

### **Posologie :**

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

< 60 Kg ≥ 60 Kg

> 50 ml/min 30mg/12h 40mg/12h

26-49 30mg/24h 40mg/24h

< 25 ml/min 15mg/24h 20mg/24H

Hémodialyse 15mg/24h 20mg

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

### **Principaux effets indésirables :**

- Neuropathie périphérique dose dépendante.
- Elévation des transaminases.
- Pancréatite (clinique ou seulement biologique).
- Acidose lactique avec hépatomégalie, stéatose.

### **Précaution d'emploi :**

Insuffisance rénale, insuffisance hépatique, neuropathie périphérique, pancréatite.

### **Interactions médicamenteuses :**

Hormis la Zidovudine, qui interagit avec la Stavudine, elle peut être prise avec la plupart des médicaments utilisés par les patients infectés par le VIH.

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

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

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

### **Contre-indications :**

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

### **Lamivudine**

**DCI :** Lamivudine (3TC)

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

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

- Solution buvable à 10mg/ml.

### **Posologie recommandée :**

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

> 50 ml/min => 300 mg /j

26 à 49 ml/min => 150 mg/j

≤ 25 ml/min } => une fois 150mg

Hémodialyse } puis 25 à 50 mg/24h

### **Administration :**

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

### **Principaux effets Indésirables :**

- Généralement bien tolérée.
- Acidose lactique, avec hépatomégalie, stéatose.
- Cas d'hépatite grave.
- Réactivation d'une hépatite B chronique à l'arrêt de la Lamivudine  
=éviter les interruptions
- Cytopathie mitochondriale chez le nouveau-né dont la mère a reçu l'association AZT+ 3TC.
- Cas de pancréatite.
- Cas de neuropathie périphérique

### **Précaution d'emploi :**

Insuffisance hépatique, insuffisance rénale, antécédente de neuropathie périphérique.

### **Interactions médicamenteuses :**

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

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

Une interaction avec la 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, injection de ganciclovir ou de foscarnet.



**Contre-indications :**

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

**Association fixe :**

**COMBIVIR**

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

**Classe :** association de deux analogues nucléosidique (thymidine, cytidine)

**Présentation :** Comprimé pelliculé à :

300 mg de Zidovudine + 150mg de Lamivudine.

**Posologie (adulte) :**

- Un comprimé x 2 fois par jour
- au cours ou en dehors des repas.

**TRIOMUNE**

**DCI :** Nevirapine200mg+Lamivudine+150mg+STAVUDINE30mg

**Classe :** association de deux analogues nucléosidique et un non nucléosidique.

**Présentation :** Comprimé pelliculé à :

200 mg de Névirapine + 150mg de Lamivudine+30mg Stavudine

**Posologie (adulte) :**

- Un comprimé x 2 fois par jour.
- au cours ou en dehors des repas par voie orale

**ATRIPLA**

**DCI :** EMTRICITABINE 200 mg+TENOFVIR 300 mg+EFAVIRENZ 600 mg

**Classe :** association de un analogue nucléosidique, un non nucléosidique, un analogue nucléotidique.

**Présentation :** Comprimé pelliculé à :

200 mg d'Emtricitabine + 300 mg de Ténofovir+600 mg Efavirenz

**Posologie (adulte) :**

- Un comprimé par jour.
- avalé en entier, avec de l'eau au coucher par voie orale.

## **2-b. Inhibiteurs non-Nucléosidiques de la transcriptase inverse :**

Les INNTI (ou NNRTI pour non nucléoside reverse transcriptase inhibitor) constitue une famille d'antirétroviraux structurellement et fonctionnellement différents des INTI. En effet, c'est directement, sans transformation intracellulaire, qu'ils inhibent la RT, et cela de façon non compétitive en se fixant dans une petite poche hydrophobe située près du site actif de RT. Ce sont des inhibiteurs puissants et très sélectifs du VIH-1, inactifs sur le VIH-2.

Ces produits peuvent présenter une activité antirétrovirale importante mais ils se caractérisent tous par l'émergence rapide de résistance en situation d'échec virologique [13].

### ➤ **Les différentes molécules :**

- ❖ *Efavirenz* (Sustiva, EFV), également connue sous le nom Stocrin ;
- ❖ *Nevirapine* (Viramune, NVP) ;
- ❖ *Delavirdine* (Rescriptor, DVL) ;
- ❖ *Etravirine* (Intence).

**Les deux premières sont utilisées à l'hôpital et au CERKES.**

### **Efavirenz**

**DCI :** Efavirenz (EFZ)

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

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

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

- Comprimés enrobés à 600 mg.

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

Gélules de 200 mg (3gel à 200 mg).

Comprimés de 600 mg (1cp).

Solution orale à 750 mg (24ml).

**Précaution d'emploi :**

- Toujours en association à d'autres ARV.

- Ne pas ajouter à un traitement en échec, associer à un ou plusieurs nouveaux produits.

**Principaux effets indésirables :**

- Au niveau du système nerveux central : les effets secondaires peuvent survenir dès la première prise, disparaissent souvent en 2 à 4 semaines.

- sensations vertigineuses, insomnie, somnolence, troubles de la concentration, perturbation des rêves (22,8%).

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

- dépression aiguë sévère.

- éruptions cutanées : dans les 2 premières semaines.

- cytolysé hépatique.

**Interactions médicamenteuses :**

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

**Contre-indications :**

❖ hypersensibilité

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

## **Névirapine**

**DCI :** Névirapine

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

**Présentation :** - Comprimés à 200 mg

- Suspension orale à 50 mg/5ml

**Posologie (adulte) :**

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

**Administration :**

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

**Principaux effets Indésirables :**

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

### **Précaution d'emploi :**

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

### **Interactions médicamenteuses :**

La Névirapine a un effet inducteur sur CYP3A d'où une diminution de l'efficacité des molécules métabolisées par cette voie (Indinavir, oestroprogestatif, antiépileptiques par exemple). La concentration plasmatique de la Névirapine est diminuée par l'administration de rifampicine, de Rifabutine, leur utilisation concomitante n'est pas recommandée.

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

**Contre-indications :** Hypersensibilité connue au produit.

### **2- c. Inhibiteurs de la Protéase :**

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

Contrairement aux inhibiteurs de la reverse transcriptase, les IP sont directement actifs sans nécessité de passer par des étapes de phosphorylation intracellulaire [13].

#### ❖ **Les différentes molécules**

#### ❖ **Indinavir (Crixivan, IDV)**

- ❖ Nelfinavir (Viracept, NFV)
- ❖ Ritonavir (Norvir, RTV)
- ❖ Amprenavir (Angenerase, APV)
- ❖ Tipranavir (Aptivus, TPV)
- ❖ Darunavir (Prezista, DRV)
- ❖ Saquinavir (Invirase, SQV)
- ❖ Atazanavir (Reyataz, ATZ)
- ❖ Kaletra (lopinavir+ritonavir, LPV /r), association également connue sous le nom Aluvia

**Association en une seule molécule :**

**Kaletra**

**DCI :** Lopinavir+Ritonavir

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

**Présentation :** capsule molle contenant :

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

Conservation : 6 semaines à une température ambiante inférieure à 25°C ;

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

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

**2-d. Inhibiteurs de fusion et d'entrée**

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

Plusieurs produits sont à l'étude et seul l'Enfuvirtide a reçu une autorisation de mise sur le marché américain en 2003. Son mode d'administration est injectable par voie sous cutanée[9].

**Inhibiteur de l'intégrase** : la classe des **inhibiteurs d'intégrase** (ou **antiintégrase**) comprend à l'heure actuelle deux molécules ciblant l'enzyme intégrase du VIH; il s'agit du Raltegravir (commercialisé sous la marque Isentress© mais également connu sous le nom de code MK-0518) et de l'**elvitegravir** (noms de code : GS 9137 ou bien JTK-303). Ces molécules bloquent l'intégration de l'ADN proviral au génome de la cellule infectée. Raltegravir l'Isentress©,

**Classe** : un inhibiteur de l'intégrase du VIH, actuellement en cours d'expérimentation (essais cliniques de phase III). Cette molécule, brevetée par les laboratoires Co, est également connue sous le nom de code MK

**Posologie :**

La posologie habituelle est de 400 mg, deux fois par jour. Les pilules ne doivent pas nécessairement être ingérées avec des aliments, contrairement à d'autres antirétroviraux.

Un essai de phase I a démontré que des doses de 50, 100, 200, 400 ou 800 mg donnaient a priori le même résultat en, MK-0518. Termes de réduction de charge virale.

**Effets secondaires** : les effets secondaires semblent inexistantes, ou du moins comparables à ceux rencontrés lors de l'administration d'un placebo : nausées, vertiges, diarrhées.

Sur ce dernier point, il convient toutefois d'appliquer le principe de précaution, le raltegravir étant l'une des deux seules molécules agissant sur l'intégrase du virus disponibles à l'heure actuelle; on ne connaît pas de possibles effets secondaires à long terme. De plus, il faut souligner que les inhibiteurs d'intégrase agissent directement sur l'ADN proviral, et donc à proximité de l'ADN des cellules concernées, ce qui pourrait représenter un danger dont on ne sait encore rien [17].

**2-e Inhibiteur de fusion et d'entrée :** de nouveaux médicaments qui visent à bloquer une nouvelle étape du cycle viral en empêchant la pénétration du virus dans la cellule sont actuellement en cours de développement. Il s'agit entre autre des inhibiteurs de fusion

Enfuvirtide

Enfuvirtide (T20) Fuzeon® (Trimeris, commercialisé par Roche).

**Classe :** inhibiteur de fusion de la gp41 à la cellule cible.

**Présentation :** poudre pour solution injectable (voie sous cutanée) ;

Flacon à reconstituer avec de l'eau, permettant d'obtenir 90mg/ml ;

Avant reconstitution : pas de précaution spéciale ;

Après reconstitution : à conserver entre +2° C et +8° C (au réfrigérateur) et à utiliser dans les 24 h.

**Indication :** Echec à un traitement comprenant au moins un médicament de chacune des classes suivantes : IP ; INRTI ; INNRTI,

Ou intolérance à ces traitements, à utiliser en association avec d'autres ARV(en tenant compte de l'histoire thérapeutique et des mutations de résistance).

**Posologie (adulte) :** par voie sous-cutanée :90 mg (1ml) x2 fois/jour, dans la partie haute du bras, la face antérieure de la cuisse ou de l'abdomen.

**Effets Indésirables :** réaction (papule érythémateuse) au site d'injection (de 55 % à 100 %selon les études).Changer de site à chaque injection ; un massage doux du site après injection est souvent pratiqué ; aucune pommade n'est validée à ce jour pour réduire les réactions. Une fréquence accrue d'infection bactérienne en particulier de pneumonie a été observée.

**Contre-Indication :** hypersensibilité au produit, allaitement, grossesse : ne prescrire que si le bénéfice attendu justifie le risque potentiel pour le fœtus [10].



## **C-DEFINITION DE L'ECHEC THERAPEUTIQUE :**

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

### **Echec clinique**

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

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

### **Echec immunologique**

- ✓ Absence d'ascension des CD4 malgré un traitement ARV efficace depuis plus de 6 mois.
- ✓ 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

**Remarque : Si le patient est asymptomatique et que l'échec n'est évoqué que sur des critères immunologiques, une confirmation par un deuxième dosage des CD4 est recommandée. [14].**

### **Echec virologique**

- ✓ Impossibilité de réduire la charge virale à des niveaux indétectables après 6 mois de traitement (sauf si la charge virale initiale était  $> 5.000.000$ )

copies virales / ml, qu'elle a atteint un niveau  $<10\ 000$  copies / ml et que la numération

lymphocytaire CD4 a augmenté d'au moins 60 cellules /mm<sup>3</sup>).

En pratique l'échec virologique peut être classé en :

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

Un échec thérapeutique sera au mieux documenté par une mesure de la charge virale, mais la constatation d'un échec clinique et immunologique patent permettra d'affirmer l'échec de la première ligne de traitement [15].

## **D- Traitement antirétroviral**

### **1- Intérêt :**

Les ARV sont des molécules chimiques susceptibles d'entraver et de ralentir la réplication du VIH SIDA dans l'organisme. Le traitement antirétroviral a pour but de réduire la charge virale plasmatique au niveau le plus bas possible, afin de la rendre « indétectable » par les tests de mesure les plus sensibles, le plus longtemps possible ainsi que de permettre d'augmenter de taux de CD4 du patient traité [15].

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

Par ailleurs en cas de contact accidentel potentiellement infectant avec le VIH, le traitement antirétroviral permet de diminuer le risque de contamination[10].

### **2- 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>). Ce bilan permet également de quantifier l'ARN-VIH plasmatique (charge virale, exprimée en nombre de copies/ml ou en log 10) et de disposer d'éléments biologiques de référence tels que : le taux d'hémoglobine, la NFS, la glycémie, les transaminases, la bilirubinémie, créatinémie, l'urémie et l'uricémie, paramètres pouvant être modifiés par le traitement antirétroviral.

Enfin, il offre l'occasion d'établir entre le patient, éventuellement son entourage et son médecin traitant une relation de confiance facilitant la survie ultérieure, la compréhension et l'adhésion au traitement [13].

### **Quand débiter le traitement ?**

- La mise en route d'un traitement antirétroviral est recommandée chez tous les patients symptomatiques ou au stade SIDA [14].

Dans le cadre des programmes de traitement antirétroviral en situation de ressources limitées l'OMS recommande de débiter le traitement chez l'adulte, si la contamination par le VIH a été confirmée et si elle entre dans l'un des cas suivants :

-Stade clinique avancé

-Maladie à VIH de stade IV (stade OMS –sida clinique) quel que soit le nombre de CD4;

-Maladie à VIH de stade III (stade OMS) avec un taux de CD4 < 350 cellules /UI pour la prise en charge de décision ;

-Maladie à VIH de stade I ou II (stade OMS) avec un taux de CD4 < 350 cellules/UI.

Ces recommandations reposent sur la justification suivante : le traitement des patients ayant une maladie à VIH de stade IV (SIDA clinique) ne doit pas intervenir uniquement en fonction de la numération des CD4, mais lorsque ce test

de numération est disponible, il peut être utile pour classer les patients de stade III conformément à leurs besoins de traitement immédiat.

En cas de co-infection VIH/tuberculose débiter un TAR chez toutes les personnes infectées par le VIH et présentant une tuberculose active, quel que soit le nombre de CD4 (et au cours des deux premières semaines ou le traitement Anti tuberculeux est commencé) [16].

### **3- Stratégies d'utilisation des ARV :**

#### **3-1. Les différents schémas thérapeutiques :**

Un certain nombre d'éléments devraient être pris en compte dans le choix des schémas thérapeutiques antirétroviraux, tant au niveau des programmes que de chacun des patients, il s'agit en effet de :

- l'activité du traitement, profil des effets secondaires ;
- le maintien des possibilités futures de traitement, observance présumée d'un schéma thérapeutique donné par la population de patients ;
- l'état de santé (co-infection, anomalies métaboliques par exemple), la grossesse ou risque de grossesse, les traitements concomitants (en raison des risques d'interaction);
- le risque d'infections primaires par des souches virales résistantes, le coût et enfin l'accessibilité [16].

#### **3-2. Associations recommandées : [17–20]**

Bien que l'objet essentiel soit d'avoir une charge virale indétectable, les autres éléments pris en compte dans le choix du traitement sont la toxicité à long terme, les contraintes liées aux prises des médicaments, leurs conséquences sur la vie quotidienne des patients et le risque de résistance croisée au sein d'une classe limitant les options thérapeutiques ultérieures.

Le traitement initialement recommandé est une trithérapie associant 2 inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse avec soit une anti protéase ou soit un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse.

*-Schémas thérapeutiques : [20,21]*

***Schémas de première ligne pour le VIH 1 :***

Il associe deux inhibiteurs nucléotidiques 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 :

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

**Les régimes alternatifs suivants sont possibles**

**-Zidovudine (AZT) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV)**

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

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

-En cas de toxicité hépatique ou dermatologique imputable à la Névirapine, cette molécule est remplacée par l'Efavirenz.

-En cas de neuropathie imputable à la Stavudine, cette molécule est remplacée par de la zidovudine.

-En cas de troubles neurologiques imputables à l'Efavirenz cette molécule est remplacée par la Névirapine.

-En cas d'anémie imputable à la zidovudine, cette molécule est remplacée par la Stavudine.

**Remarque :**

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

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

Il faut éviter de prescrire dans une même association :

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

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

- La Didanosine (DDI) plus Lamivudine (3TC) plus Névirapine : toxicité hépatique.
- La Stavudine (D4T) associée à la Zidovudine (AZT) : phénomène de compétition sur le même site.
- La Lamivudine (3TC) associée à la Zalcitabine : effet antagoniste.
- L'Efavirenz+Rifampicine : diminution de la concentration de l'Efavirenz.
- La Lamivudine (3TC) associée à l'Emtricitabine (FTC) : donne une phosphorylation.

DDI et ABC est à éviter dû aux problèmes cardiovasculaire [22].

**4- Traitement de 2ème ligne :**

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

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

**-Protocoles :**

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

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

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

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

### **5-Echec de 2ème ligne thérapeutique :**

- ❖ On parle d'échec de la 2ème ligne si la Charge Virale plasmatique est supérieure à 1000 copies/ml après avoir vérifié l'observance et le contrôle de la Charge Virale trois mois plus tard

–Si la CV plasmatique est  $\geq 1000$  copies/ml, modifier le traitement dès que possible en tenant compte du résultat du test de la résistance

– En cas d'absence de mutation de résistance : renforcer l'observance au traitement

– En cas de présence de mutation de résistance : remplacer par une combinaison de molécules actives (discussion multidisciplinaire).

#### **a-Objectif du nouveau traitement :**

Le nouveau traitement vise à :

- Réduire la CV d'au moins 2 log à M3 et indétectabilité à M 6.

-Utiliser 2 ou 3 molécules actives au sein de la nouvelle combinaison (y compris des molécules appartenant à des classes déjà utilisées).

Toute combinaison doit comprendre au moins une molécule complètement active plus une nouvelle molécule comme le Darunavir (DRV) ou l'Etravirine (ETR) ou le Raltegravir (RAL) en fonction du résultat du test de résistance.

Différer le changement si 2 molécules sont actives au vue du résultat du test de résistance sauf chez les patients très immunodéprimés et ceux ayant un risque élevé de dégradation clinique et/ou immunologique.

Si les options thérapeutiques sont limitées demander une utilisation compassionnelle des nouvelles molécules et la participation des essais cliniques sur des nouvelles molécules.

### **b-Choix des molécules de 3ème ligne :**

Les patients en échec virologique de 2ème ligne doivent être gérés en fonction du résultat du test de génotypage de résistance.

Optimisation de la nouvelle combinaison thérapeutique de 3ème ligne:

En cas de multi résistance aux INTI, éviter cette classe mais

Envisager de maintenir la 3TC ou la FTC même en cas de présence de résistance documentée (mutation M184V).

Sélectionner un IP boosté actif et éviter autant que possible l'utilisation de 2 IP boostés

L'Etravirine est potentiellement active sur certains profils de résistance aux INNTI de 1ère génération (EFV et NVP).

Schémas de 3ème ligne :

Darunavir + Etravirine+ Raltégravir

Darunavir + Lamivudine (3TC) + Raltégravir

Etravirine + Lamivudine (3TC) + Raltégravir





# METHODES



## **I. Méthodes**

### **1.1. Type d'étude**

Il s'agit d'une étude rétrospective transversale portant sur les patients adultes en échec de 2<sup>ème</sup> ligne suivis au CESAC de Bamako.

### **1.2. Période d'étude**

L'étude a été réalisée du 1<sup>er</sup> Avril 2017 au 31 Octobre 2018 au centre d'écoute de soins d'animation et de conseils pour les personnes vivant avec le VIH

### **1.3. Cadre d'étude**

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

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

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

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

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

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

Le personnel est pluridisciplinaire et est placé sous la responsabilité d'un Coordinateur. Le personnel est constitué d'une équipe permanente composée de :

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

Et d'une équipe vacataire composée de :

- Deux infirmiers pour les soins à domicile ;

#### Le Centre a pour objectifs :

- De promouvoir une prise en charge de qualité dans le respect de l'éthique et des droits des personnes ;
- De faciliter l'accès aux conseils et aux soins :
  - Offrir aux personnes et familles affectées par le VIH/Sida un lieu d'accueil, de rencontre, d'orientation, d'information, de soutien médical et psychosocial
  - Servir de lieu de prélèvements pour le dépistage volontaire et d'observation journalière pour les personnes vivant avec le VIH/SIDA ;

- De permettre aux intervenants du domaine de disposer d'un espace de rencontre, d'échange, d'informations et de formation ;
- D'améliorer la qualité de vie et le bien être des PVVIH : offrir aux PVVIH une prise en charge globale en milieu extrahospitalier (accompagnement, soins à domicile...)

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

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

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

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

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

### **Unité consultations médicales**

Les activités de cette unité consistent en :

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

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

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

Effectuer les prélèvements de dépistage et le dosage des CD4

Organiser l'envoi de ces examens au laboratoire, récupérer les résultats et les

transcrire

Assurer les soins infirmiers nécessaires aux personnes malades fréquentant le centre et au domicile de celles qui ne peuvent pas se déplacer

Gérer les stocks de pharmacie du CESAC et délivrer les médicaments disponibles.

Unité d'assistance sociale

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

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

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

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

en charge.

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

### Autres activités du CESAC

Activités culinaires

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

## **1.4. La population d'étude**

Notre population a été constituée des patients adultes suivis au CESAC sous traitement ARV.

### **1.4.1. Critères d'inclusion**

Ont été inclus dans notre étude tous les patients adultes suivis au CESAC de Bamako sous thérapie antirétrovirale de 2<sup>ème</sup> ligne ayant un dossier de suivi.

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

N'ont pas été inclus dans notre étude tous les patients adultes sous ARV en échec de 2<sup>ème</sup> ligne n'ayant pas un dossier de suivi.

## **1.5. Echantillon :**

Notre étude a porté sur l'ensemble des patients adultes suivis au CESAC en échec de 2<sup>ème</sup> ligne ayant un dossier de suivi.

## **1.6. Collecte des données :**

Les données ont été collectées à partir d'une fiche d'enquête.

## 1.7. Saisie et analyse des données

La saisie et l'exploitation informatique des données ont été réalisées à l'aide des logiciels Word 2016, Excel 2016 et SPSS 21.0. Le test exact de Fisher a été utilisé pour comparer nos proportions avec un seuil de signification  $p \leq 0.05$ .

## 1.8. Définitions opératoires

✓ **OBSERVANCE** : on entend par observance :

-Le degré de concordance entre recommandations du médecin et les comportements du malade.

-Le respect strict des prescriptions et consignes de traitements (horaire, restriction alimentaire, durée).

-La prise complète pendant une période donnée en général la semaine précédente.

-Le comportement selon lequel la personne prend son traitement avec assiduité et la régularité optimale selon les recommandations du médecin.

✓ **BONNE OBSERVANCE** : On parle de bonne observance lorsque le degré de concordance entre les recommandations médicales et les comportements du patient est supérieur à 90- 95% [23] .

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

✓ **Echec de la deuxième ligne** : On parle d'échec de la deuxième ligne si la CV plasmatique est supérieure ou égale à 1000 copies/ml après avoir vérifié l'observance le contrôle de la CV trois mois plus tard. Cette définition est la même que celle utilisée dans le protocole thérapeutique de prise en charge du VIH /SIDA chez l'adulte et l'adolescent 2010 [24].

- ✓ **Schéma de première ligne** : C'est le schéma contenant l'association de 2 INRT+INNRT.
- ✓ **Schéma de deuxième ligne** : C'est le schéma contenant l'association de 2 INRT+1IP
- ✓ **Echec thérapeutique** [25]: La documentation d'un échec thérapeutique est basée sur des critères cliniques, immunologiques et, au mieux virologiques.
- ✓ **Echec clinique** : C'est la détérioration clinique avec apparition de nouvelles infections opportunistes ou récurrence de maladies opportunistes autres que la tuberculose.
- ✓ **Echec immunologique** : C'est l'absence d'ascension des CD4 malgré un traitement ARV efficace depuis plus de 6 mois.
- ✓ **Echec virologique** : C'est l'impossibilité de réduire la charge virale (CV) à des niveaux indétectables après 6 mois de traitement (sauf si la charge virale initiale était  $> 5.000.000$  copies virales / ml, qu'elle a atteint un niveau  $<10\ 000$  copies /ml et que la numération lymphocytaire CD4 a augmenté d'au moins 60 cellules /mm<sup>3</sup>).

### 1.9. Considération éthique

Au cours de ce travail, les dossiers ont été consultés sur place pour la confidentialité de l'information, le respect de l'anonymat des patients et l'autorisation du directeur a été obtenu.

#### ✓ **Valeur scientifique de l'étude** :

Le taux de CD4 et la charge virale (CV) sont des examens essentiels dans le bilan d'une immunodépression au VIH. Ils ont un intérêt décisionnel à initiation de traitements préventifs des infections opportunistes, dans le suivi du traitement et aux changements de différentes lignes thérapeutiques. La connaissance du taux de CD4 et de la CV permet une meilleure prise en charge des patients.



✓ **Valeur sociale de l'étude :**

Le dosage du taux de CD4 et la CV sont des examens de laboratoire. Ils sont facilement réalisables au sein des laboratoires du Mali. Seuls leurs coûts et parfois la non disponibilité des réactifs posent souvent des problèmes à ses réalisations.

✓ **Respect de la confidentialité :**

Les dossiers des malades ne sont accessibles qu'aux personnels soignants, les données biologiques et cliniques ont fait l'objet d'une stricte confidentialité et l'anonymat des patients a été préservé par attribution d'un numéro à tous les dossiers. Nous avons travaillé avec ces numéros. Les résultats de nos travaux ont été utilisés dans le cadre de l'amélioration de la prise en charge des patients.

✓ **Compensation :**

Les participants à l'étude n'ont pas reçu de compensation financière ou matérielle.

**Diagramme de Gantt des thèses au SMIT CHU Pt G (2017- 2018)**

| Activités            | Jan | Fev | Mar | Avr | Mai | Juin | Juil | Août | Sept | Oct | Nov | Dec | Jan | Fev | Mar |
|----------------------|-----|-----|-----|-----|-----|------|------|------|------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Protocole            |     |     |     |     |     |      |      |      |      |     |     |     |     |     |     |
| Revue de littérature |     |     |     |     |     |      |      |      |      |     |     |     |     |     |     |
| Enquête              |     |     |     |     |     |      |      |      |      |     |     |     |     |     |     |
| Généralités          |     |     |     |     |     |      |      |      |      |     |     |     |     |     |     |
| Analyse des données  |     |     |     |     |     |      |      |      |      |     |     |     |     |     |     |
| Correction de thèse  |     |     |     |     |     |      |      |      |      |     |     |     |     |     |     |
| Soutenance           |     |     |     |     |     |      |      |      |      |     |     |     |     |     |     |



# RESULTATS



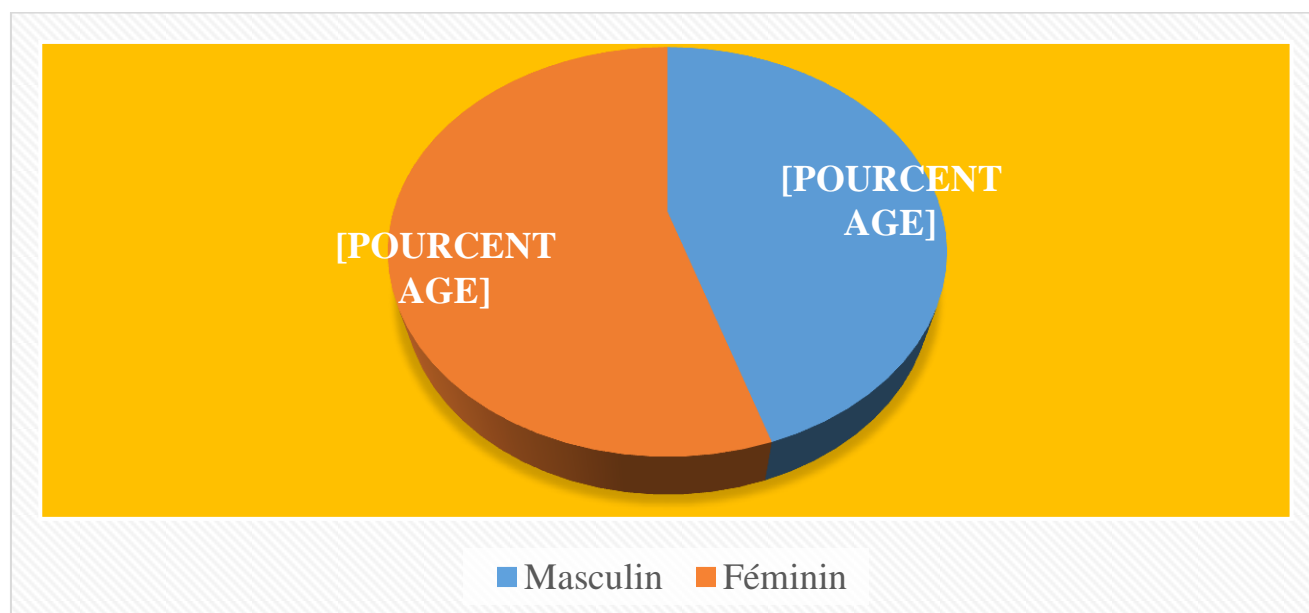
### 1°) La fréquence :

Au cours de notre période d'étude, sur 728 patients suivis au CESAC sous deuxième ligne, 22 ont été en échec documenté de 2<sup>ème</sup> ligne, soit 3,02%. Nous avons colligé 20 dossiers répondant à nos critères.

**Tableau I** : Répartition des patients selon l'âge

| Age                     | Fréquence | Pourcentage |
|-------------------------|-----------|-------------|
| < 30                    | 1         | 5,0         |
| <b>30 ≤ Age &lt; 40</b> | <b>6</b>  | <b>30,0</b> |
| 40 ≤ Age < 50           | 5         | 25,0        |
| 50 ≤ Age < 60           | 5         | 25,0        |
| ≥ 60                    | 3         | 15,0        |
| Total                   | 20        | 100,0       |

La majorité des patients est âgée de 30 à 39 ans.



**Figure 3** : Répartition des patients selon le sexe

Le sexe ratio femme /homme a été de 1,22.

**Tableau II : Répartition des patients selon la résidence**

| Résidence      | Fréquence | Pourcentage |
|----------------|-----------|-------------|
| Baco djicoroni | 1         | 5,0         |
| Banconi        | 2         | 10,0        |
| Daoudabougou   | 1         | 5,0         |
| Djelibougou    | 1         | 5,0         |
| Faladiè sema   | 2         | 10,0        |
| Hamdallaye     | 4         | 20,0        |
| Kalaban coura  | 1         | 5,0         |
| Kayes          | 1         | 5,0         |
| Koulouba       | 1         | 5,0         |
| Lafiabougou    | 1         | 5,0         |
| Medina coura   | 1         | 5,0         |
| Niamakoro      | 1         | 5,0         |
| Quartier Mali  | 1         | 5,0         |
| Sikoroni       | 1         | 5,0         |
| Torokorobougou | 1         | 5,0         |
| Total          | 20        | 100,0       |

Le plus grand nombre de nos patients a résidé à Hamdallaye.

**Tableau III : Répartition des patients selon la profession**

| Profession            | Fréquence | Pourcentage |
|-----------------------|-----------|-------------|
| <b>Femme au foyer</b> | <b>9</b>  | <b>45,0</b> |
| Commerçant            | 4         | 20,0        |
| Chauffeur             | 2         | 10,0        |
| Fonctionnaire         | 2         | 10,0        |
| Elève                 | 1         | 5,0         |
| Ouvrier               | 1         | 5,0         |
| Vendeuse ambulante    | 1         | 5,0         |
| Total                 | 20        | 100,0       |

Les Femmes au foyer ont été les plus nombreuses.

**Tableau IV : Répartition des patients selon l'état matrimonial**

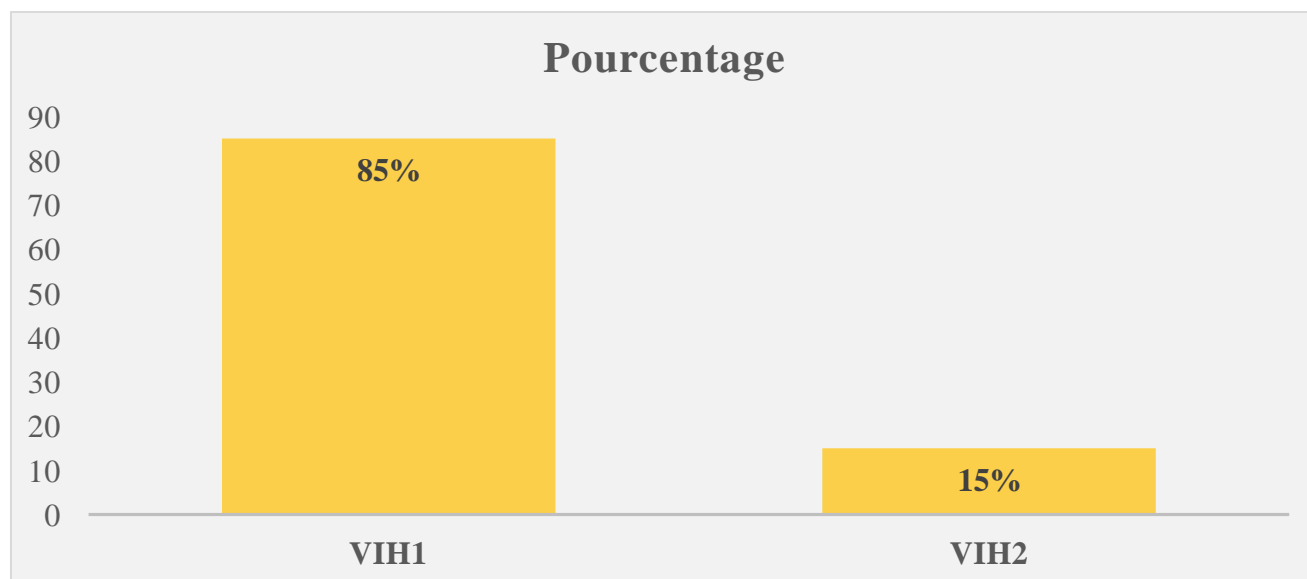
| <b>Etat matrimonial</b> | <b>Fréquence</b> | <b>Pourcentage</b> |
|-------------------------|------------------|--------------------|
| Marié monogame          | 8                | 40,0               |
| Marié polygame          | 6                | 30,0               |
| Célibataire             | 2                | 10,0               |
| Veuf (ve)               | 3                | 15,0               |
| Divorcé(e)              | 1                | 5,0                |
| Total                   | 20               | 100,0              |

Sur 20 malades 14 (70%) ont été mariés.

**Tableau V : Répartition des patients selon le niveau d'étude**

| <b>Niveau d'étude</b> | <b>Fréquence</b> | <b>Pourcentage</b> |
|-----------------------|------------------|--------------------|
| Non scolarisé         | 6                | 30,0               |
| Niveau primaire       | 8                | 40,0               |
| Niveau secondaire     | 4                | 20,0               |
| Niveau supérieur      | 2                | 10,0               |
| Total                 | 20               | 100,0              |

Parmi nos patients la majorité a eu un niveau primaire.



**Figure 4 : Répartition des patients selon le type de VIH**

Le VIH1 a prédominé.

**Tableau VI : Répartition des patients selon le schéma initial**

| Schéma initial   | Fréquence | Pourcentage |
|------------------|-----------|-------------|
| (2INRT+1INNRT)   | 17        | 85,0        |
| (2NN+1IP BOOSTE) | 3         | 15,0        |
| Total            | 20        | 100,0       |

Le schéma de la première ligne 2 INRT+ 1 INNRT a été le plus prescrit.

**Tableau VII : Répartition des patients selon le traitement après échec 1<sup>ère</sup> ligne**

| Après échec 1 <sup>ère</sup> ligne | Fréquence | Pourcentage |
|------------------------------------|-----------|-------------|
| (2 INRT+1 IPBOOSTE)                | 16        | 80,0        |
| (2 NN+1 IPB+AI)                    | 4         | 20,0        |
| Total                              | 20        | 100,0       |

Le schéma de deuxième ligne 2 INRT+1 IP BOOSTE a été le plus prescrit après échec de première ligne.

**Tableau VIII : Répartition des patients selon le schéma actuel**

| Schéma actuel                                  | Fréquence | Pourcentage |
|--|-----------|-------------|
| TDF+3TC+Darunavir +Novir +Raltegravir          | 13        | 65,0        |
| ABC+3TC+Darunavir +Raltegravir+ Norvir         | 4         | 20,0        |
| Atazanavir+Ritonavir+TDF+3TC+Darunavir         | 1         | 5,0         |
| Dolutegravir +Atazanavir<br>+TDF+3TC+Ritonavir | 2         | 10,0        |
| Total  | 20        | 100,0       |

Le schéma TDF+3TC +Darunavir +Norvir +Raltegravir a été le plus prescrit comme schéma actuel des patients.

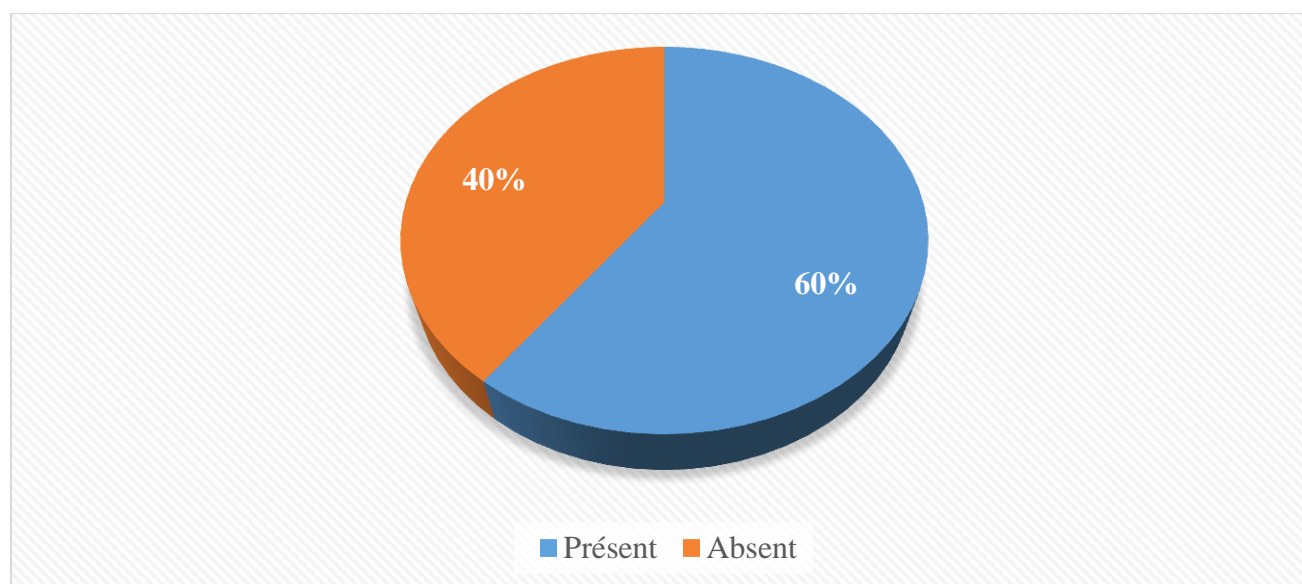


**Tableau IX : Répartition des patients selon l'indice de Karnofsky sous schéma de 3<sup>ème</sup> ligne**

| Indice de Karnofsky | Fréquence | Pourcentage |
|---------------------|-----------|-------------|
| 70 – 80             | 7         | 35,0        |
| 90 – 100            | 13        | 65,0        |
| Total               | 20        | 100,0       |

**IK** : indice de Karnofsky

Les patients ayant un IK compris entre 90-100 ont été les plus nombreux.



**Figure 5 : Répartition des patients selon la survenue de l'infection opportuniste**

Les infections opportunistes ont été présentes chez nos patients.

**Tableau X : Répartition des patients selon le type d'infection opportuniste à M6**

| <b>Infection opportuniste à M6</b> | <b>Fréquence</b> | <b>Pourcentage</b> |
|------------------------------------|------------------|--------------------|
| Dermatose                          | 3                | 37,5               |
| Candidose buccale                  | 2                | 25,0               |
| Affections digestives              | 2                | 25,0               |
| Pneumopathie bactérienne           | 1                | 12,5               |
| Total                              | 8                | 100,0              |

La dermatose et les affections digestives ont été les infections les plus diagnostiquées à M6 du traitement.

**Tableau XI : Répartition des patients selon l'infection opportuniste à M12**

| <b>Infection opportuniste à M12</b> | <b>Fréquence</b> | <b>Pourcentage</b> |
|-------------------------------------|------------------|--------------------|
| Candidose buccale                   | 4                | 33,3               |
| Affections digestives               | 4                | 33,3               |
| Herpès buccal                       | 2                | 16,7               |
| Pneumopathie bactérienne            | 2                | 16,7               |
| Total                               | 12               | 100,0              |

La candidose buccale et les affections digestives ont été les infections les plus diagnostiquées à M12 du traitement.

**Tableau XII : Répartition des patients selon le taux de CD4 à M6**

| Taux de CD4 (cellules/ $\mu$ l) | Fréquence | Pourcentage |
|---------------------------------|-----------|-------------|
| < 200                           | 9         | 45,0        |
| 200 – 350                       | 4         | 20,0        |
| 351 – 500                       | 3         | 15,0        |
| > 500                           | 4         | 20,0        |
| Total                           | 20        | 100,0       |

Un malade sur 2 a eu un taux de CD4 inférieur à 200 cellules/ $\text{mm}^3$  au 6<sup>ème</sup> mois de traitement.

**Tableau XIII : Répartition des patients selon le taux de CD4 à M12**

| Taux de CD4 (copies/ml) | Fréquence | Pourcentage |
|-------------------------|-----------|-------------|
| <200                    | 11        | 55,0        |
| 200 – 350               | 5         | 25,0        |
| 351 – 500               | 3         | 15,0        |
| > 500                   | 1         | 5,0         |
| Total                   | 20        | 100,0       |

La majorité de nos patients a eu un taux de CD4 inférieur à 200 cellules/ $\text{mm}^3$  au 12<sup>ème</sup> mois de traitement de 2<sup>ème</sup> ligne.

Le taux moyen de CD4 à M6 a été de  $269 \pm 236,8$  cellules/ $\text{mm}^3$  avec des extrêmes de 28 et 505 cellules/ $\text{mm}^3$ . Celui de M12 a été de  $198,2 \pm 129,8$  cellules/ $\text{mm}^3$  avec des extrêmes de 6 cellules et 892 cellules/ $\text{mm}^3$ . La différence des deux taux moyen de CD4 à M6 et M12 à travers le test t de Student d'échantillons appariés n'est pas significative ( $t = 0,423$ ;  $\text{ddl}=38$ ;  $p=0,171$ ).

**Tableau XIV : Répartition des patients selon la charge virale à M6**

| <b>Charge virale (copies/ml)</b> | <b>Effectifs</b> | <b>Fréquences</b> |
|----------------------------------|------------------|-------------------|
| <1000                            | 1                | 6,7               |
| 1000 à 3000                      | 3                | 20,0              |
| > 3000                           | 11               | 73,3              |
| Total                            | 15               | 100,0             |

La charge virale de la plupart de nos patients a été supérieure à 3000 copies/ml au 6<sup>ème</sup> mois de traitement de 2<sup>ème</sup> ligne.

**Tableau XV : Répartition des patients selon la charge virale à M12**

| <b>Charge virale (copies/ml)</b> | <b>Effectifs</b> | <b>Fréquences</b> |
|----------------------------------|------------------|-------------------|
| <1000                            | 1                | 5,9               |
| 1000 à 3000                      | 1                | 5,9               |
| > 3000                           | 15               | 88,2              |
| Total                            | 17               | 100,0             |

A M12 du traitement, la plupart de nos patients ont eu une charge virale supérieure à 3000 copies /ml.

**Tableau XVI : Répartition des patients selon la raison de mauvaise observance**

| <b>Raison de mauvaise observance</b> | <b>Fréquence</b> | <b>Pourcentage</b> |
|--------------------------------------|------------------|--------------------|
| Refus de prendre les ARV             | 6                | 30,0               |
| Intolérance aux ARV                  | 6                | 30,0               |
| Voyage                               | 5                | 25,0               |
| Oubli de prise de médicament         | 1                | 5,0                |
| Faute de transport                   | 1                | 5,0                |
| Prise de médicaments traditionnels   | 1                | 5,0                |
| Total                                | 20               | 100,0              |

Le refus de prendre des médicaments et l'intolérance aux ARV ont été les principales raisons de mauvaise observance.

**Tableau XVII : Répartition des patients selon le type d'échec**

| <b>Type d'échec</b> | <b>Fréquence</b> | <b>Pourcentage</b> |
|---------------------|------------------|--------------------|
| EV*                 | 1                | 5,0                |
| EI*                 | 1                | 5,0                |
| EV + EI + EC*       | 11               | 55,0               |
| EV + EI             | 5                | 25,0               |
| EI + EC             | 2                | 10,0               |
| Total               | 20               | 100,0              |

\*EV : Echec virologique ; \*EI : Echec immunologique ; \*EC : Echec clinique

EV + EI + EC : a été le plus fréquent chez nos patients

**Tableau XVIII : Répartition des patients selon le temps écoulé entre le 1<sup>er</sup> et 2<sup>ème</sup> échec.**

| Temps écoulé (ans) | Fréquence | Pourcentage |
|--------------------|-----------|-------------|
| < 2                | 5         | 25,0        |
| 2 – 3              | 8         | 40,0        |
| > 3                | 7         | 35,0        |
| Total              | 20        | 100,0       |

L'intervalle de temps entre le 1<sup>er</sup> et le 2<sup>ème</sup> échec a été compris entre 2 et 3ans.

**Tableau XIX : Répartition des patients selon le décès.**

| Décès | Fréquence | Pourcentage |
|-------|-----------|-------------|
| Oui   | 1         | 5,0         |
| Non   | 19        | 95,0        |
| Total | 20        | 100,0       |

Durant notre étude nous avons enregistré un cas de décès parmi nos patients

**Tableau XX: Analyse bivariée des facteurs associés à l'immunodépression sévère**

| Variables                     | Effectifs<br>(N) | Taux CD4 M12 < 200 |      | P          |
|-------------------------------|------------------|--------------------|------|------------|
|                               |                  | n                  | %    |            |
| <b>Sexe</b>                   |                  |                    |      |            |
| Masculin                      | 9                | 2                  | 22,2 | 0,022 (F*) |
| Féminin                       | 11               | 9                  | 81,8 |            |
| <b>Tranches d'âges (ans)</b>  |                  |                    |      |            |
| < 50                          | 12               | 8                  | 66,7 | 0,362 (F)  |
| ≥ 50                          | 8                | 3                  | 37,5 |            |
| <b>Niveau instruction</b>     |                  |                    |      |            |
| Instruit                      | 14               | 6                  | 42,9 | 0,157 (F)  |
| Non instruit                  | 6                | 5                  | 83,3 |            |
| <b>Type de VIH</b>            |                  |                    |      |            |
| 1                             | 17               | 9                  | 52,2 | 0,666 (F)  |
| 2                             | 3                | 2                  | 66,7 |            |
| <b>Infection opportuniste</b> |                  |                    |      |            |
| Présente                      | 12               | 8                  | 66,7 | 0,362 (F)  |
| Absente                       | 8                | 3                  | 37,5 |            |

\*F = test exact de Fisher

Nous avons effectué une analyse des facteurs sociodémographiques et cliniques pouvant expliquer l'immunodépression sévère (Taux de CD4 < 200 cellules/mm<sup>3</sup>). En dehors du sexe, aucun autre facteur n'a été associé à la sévérité de l'immunodépression dans notre étude. Les femmes ont été plus enclines à présenter une immunité sévèrement déprimée que les hommes.



## COMMENTAIRES ET DISCUSSION



Nous avons défini l'échec thérapeutique dans le contexte clinique, virologique et immunologique.



## **1. Fréquence**

Sur les 728 Patients adultes enregistrés au cours de notre période étude, 22 ont fait un échec de seconde ligne soit 3,02%.

## **2. Profil sociodémographique**

### **2.1 Age**

L'âge moyen des patients est de 48,5 ans, avec des extrêmes de 24 et 75 ans. La tranche d'âge de 30 à 40 ans est la plus représentée avec 06 patients soit 30%. Diop [26] a fait le même constat avec un âge moyen de 39,22 ans. Une étude faite au Togo par Saka et al [27] rapporte des âges moyens compris entre 20 et 40 ans et une moyenne d'âge de 34,8 ans. Ces résultats montrent que l'infection à VIH touche plus fréquemment la population adulte et sexuellement active.

### **2.2 Sexe**

Dans notre étude, le sexe féminin a été constitué dans 55% des cas. Le sexe ratio est de 1,22. Ces résultats sont conformes aux données de la littérature africaine [28–32]. Cette féminisation de l'épidémie est marquée en Afrique au sud du Sahara. Selon l'ONUSIDA, les femmes africaines sont au moins deux fois et demie plus susceptibles d'être infectées que leurs homologues masculins [28–32].

### **2.3 Statut matrimonial**

Les patients ayant une vie maritale sont au nombre de 14, soit 70%. Ce taux est supérieur à celui de Diop [26] avec un taux de 58,2% de mariés monogames et polygames confondus.

## **2.4 Niveau d'instruction**

Les patients avec un niveau primaire sont dans 40% des cas, soit huit (8) patients. Ceci s'explique par le taux d'alphabétisation faible en Afrique en général et en Afrique sub-saharienne en particulier.

## **2.5 Profession**

Les Femmes au foyer constituent 45% des malades. Ce résultat s'explique par le fait qu'au Mali, les Femmes au foyer sont très vulnérables sur le plan économique et les charges sont très élevées, tous ces facteurs favorisent la mauvaise prise des médicaments pouvant engendrer l'échec thérapeutique.

## **3. Profil clinique et paraclinique**

### **2.6 Type de VIH**

Sur 20 malades, 17 (85%) sont infectés par le VIH 1 et 3 (15%) par le VIH 2 ; donc notre population d'étude est dominée par le VIH 1. Diop [26] rapporte des résultats presque similaires : 94,6% pour le VIH 1 et 4,3% pour le VIH 2 . Cette prédominance du VIH1 est la règle dans toutes les études réalisées au Mali et dans le reste du monde [4]. La grande agressivité du VIH 1 se traduit ainsi par sa plus grande virulence qui se manifeste par une forte transmissibilité par rapport au VIH 2, aussi bien par voie hétérosexuelle que de la mère à l'enfant.

### **2.7 Protocole thérapeutique initial**

Concernant les protocoles thérapeutiques à l'inclusion, le choix a été fait sur la base du type de VIH, du bilan paraclinique et des recommandations nationales en vigueur. Cependant, on note que les protocoles ont évolué de 1998 à maintenant.

Le schéma de première ligne 2 INRT + 1 INNRT est prescrit dans 85% des cas. Ce résultat est partagé par Coulibaly [33] qui a trouvé 84%.

## **2.8 Les échecs thérapeutiques**

Les changements de ligne sont directement liés aux différents types d'échecs thérapeutiques. C'est ainsi que 55% des échecs sont virologiques, immunologiques et cliniques. Dans 40% des cas ces échecs surviennent après 2 à 3 ans de traitement. Globalement, ces résultats montrent que des efforts doivent être menés dans le diagnostic précoce des échecs, d'autant plus que 25% des échecs sont immunologiques et virologiques. Le passage de la première à la deuxième ligne doit se faire le plus tôt possible c'est-à-dire dès que l'échec virologique et/ou immunologique est diagnostiqué ; dans le cas contraire, le pronostic vital des patients est en jeu.

## **2.9 Présentation des résultats selon les objectifs de l'étude**

### **2.9.1 Indice de Karnofsky**

L'indice de Karnofsky nous a permis de savoir dans quel état général se trouvent nos patients au moment du changement de traitement. C'est un élément de succès thérapeutique à l'inclusion du traitement ARV de seconde ligne. Dans notre étude, 65% des cas ont un IK compris entre 90 et 100.

### **2.9.2 Sur le plan immunologique**

Dans notre étude, on note une diminution du taux moyen de CD4 semestriel des patients en fonction du temps. Le pourcentage des patients ayant un taux de CD4 inférieur à 200 est passé de 45%, à M6, à 55% à M12. Ce constat est partagé par Coulibaly [33] qui rapporte une nette diminution du taux de CD4 au deuxième échec à l'intervalle 0-100 cellules/mm<sup>3</sup> avec un taux de 40%.

### **3.4.3 Sur le plan virologique**

On note une nette augmentation de la fréquence des patients ayant une charge virale supérieure à 3000 copies/ml passant ainsi de 73,3% à M6, à 88,2% à M12. Ceci peut expliquer l'apparition quasi progressive des infections opportunistes au

cours de notre étude. Ces infections sont dans la majorité des cas, la dermatose et les affections digestives dans respectivement 25% et 25% à M6 et les candidoses buccales et les affections digestives dans respectivement 33,3% et 33,3% à M12.

### **2.10 Raison de la mauvaise observance**

S'agissant de l'observance au traitement, l'étude a été faite à partir de la méthode qualitative qui consiste à l'interrogatoire des patients. De ce fait, la non observance a été rapportée chez l'ensemble des patients de notre étude. Coulibaly [33] a rapporté dans son étude que la non observance a été constatée chez 98% des patients. L'inobservance était principalement due au refus de suivre le régime thérapeutique prescrit (faute de transport, voyage, déni de la maladie) mais aussi à l'intolérance aux ARV dans 30% des cas. Coulibaly [33] a rapporté l'oubli de la prise des ARV comme étant la cause majeure de l'inobservance avec 70% des cas. La non observance entraîne des échecs thérapeutiques par échappement virologique, soit parce que le virus indétectable redevient détectable, soit par augmentation de la charge virale, échappement clinique ou échappement immunologique. Face à cette situation, il est recommandé aux équipes médicales de mettre en place des programmes spécifiques d'écoute et d'aide aux patients autour de l'observance en insistant davantage sur les séances d'éducation thérapeutique, les questions relatives à la compréhension du traitement, sa motivation et l'importance d'une bonne observance.

### **2.11 Aspect évolutif**

De nos jours 95% de nos patients sont dans un état amélioré grâce au renforcement de l'observance des patients due au courage et le dévouement des personnels du CESAC contre 5% de patients décédés. Coulibaly [33] a rapporté 16% de décès dans une étude réalisée dans le même centre en 2011.



# CONCLUSION



## CONCLUSION

La prédominance féminine a été nette, c'est à dire 55% de la population d'étude étaient des femmes avec un sexe ratio de 1,22.

L'âge moyen des patients était de 48,5 ans, avec des extrêmes de 24 et 75 ans. La tranche d'âge de 30 à 40 ans était la plus représentée avec 06 patients soit 30%.

L'inobservance était principalement due au refus de prendre les médicaments (faute de transport, voyage, déni de la maladie) et à l'intolérance aux ARV dans 30% des cas.

Les patients VIH1 étaient majoritaires avec 85%. Le pourcentage des patients ayant un taux de CD4 inférieur à 200 était passé de 45%, à M6, à 55% à M12 ; On note une nette augmentation du nombre des patients ayant une charge virale supérieure à 3000 copies/ml, passant ainsi de 73,3% à M6 à 88,2% à M12.

Le schéma de première ligne 2INRT+1INNRT était le plus prescrit chez 85% de nos patients. Le schéma de deuxième ligne 2INRT+1IP BOOSTE était le plus prescrit après échec de la première ligne avec un taux de 80% soit 16 patients. TDF+3TC+Darunavir+Novir+Raltegravir était le schéma de troisième ligne le plus prescrit avec 65% des cas.

L'échec thérapeutique est une réalité préoccupante dans notre contexte.

Durant notre étude nous n'avons pas eu accès au test de génotypage de nos patients.



# RECOMMANDATIONS



#### AUX PATIENTS :

- ✓ Respecter les rendez-vous et les heures de prise des médicaments,
- ✓ Accepter son statut en croyant à l'existence du VIH,
- ✓ Collaborer avec les soignants pour une meilleure prise en charge.

#### AUX MEDECINS PRESCRIPTEURS :

- ✓ Remplir correctement les dossiers des patients suivis,
- ✓ Renforcer l'éducation thérapeutique,
- ✓ Rassurer les malades en les expliquant que le VIH n'est plus une maladie mortelle tant qu'il y a une bonne observance.

#### AU MINISTERE DE LA SANTE

- ✓ Rendre disponible de façon permanente les médicaments,
- ✓ Faciliter l'accès du génotypage aux patients en échecs sur la deuxième ligne de leur traitement comme se fait dans les pays développés pour prévenir la détection des virus multirésistants,
- ✓ Rendre disponible le dosage pharmacologique.





## REFERENCES



1. ONUSIDA/OMS. Le nouveau rapport de la Journée mondiale de lutte contre le sida intitulé « Résultats du Programme commun des Nations Unies ». Genève: Organisation mondiale de la santé, 2012.
2. Barré-Sinoussi F, Chermann C, Nugyere MT. Isolation of a T Lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Sciences*. 1983;220(4599):868-71.
3. Girard M, Katlama C, Pialoux G. VIH. 1<sup>ère</sup> éd. Paris: Doin; 2011. 839 p.
4. ONUSIDA. Rapport ONUSIDA sur l'épidémie mondiale de sida 2012. Genève: Organisation mondiale de la santé, 2012.
5. HCNLS. Rapport National 2012. Bamako: HCNLS, 2012.
6. Yeni P. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Recommandation du groupe d'experts. Paris: Flammarion, 2010.
7. Gore BI. Suivi de la dispensation des ARV au service de maladies infectieuses et tropicales du CHU-Treichville d'octobre 1998 à décembre 2000. [Thèse]. Abidjan, Université d'Abidjan, 2001.
8. Katlama CH. Echecs thérapeutiques. Paris: CHU Pitié-Salpêtrière; 2004.
9. Thiam P. Les changements des schémas thérapeutiques au cours du traitement antirétroviral de l'infection par le VIH Bamako [Thèse]. Bamako, Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako, 2006.
10. Dariosecq J, Tabu AM, Girard PM. Infection VIH, mémento thérapeutique. Paris; 2005.
11. ONUSIDA/OMS. Le point sur l'épidémie de SIDA. Genève: Organisation mondiale de la santé; 2008.

12. Klatzmann D, Barre SF, Nugyere MT. Selective tropism of lymphadenopathy associated virus for helper-inducer T lymphocytes. *Sciences*. 1984;(225):59-63.
13. Gimenz F, Brazier M, Colop J. Pharmacie clinique et thérapeutique. Paris: Masson; 2000.
14. Maïga ZH. Suivi à court terme des patients sous traitement ARV: six mois [Thèse]. Bamako, Université des Sciences, des techniques et des Technologies de Bamako, 2003.
15. World Health Organisation HIV. Améliorer l'accès aux traitements antirétroviraux dans les pays ressources limitées : recommandation pour une approche de santé publique ; [whqlibdoc.who.int/hq/2002](http://whqlibdoc.who.int/hq/2002). 2002.
16. Organisation Mondiale de la Santé. Recommandations Rapides : traitement de l'infection à VIH chez l'adulte et l'adolescent. 1<sup>ère</sup> éd. Genève: OMS, 2009.
17. Organisation Mondiale de la Santé. Traitement antirétroviral de l'infection par le VIH chez l'adulte. *Prescrire*. 2004;24(249):280-8.
18. Yoly V, Rachine A. Les nouveaux antiretroviraux. *Antibiotiques*. 2003;1(5):77-82.
19. Yeri P. Stratégies de traitement et de surveillance de l'infection chronique par le VIH chez l'adulte. *Rev Prat*. 1999;1(49):1773-80.
20. Diallo AM. Etude de l'échec thérapeutique des antirétroviraux chez les patients suivis à l'hôpital de Mopti [Thèse]. Bamako, Université des Sciences des techniques et des technologies de Bamako, 2010.
21. Katlama CH, Pialoux G. VIH et sida, suivi et prise en charge des patients. Paris: Doin, 2004.

22. Barin F, Denis F, Baillou A. Essex MA STLL VIII related human retrovirus, HTLV-IV: analysis of cross reactivity with the human immunodeficiency virus. *J Virol Methods*. 1987;(17):55-61.
23. Patterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C, et al. Adherence to protease Inhibitor Therapy and Outcomes in Patients with HIV Infection. *Ann Intern Med*. 2000;133(1):21-30.
24. Diakite S. Séroprévalence du VIH au centre de sante de référence de Yanfolila [Thèse]. Bamako, Université des Sciences, des techniques et des Technologies de Bamako, 2008.
25. Eholie S, Girard PM, Bissagnéné E, Inwaley A, Sow P, Taburet AM, et al. Memento thérapeutique du VIH/SIDA en Afrique, 2e édition. Paris: Doin; 2009.
26. Diop A. Efficacité du traitement antirétroviral de deuxième ligne dans une cohorte de patients suivis au centre de traitement ambulatoire (CTA) CINU de FANN à DAKAR de 1998-2013 [Thèse]. Dakar, Université Cheikh Anta Diop de Dakar, 2015.
27. Saka B, Landoh DE, Kombaté K, Mouhari-Touré A, Makawa MS, Patassi A, et al. Evaluation du traitement antirétroviral de 1 620 personnes infectées par le VIH au Togo. *John Libbey Eurotext*. 2012;22(2):34.
28. Ba K. Décentralisation des activités de la prise en charge des patients vivant avec le VIH/SIDA au Sénégal : Expérience du District Sanitaire de Linguère. 2011 [Thèse]. Dakar, Université Cheikh Anta Diop de Dakar, 2001.
29. Mc Michael AJ, Rowland-Jones SL. Cellular immune response to HIV. *Nature*. 2001;410(6831):980-7.

30. Sene O. Aspects épidémiologiques, cliniques, paracliniques et évolutifs des patients vivant avec le VIH/SIDA au Centre Hospitalier Matlaboul Fawzéini de TOUBA [Thèse]. Dakar, Université Cheikh Anta Diop de Dakar, 2010.
31. ONUSIDA. Rapport ONUSIDA sur l'épidémie mondiale de sida 2010. Genève: Organisation mondiale de la santé, 2010.
32. Sow PS, Ngom NF, Diakhate N. The Senegalese initiative on acces to antiretroviral therapy : curent situations and perspectives, how to translate pilot study results to public health realities in a country with limited ressources. AIDS Int Conf. 2002;7(12):3225.
33. Coulibaly H. Echec du traitement Antirétroviral (ARV) 2<sup>ème</sup> ligne suivis au Centre d'Ecoute, de Soins, d'Animation et de Conseils pour les personnes vivant Bamako [Thèse]. Bamako, Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako, 2011.



# ANNEXES



## FICHE D'ENQUÊTE:

N° .....

### I-IDENTIFICATION:

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

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

I-3-Residence: /...../

I-4-Profession: /...../

I-5- Ethnie : /...../

I-6- Situation matrimoniale:/...../

a-Marié(e) monogame : /...../

b-Marié(e) polygame : /...../

c-Célibataire : /...../

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

e-Divorcé(e) : /...../

f-Autres : /...../

I-7- Niveau d'étude :

1 Sans instruction 2 Niveau primaire 3 Niveau secondaire 4 Niveau supérieur

6 Niveau post universitaire

I-8- Type de VIH : /...../

### II- SCHEMA THERAPEUTIQUE INITIAL :

1=2NN + 1INN, 2=2NN + 1IP boosté 3=3N /...../

### III SCHEMA APRES ECHEC DE 1<sup>ère</sup> ligne

1=2NN+1IP BOSTE ,2NN+1IPB+AI/...../

### IV SCHEMA THERAPEUTIQUE ACTUEL :

### V- RESULTATS CLINIQUES :

1- Karnofsky : M0 :/...../

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

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

• Si présente à préciser :

M0 :/...../

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

#### **IV- RESULTATS IMMUNOLOGIQUES :**

Taux de TCD4 : normal est supérieur à 500 cellules/ $\mu$ l

TCD4 : M0 :/...../

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

#### **V- RESULTATS VIROLOGIQUES :**

Charge virale (CV) : normale (indéetectable)

Charge virale :

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



**VII- TYPE D'ECHEC :**

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

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

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

4-E.V+E.I+E.C : (1-présent 2-absent) : /..... /

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

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

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

## **FICHE SIGNALETIQUE**

**Nom :** TAMBOURA

**Prénom :** Kadidiatou

**Date et lieu de naissance :** 25 Septembre 1990 à Bamako

**Nationalité :** Malienne

**Téléphone :** 00223 73 25 90 78

**Année universitaire :** 2017 – 2018

**Pays d'origine :** Mali

**Titre de la thèse :** Etude des échecs thérapeutiques de deuxième ligne chez les patients sous thérapie anti rétrovirale suivis au centre d'écoute de soins et d'animation et de conseils de Bamako.

**Lieu de dépôt :** Bibliothèque, faculté de médecine et d'odontostomatologie.

**Secteur d'intérêt :** Maladie Infectieuses et Tropicales.

**Résumé :** Nous avons réalisé une étude retro prospective transversale au Centre d'écoute de soins, d'animation et de conseils de Bamako (CESAC). Au cours de notre étude, nous avons enregistré 20 patients sous traitement de troisième ligne. La prédominance féminine a été nette, c'est à dire 55% de la population d'étude étaient des femmes. La tranche d'âge de 30 à 40 ans était la plus représentée avec 11 patients soit 40%. L'inobservance était principalement due au refus de prendre et à l'intolérance aux ARV dans 30% des cas. Les patients VIH1 étaient majoritaires avec 85%. La proportion des patients ayant un taux de CD4 inférieur à 200 était passée de 45%, à M6, à 55% à M12 ; nous avons constaté une augmentation du nombre des patients ayant une charge virale supérieure à 3000 copies/ml, passant ainsi de 73,3% à M6, à 88,2% à M12. Le schéma de première ligne 2 INRT+1 INNRT était le plus prescrit chez 85% de nos patients. Le schéma de deuxième ligne 2 INNRT+1IP BOOSTE était le plus prescrit après échec de première ligne avec un taux de 80%. TDF+3TC+Darunavir+Novir+Raltegravir était le schéma de troisième ligne le plus prescrit avec 65% des cas. L'échec thérapeutique est une réalité préoccupante dans notre contexte. Durant notre étude nous n'avons pas eu accès au test de genotypage de nos patients.

## FACT SHEET

**Name :** TAMBOURA

**First name:** Kadidiatou

**Date and place of birth:** 25 September 1990 in Bamako

**Nationality:** Malian

**Phone:** 00223 73 25 90 78

**University year:** 2018 - 2019

**Country of origin:** Mali

**Title of the thesis:** Study of second-line therapeutic failures in patients under anti-retroviral therapy followed at the listening center of care and animation and advice of Bamako.

**Place of deposit:** Library, Faculty of Medicine and odontostomatology.

**Area of Focus:** Infectious and Tropical Diseases.

**Summary:** We conducted a retro-prospective cross-sectional study in Bamako at the center of Care, Animation and Counseling for people living with HIV (CESAC). In our study, we recorded 20 patients on third-line treatment. We noted that 55% of our study population were women. The age group of 30 to 40 years was the most represented with 11 patients (40%). The nonobservance was mainly due to refusal to take and intolerance to ARVs in 30% of cases. the majority of HIV1 patients accounted for 85%.The percentage of patients with a CD4 count below 200 increased from 45% at M6 to 55% at M12; We observed an increased number of patients with a viral load higher than 3000 copies / ml, thus increasing from 73.3% at M6. to 88.2% at M12. The first line regimen 2INRT + 1INNRT was the most prescribed in 85% of our patients. The second line pattern 2INNRT + 1IP BOOSTE was the most prescribed after first line failure with a rate of 80%. TDF + 3TC + Darunavir + Novir + Raltegravir was the most prescribed third-line regimen

with 65% of cases. Therapeutic failure is a worrying reality in our context. During our study we did not have access to the genotyping test of our patients

## **SERMENT D'HYPPOCRATE**

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

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

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

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

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

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

Respectueuse et reconnaissante envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

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

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

Je le jure