

**Ministère de l'Enseignement
Supérieur et de la
Recherche Scientifique**



République du Mali
Un Peuple – Un But – Une Foi

Faculté de Médecine de Pharmacie et d'OdontoStomatologie

Année universitaire 2010-2011

N°

Thèse

**Suivi de l'observance des patients adultes
sous traitement antirétroviral au niveau du
site Mékin Sikoro en commune I du district
de Bamako.**

**Présentée et soutenue publiquement le/ 2011
devant la Faculté de Médecine de Pharmacie et
D'Odonto-stomatologie**

Par : M. Djakaridja Moussa Traoré

**Pour obtenir le grade de Docteur en Pharmacie
(Diplôme d'Etat)**

Jury

Président :	Pr.	Saibou	MAIGA
Membre :	Dr.	Zoumana	KOTY
Co- directeur :	Dr.	Lassina Yaya	DIARRA
Directeur de Thèse:	Pr.	Elimane	MARIKO



DEDICACE

**Je dédie ce travail A ALLAH,
l'omniscient,
l'omnipotent,
le clément,
le tout puissant,
le tout miséricordieux,
et le très miséricordieux
d'avoir permis à ce travail d'aboutir
à son terme.**

❖ **Mon père : Feu Moussa Traoré**

Cher père ce modeste travail est le vôtre. Les mots me manquent pour exprimer mes sentiments en ce jour solennel. A nos bas âges, vous nous disiez que nous devrions étudier pour nous-mêmes, aujourd'hui nous comprenons toute l'étendue de cette phrase. Vous nous avez appris à être respectueux, honnêtes, sages, responsables et combattifs. Ce fût une chance pour moi d'être votre fils. J'aurai voulu vous voir auprès de moi aujourd'hui mais le tout puissant a en décider autrement, rien ne peut contre la volonté de Dieu.

Jamais de ma vie je ne vous oublierai...

Que votre âme repose en paix et que la terre vous soit légère.

❖ **Mon oncle : Feu Mamadou Traoré**

Je n'oublierai jamais les principes que vous nous avez inculqué qui sont entre autre le respect, le travail et l'honnêteté. Que le seigneur vous accueille dans le paradis.

❖ **Ma mère : BINTOU GOUANLE**

Tu es la meilleure des possessions que Dieu m'offerte. Ton sens du devoir, ta rigueur et ton souci constant pour la réussite de tes enfants font de toi une mère exemplaire.

Ton amour et ton affection pour moi ne m'ont jamais fait défaut, en plus d'être mère tu es une amie pour mes frères et moi.

Puisse Allah te protéger et te donner longue vie afin que tu puisses continuer à nous inspirer, à nous conseiller, et à nous faire des bénédictions.

Sois comblée de ce modeste travail, qui est le fruit de tes combats de tous les jours, reçois chère mère l'expression de toute ma très grande reconnaissance.

❖ **Ma tante : Feue Alimata Dembélé**

Merci pour l'éducation que vous nous avez inculqué, nous sommes fiers de vous avoir comme tante. Que la terre vous soit légère.

❖ **Mon oncle : Aboubacar Traoré**

Tout ce que je dirai ne saura exprimer ce que je ressens. Je suis très fier de l'éducation que vous nous avez inculqué et surtout le sacrifice que vous avez consenti pour notre réussite.

Cher oncle, je dirai tout simplement que ce travail est le vôtre.

❖ **Ma grand mère : Feu Alima Bengaly**

Merci infiniment pour tes précieux conseils, comme tu le disais toujours rien ne vaut le travail .Merci Mafing et repose en paix.



REMERCIEMENTS

Je remercie :

• Dr Dramane Koné : les mots me manquent pour témoigner toute ma reconnaissance à votre égard. Vous avez participé de jour comme de nuit pour la réalisation de ce travail. Merci pour votre soutien.

• Dr Alassane Bah : merci pour vos conseils et vos soutiens.

• Dr Yssouf Koné : merci pour votre accueil et votre disponibilité.

• Dr Youssouf Kanouté : Merci pour votre accueil et votre collaboration.

• Dr Sourakata Diakité : merci pour vos conseils

• Mon tonton Mamadou Bolozogola et toute ta famille

Merci pour votre sympathie et votre gentillesse ; je me suis toujours senti bien chez vous, disons chez nous. Merci pour tout le soutien combien inestimable.

• Mon frère Alassane Traoré

Tu es un homme exceptionnel avec un cœur d'amour et de tendresse. Merci pour tes conseils combien précieux.

• Ma tante Aoua Doumbia

Merci de m'avoir accueilli les bras ouverts quand j'en avais vraiment besoin, tu es une personne extraordinaire et d'une générosité exceptionnelle. Que Dieu te donne longue vie.

• Mes grands frères :

Adama Traoré, Fasseny Traoré, Yacouba Ballo, Mahamadou Bolozogola, Sitapha Traoré, Dr Sirimory Diakité, Seydou Bolozogola.

Avec vous j'ai trouvé une solution à tous mes problèmes.

• Mon jeune frère Dr Ibrahima Traoré :

Que de chemins parcourus ensemble, cher frère ce travail est avant tout le vôtre. Faisons de sorte que nos parents soient fiers de nous à jamais ; je suis persuadé que nous y arriverons.

• Mes cousins et cousines :

Papa, Ya, Mamoutou, Ba, Djénèbou, Abi, Oumou Bolozogola, Modibo, Abdoulaye Zié, Seydou, Fatoumata.

• Les familles Coulibaly, Mariko, Bengaly et Diamouténé à sikasso.

- Les familles Gouanlé et Kouma à Mèna.
- Les familles Dembélé à Dogoni, Sikasso et Bamako
- Les familles COULIBALY, DIARRA à Bamako
- Les familles TRAORE à DOGONI, BAMAKO, DIABALY, KOUTIALA, ABIDJAN

• Mes amis d'enfance : Fousseyni Traoré, Soungalo Traoré

Je n'oublierai jamais tous ces moments d partagés ensemble, merci.

• Mes amis Bakary Toba, Drissa Dembélé, Konimba dit Soumana Traoré, Mamadou Togora, Moumine Bolozogola, Seydou Traoré,
Merci pour votre soutien.

• Mes amis et frères : Dr MOUSSA CISSE ET IBRAHIMA KEITA

Mes conseillers principaux et mes complices, à votre compagnie j'ai passé une modeste vie estudiantine. Ce modeste travail est le vôtre, je ne pourrai jamais vous remercier.

• Mes frères et sœurs :

Daouda M Traoré, Idrissa Traoré, Ali Traoré, Souleymane Koné, Sitapha Traoré, Moustapha Traoré, Mahamadou Traoré, Alima Traoré, Djélika Traoré, Djibril Traoré, Alou Dembélé, Bamoussa dit Akon.

• Tous mes professeurs du fondamental, du lycée et de la faculté

• Mes promotionnaires du fondamental, du lycée et de la faculté :
Pour les moments formidables passés avec vous

• Tout le personnel de l'officine Apsatou Traoré

• Les membres de l'Association des Elèves et Etudiants ressortissants de la commune de Dogoni (AEERCD)

• Tout le personnel du centre de santé communautaire Mékin Sikoro pour votre accueil et votre disponibilité

- **Ma grande sœur Mme Yara Kadiatou Tapo :**

Tu t'es toujours fait des soucis pour la réalisation de ce travail, les mots me manquent pour exprimer toute ma reconnaissance pour tout ce que tu as fait pour moi. Puisse Allah te protéger et te donner longue vie, Amen...

- **Merci à tous ceux que j'ai dû oublier et qui de près ou de loin ont contribué à la réalisation de ce travail. Que Dieu vous bénisse. Amen**

- **Ma patrie le Mali**

Merci chère patrie pour m'avoir accordé la chance de bénéficier de la meilleure des richesses qu'un homme puisse posséder et de m'y avoir facilité en m'octroyant les moyens humains, matériels et financiers.

- **A toutes les personnes vivant avec le VIH/SIDA**

Courage et gardons espoir à Allah.

A notre maître et Président du jury :

Professeur Saibou Maiga

- ✓ **Maître de conférence en Législation à la FMPOS**
- ✓ **Membre du comité d'éthique à la FMPOS**
- ✓ **Chevalier de l'ordre du mérite de la santé**

Cher maître ;

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de diriger ce jury malgré vos multiples sollicitations. Et c'est avec une extrême rigueur que vous avez participé à l'amélioration de la qualité de ce travail qui est aussi le Vôtre.

Qu'il nous soit permis de vous remercier pour l'enseignement de qualité que vous nous avez transmis.

Nous prions le bon Dieu qu'il vous donne une longue vie et une très bonne santé.

Veillez accepter, cher maître, nos sentiments d'estime, de respect et de reconnaissance.

A notre Maître et Juge :

Docteur Zoumana Koty

Médecin spécialisé dans la prise en charge du VIH/SIDA.

Cher Maître, le choix porté sur vous pour juger ce travail n'est pas fortuit.

Nous avons été très touchés par votre disponibilité et votre rigueur dans le travail, les mots nous manquent pour témoigner notre reconnaissance à votre égard.

En acceptant de juger ce travail, vous contribuez cher maître à son indispensable amélioration.

Soyez rassuré de toute notre considération et notre estime.

A notre Maître et Co-directeur de thèse :

Docteur Lassina Yaya Diarra,

Pharmacien dispensateur des antiretroviraux au niveau du site Mékin Sikoro.

Cher maître, vos conseils et votre disponibilité ont été le phare de ce travail. Nous avons découvert en vous un homme de grande droiture et plein d'humanisme. Votre calme et votre simplicité font de vous un homme respectueux et respectable. Puisse le tout puissant vous accorder longue vie.

A notre Maître et Directeur de thèse :

Professeur Elimane MARIKO

- ✓ **Professeur de pharmacologie à la faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie.**
- ✓ **Chargé de mission au Service de santé des armées du Mali**
- ✓ **Chef de la Cellule sectorielle VIH-SIDA du Ministère de la Défense et des Anciens Combattants**
- ✓ **Colonel de l'armée Malienne**

Cher maître

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de diriger ce travail qui est aussi le vôtre malgré les lourdes tâches qui vous incombent.

Nous sommes profondément marqués par votre personnalité et surtout votre disponibilité constante.

L'occasion nous est enfin donnée de vous témoigner toute notre gratitude pour l'enseignement de qualité que vous nous avez donné.

Trouvez ici, cher maître, l'expression de notre profond attachement.

LISTE DES ABREVIATIONS ET SIGLES

ABC : Abacavir

ADN : Acide désoxyribonucléique

ARN : Acide ribonucléique

ARV : Antirétroviraux

AZT : Zidovudine

BW : Bordet Waterman

CCR5 : Récepteur de β chémokine

CD4 : Cellule de différenciation T4

CSCOM : Centre de santé communautaire

CXCR4 : Récepteur de α chémokine

CVD : centre de développement des vaccins

DDI : Didanosine

D4T : Stavudine

ECBU : Examen cytobactérien des urines

EFV : Efavirenz

FTC : Emtricitabine

GE : Goutte épaisse

GP : Glycoprotéines

HTLV3 : Human T Lymphotropic virus

IDV : Indinavir

IMAARV : Initiative malienne d'accès aux antiretroviraux

INNTI : Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse.

INTI : Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse.

IP : Inhibiteur de la protéase

IVD : Intra veineuse directe

LAV : lymphadénopathie associé au virus

LPV : Lopinavir

M1 : patients à un mois de suivi

M3 : patients à trois mois de suivi

M6 : patients à six mois de suivi

M12 : patients à douze mois de suivi

NVP : Névirapine

PEV : Programme élargi de vaccination

PTME : Prévention de la transmission mère-enfant

RTV : Ritonavir

SIDA : Syndrome immunodéficience acquise

TE : Test d'emmél

TDF : Ténofovir

Tx d'HB : Taux d'hémoglobine

VIH : Virus d'immunodéficience humaine

3TC : Lamivudine

LISTES DES TABLEAUX ET DES FIGURES

Figure 1 : Structure du VIH

Figure 2 : Répartition des patients selon l'observance à M1

Figure 3 : Répartition des patients selon l'observance à M3

Figure 4 : Répartition des patients selon l'observance à M6

Figure 5 : Répartition des patients selon l'observance à M12

Figure 6 : Courbe évolutive des observances

Tableau I : Toxicité des antirétroviraux de première ligne et substitutions recommandées (OMS).

Tableau II : le sexe des patients

Tableau III : la tranche d'âge des patients

Tableau IV : les activités menées par les patients

Tableau V : le statut matrimonial des patients

Tableau VI : le type de VIH des patients

Tableau VII : le taux de CD4 à l'inclusion

Tableau VIII : les schémas thérapeutiques des patients

Tableau IX : la modification du schéma thérapeutique

Tableau X : les motifs de changement du schéma thérapeutique

Tableau XI : les effets secondaires

Tableau XII : Causes d'inobservance à M1

Tableau XIII : Causes d'inobservance à M3

Tableau XIV : Relation sexe/Observance à M12

Tableau XV : Relation activité menée/ Observance à M12

Tableau XVI : Relation statut matrimonial/ Observance à M12

Tableau XVII : Relation tranche d'âge/ Observance à M12

Tableau XVIII : Relation schéma thérapeutique / Observance à M12

SOMMAIRE

1- INTRODUCTION.....	1
2- OBJECTIFS.....	4
Objectif général.....	5
Objectifs spécifiques.....	5
3- GENERALITES.....	6
3-1 Notion sur le VIH.....	7
3-1-1 Définition.....	7
3-1-2 Historique.....	7
3-1-3 Caractéristique.....	8
3-2 les antirétroviraux.....	12
3-2-1 Définition.....	12
3-2-2 Historique.....	12
3-2-3 Classification.....	12
3-2-3-1 Inhibiteurs de la transcriptase inverse.....	12
3-2-3-1-1 Inhibiteurs nucléotidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse.....	13
3-2-3-1-2 Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse.....	21

3-2-3-2 Inhibiteurs de la protéase.....	25
3-3 Protocole et politique nationale de prise en charge du VIH au Mali en 2010.....	30
3-4 Observance	36
4- METHODOLOGIE.....	40
5- RESULTATS.....	47
5-1 Etude sociodémographiques.....	48
5-2 Suivi des patients.....	51
5-3 Observance des patients.....	53
5-4 Etude analytique	58
6- COMMENTAIRES ET DISCUSSION.....	61
7- CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS.....	65
8- REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	68
9- ANNEXES.....	73



INTRODUCTION

1 INTRODUCTION :

Le VIH/SIDA est un déficit immunitaire décrit en 1981 aux ETATS Unis, provoqué par des virus à ARN (rétrovirus VIH1 et VIH2) qui infectent les lymphocytes CD4 et toutes les cellules capables d'exprimer le récepteur CD4.

La pandémie du VIH reste le défi infectieux le plus préoccupant en matière de santé publique depuis sa découverte chez les homosexuels porteurs chroniques de pneumocystis Jiroveci à Atlanta (USA) [28].

Selon le rapport de l'ONU SIDA de décembre 2010 : la population totale des personnes vivant avec le VIH est estimée à 33,3 millions avec 7000 nouveaux cas chaque jour. L'Afrique subsaharienne est la région la plus touchée avec 22,5 millions de malades.

L'Asie représente la seconde région la plus touchée avec environ 4 millions de malades du VIH et du SIDA [28].

Le SIDA est responsable de la mort de 1,8 millions de personnes dans le monde avec 1,3 millions de personnes au niveau de l'Afrique subsaharienne.

Au Mali, la prévalence du VIH/SIDA est estimée en 2007 à 1,3 % dans la population générale. Cette prévalence est passée de 1,7% en 2001 à l'EDSM III à 1,3% en 2006 à l'EDSM IV [9].

L'impact considérable de la pandémie du VIH/SIDA sur la morbidité et la mortalité a amené la communauté internationale à plus d'engagement dans la lutte contre celle-ci.

Ces dernières années, la lutte s'est particulièrement renforcée par l'organisation d'un système de santé, la promotion des mesures de prévention dont s'est ajouté le traitement à base de médicaments antiretroviraux [3].

Après les premières tentatives de monothérapie à la zidovudine (AZT) sans grand succès, l'introduction de puissantes associations d'antiretroviraux à partir de 1996 a non seulement modifié radicalement le pronostic et la prise en charge de cette maladie [30].

La prescription et la dispensation des ARV restent délicates et rigoureuses, leur efficacité est subordonnée à un certain nombre de règles précises dont le moment de mise sous traitement, l'observance au traitement et la gestion des effets secondaires.

L'observance exprime le degré d'adéquation entre le comportement du patient en termes de prise médicamenteuse et les recommandations médicales. Au plan santé publique, assurer une bonne observance est un enjeu majeur des problèmes d'accès aux antiretroviraux sur toute la planète et encore plus dans les pays à ressources limitées [31].

En 2002 au Bénin, sur 65 patients suivis par l'initiative Béninoise d'accès aux ARV, on trouva un niveau d'observance de 89,2% [31].

En 2005 à l'hôpital Gabriel Touré, SIBY M trouva 6% d'inobservance sur 93 patients suivis [34].

L'initiative malienne d'accès aux antiretroviraux (IMAARV) crée en 2001 et la gratuité des ARV et des soins en 2004, puis la décentralisation des sites de prise en charge ont favorisé le dépistage du VIH et la mise sous traitement d'un nombre de plus en plus croissant de malades [11].

Le Mékin Sikoro est la première association de santé communautaire à avoir un site de prise en charge des personnes vivant avec le VIH, et cela grâce à l'appui de l'ONG GAIA en 2009.

Après tous ces efforts et actions entrepris dans la lutte contre le VIH et le SIDA par les autorités tant nationales qu'internationales, comment évolue la prise en charge des personnes vivant avec le VIH et le SIDA qui sont sous traitement ARV ? Quel est l'impact de la prise en charge des patients au niveau du site Mékin Sikoro?

Le but de cette étude est de donner des éléments de réponse à ces questions.

Pour cela nous nous fixons comme objectifs :



OBJECTIFS

2 - OBJECTIFS

2-1 Objectif général :

Evaluer l'observance des patients adultes sous traitement ARV au niveau du site Mékin Sikoro.

2-2 Objectifs spécifiques :

- Déterminer la combinaison thérapeutique la plus utilisée.
- Identifier les effets secondaires les plus rencontrés.
- Identifier les motifs de changement de traitement.
- Déterminer le taux d'observance des patients sous ARV.
- Identifier les motifs d'observance.



GENERALITES

3- 1 NOTION SUR LE VIH :

3-1-1 Définition :

De la famille des rétrovirus et de la sous famille des lentivirus, le VIH est l'agent causal du SIDA ; auparavant appelé LAV/HTLV3, il a été isolé pour la première fois par François BARRE SINOSSI et collaborateurs de l'équipe de LUC MONTAGNIER en 1982 à l'institut Pasteur en 1983, et par la suite aux Etats unis en 1984 [12].

3-1-2- Historique : [12,20]

L'histoire du SIDA débute en Juillet 1981 lorsque the center for disease control(CDC) est informé de l'utilisation de pentatomide dans les hôpitaux de Los Angeles pour traiter cinq(5) jeunes adultes atteints d'une forme particulière grave de pneumocystose pulmonaire .

La survenue d'autres cas semblables chez des homosexuels et des toxicomanes, aboutit à individualiser une nouvelle entité clinique se manifestant par une altération de l'immunité et donc appelée syndrome d'immunodéficience acquise.

C'est ainsi qu'en 1983 une équipe de l'institut Pasteur dirigée par le professeur Montagnier, pour la première fois, a isolé le virus du SIDA/VIH à partir des cellules d'un ganglion prélevées chez un homosexuel de retour des USA et présentant en amont du SIDA des lymphadénopathies. Il s'agit d'un nouveau virus qui sera baptisé LAV (lymphadénopathies associated virus)

En 1984, l'équipe du professeur GALLO aux Etats unis d'Amérique isole à son tour le virus du SIDA qu'elle va appeler HTLV3 (Human T Lymphotropic virus).

L'équipe du professeur Lévy à San Francisco, de son côté isole également le virus du SIDA en 1986 qu'elle baptise ARV.

La pandémie a d'emblé suggéré une transmission par un agent pathogène présent dans le sang et les humeurs.

L'hypothèse rétrovirale a très rapidement été avancée d'autant qu'il existait plusieurs modèles animaux de déficits immunitaires impliquant cette famille de virus et que le virus HTLV1 (Human T Cell Leukomian Virus) venait d'être isolé chez les malades atteints de leucémie de lymphome T humain.

Un second virus appelé HIV2 a été identifié en 1985 puis en 1986 par le professeur Luc Montagnier. Ce second virus diffère du premier au niveau des protéines de surface, et est essentiellement en Afrique (de l'ouest).

3 -1-3 Caractéristiques :

3-1-3-1 Structure : [20]

Structure identique à tous les lentivirus, le virus HIV a un tropisme pour les lymphocytes CD4 et les monocytes (macrophages).

Ce sont des virus enveloppés composés de deux glycoprotéines (GP), la GP120 reconnaissant le CD4 et la GP41 transmembranaire qui assure la fusion virus cellule hôte. A l'intérieur, la capside renferme deux brins d'ARN génomique monocaténares ainsi que les enzymes virales :

- la transcriptase inverse
- l'endonuléase ou intégrase
- et la protéase

Ces enzymes permettent la transcription du génome et l'intégration de l'ADN cellulaire. En effet, à partir de l'ARN virale, la transcriptase polymérise un ADN bi caténaire dont l'intégration dans le génome de la cellule hôte est indispensable à la réplication virale.

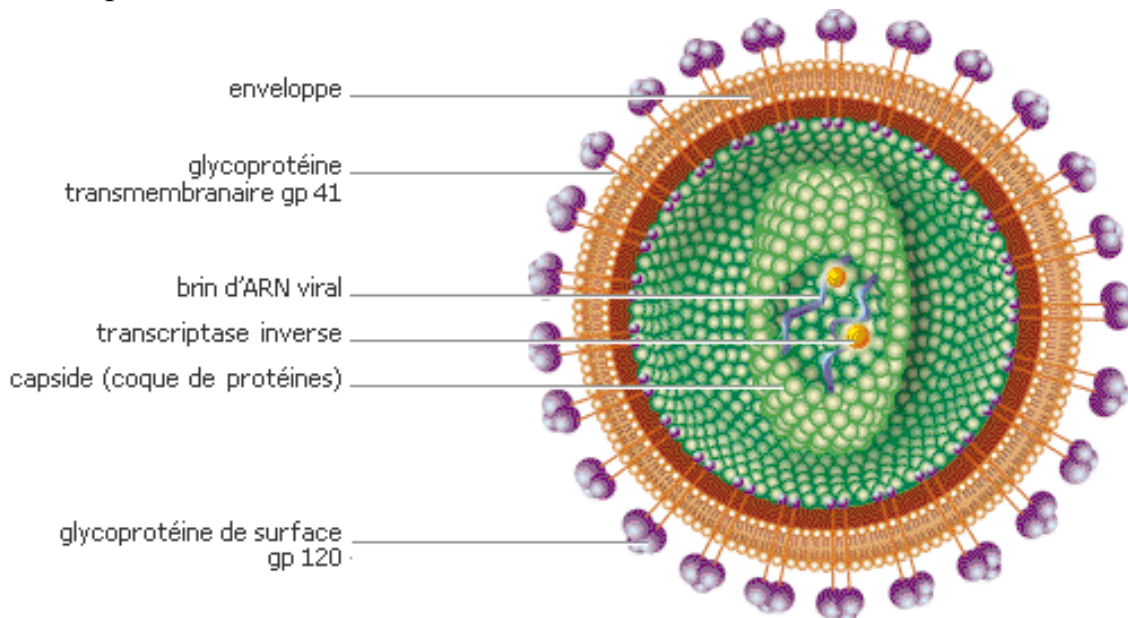


Figure 1 : structure du VIH1 [7]

3-1-3-2 Organisation génétique : [20,33]

Le génome du VIH est constitué de deux brins ARN. Comme tous les rétrovirus, le VIH possède trois gènes de structures.

- Le gène gag (ou groupe antigène) qui code pour les protéines internes ;
- Le gène Pol (ou polymérase) qui code pour la reverse transcriptase (protéase, polymérase, intégrase).
- Le gène env. (pour enveloppe) qui code pour les glycoprotéines d'enveloppe.

- En plus de ces trois gènes, il existe de nombreux gènes régulateurs pour la structure du VIH : il s'agit des gènes tat, rev, nef, vif, vpr, vpu appelés gènes accessoires.

Le génome du VIH1 et celui du VIH2 partagent entre eux globalement 42% d'homologie. Ainsi pour les 6 gènes accessoires ; vif, nef, vpr, tat et rev sont communs aux deux virus VIH1 et VIH2 ; VIH1 possède en plus vpu et le VIH2 possède vpx en plus.

Chez le HIV1 :

- le gène gag synthétise un précurseur intracellulaire de poids moléculaire (PM) 55kdaltons clivé en trois protéines ;
 - la protéine P24 (PM=24000), protéine majeure de la capside
 - la protéine p17 (PM=17000), protéine de matrice ; phosphoprotéine N terminale
 - la protéine p15 (PM=15000), nucléoprotéine N terminale.
- Le gène env. synthétise un précurseur glycosylé intracellulaire de **160** Kdaltons clivé en glycoprotéines de surface (la **GP120**) et une protéine transmembranaire (la **GP41**).
- Le gène Pol code pour trois enzymes qui sont respectivement de l'extrémité N terminale à l'extrémité C terminale :
 - la protéase indispensable au clivage du précurseur gag **P55** et donc à la maturation des virions.
 - la transcriptase inverse fortement immunogène chez l'hôte
 - l'endonuléase ou intégrase également immunogène.

Le VIH2 est moins virulent que le VIH1 et est surtout rencontré en Afrique de l'ouest [21].

❖ Variabilité génétique : [20]

Parmi les variants de type HIV1 trois groupes sont identifiés :

- le groupe M (pour majeure) séparé en 10 sous types (A à J)
- le groupe O (pour Outlier)
- le groupe N (non O non M).

❖ Stabilité physico-chimique : [20]

Comme tout virus enveloppé, le VIH est sensible aux solvants des lipides et aux détergents : **1%** du trion **X100** ; **0,5%** du désoxycholate de Na.

Il est inactivé par chauffage à **56°C** pendant **30mn**, à PH supérieur à **10** ou inférieur à **6**.

Le virus est également inactivé en 5mn par l'hypocrite de Sodium à **0,2%** (ou eau de javel à **10%**) ; l'éthanol à **70%** et au glutaraldéhyde à **0,2%**.

A **20 °C** à haute concentration, il pourrait survivre pendant **15** jours et près de **11** jours à **37°C**.

3-1-3-3 Voies de transmission : [11]

Depuis le début de l'épidémie, trois principaux modes de transmission ont été observés :

- la transmission par voie sexuelle
- la transmission par voie sanguine
- la transmission verticale.

3-1-3-4 Physiopathologie : [30, 33,11]

3-1-3-4-1 Histoire naturelle : [30]

L'évolution spontanée de l'infection du VIH peut être divisée en trois phases :

- la phase aigue ou primo –infection qui dure quelques semaines
- la phase chronique, qui dure plusieurs années, caractérisée par une latence clinique mais sans latence virologique
- et la phase finale symptomatique (phase SIDA), qui dure de quelques mois à quelques années.

Durant ces trois phases, il n'y a jamais de latence virale ; et le VIH se réplique activement à un niveau élevé durant la phase aigue, à un niveau plus faible mais inconnu, principalement dans les organes lymphoïdes, durant la phase chronique, suivie d'une recrudescence de la réplication durant la phase finale.

3-1-3-4-2 Réplication virale : [1]

Le VIH est un virus intracellulaire obligatoire (virus à enveloppe). Les cellules cibles sont : les lymphocytes T4, monocytes, macrophages, les cellules de Langerhans, les cellules folliculaires dendritiques des ganglions, astrocytes cérébraux.

Le cycle de réplication du VIH dans la cellule hôte comporte six (6) étapes :

1- Etapes A : fixation

Cette étape correspond à l'adsorption et à la pénétration du virus dans la cellule grâce d'une part aux glycoprotéines (GP120, GP41) présentes sur sa membrane et d'autre part aux récepteurs CD4 et corécepteurs (CXCR4, CCR5) de la cellule hôte. Cette étape constitue la cible des inhibiteurs de fusion.

2- Etape B : Transcription (première étape de la synthèse de nouveaux virus).

Les informations génétiques du VIH étant sous forme d'ARN doivent subir une traduction en ADN pour intégrer le matériel génétique de la cellule. Au niveau de cette étape, la transcriptase inverse permet la transcription de l'ARN viral en ADN pro viral. C'est l'étape d'intervention des médicaments de la famille des INRT et des INNRT par inhibition de la transcriptase inverse.

3- Etape C : Intégration

L'intégrase, une enzyme qui permet d'intégrer l'ADN pro viral issu de la transcription inverse à l'ADN cellulaire en coupant ce dernier et recollant avec l'ADN viral.

4- Etape D : Synthèse

Une étape assurée par les ARN messagers viraux qui portent les informations nécessaires à la synthèse du nouveau virus. Elle correspond à la traduction des ARN messagers en protéines précurseurs

5- Etape E : Maturation

Une troisième enzyme, la protéase découpe les protéines virales ainsi synthétisées leur permettant de s'associer à l'ARN pour former de nouvelles particules virales. Cette enzyme est la cible des molécules de la famille des inhibiteurs de la protéase.

6- Etape F : Bourgeoisement

Au cours de cette étape, les virions formés dans l'étape précédente sortent de la cellule par bourgeoisement donnant ainsi naissance à de nouveaux virus capable d'infecter d'autres cellules.

Chacune de ces étapes constitue une cible potentielle pour une thérapeutique antirétrovirale.

3-2 LES ANTIRETROVIRAUX: [25, 30,34]

3-2-1 Définition :

Les ARV constituent un groupe de médicaments anti infectieux et antiviraux actifs sur les virus du syndrome immunodéficience acquise VIH1 et VIH2.

Ils ont pour effet de réduire la réplication virale en agissant à différents niveaux du cycle. Leur utilisation même à long terme n'élimine pas les virus mais permet de limiter le nombre de cellules infectées, ainsi le système immunitaire peut résister aux infections opportunistes.

3-2-2 Historique : [25]

Synthétisée en 1964 par Jérôme Horowitz aux laboratoires Burroughs, l'AZT (Azidothymide ou Zidovudine) est la première molécule connue comme arrêtant la réplication du VIH. Cette molécule était utilisée comme médicament anticancéreux avant d'être utilisée en 1996 dans la prise en charge du VIH.

Hirosaki Mitsuya et Samuel Broder travaillèrent ensuite sur d'autres composés chimiques, notamment le didéoxycytidine (ddc), et la didéoxyinosine (ddi), inhibiteurs de la transcriptase inverse, plus efficaces in vitro que l'AZT mais provoquant des troubles neurotoxiques.

3-2-3 Classification : [30, 34, 35,24]

Les antiretroviraux actuels agissent au niveau de trois enzymes nécessaires à la réplication du VIH et à l'entrée du virus dans la cellule :

- inhibition de fusion entre le virus et la membrane cellulaire
- inhibition de la transcriptase inverse : enzyme permettant la synthèse d'ADN complémentaire à partir de l'ARN viral.
- inhibition de l'intégrase, enzyme nécessaire à l'intégration de l'ADN viral au sein de l'ADN chromosomique des cellules hôtes.
- inhibition de la protéase, enzyme nécessaire au clivage des précurseurs polypeptidiques.
- inhibition des corécepteurs CCR5 du VIH.

3-2-3-1 les inhibiteurs de la transcriptase inverse :

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

3-2-3-1-1 Les inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse :

- **Mécanisme d'action :** En se liant à la transcriptase inverse, ils entrent en compétition avec les nucléosides naturels conduisant à l'interruption de l'élongation de la chaîne d'ADN pro viral ; l'ADN qui en résulte est incomplet et ne peut créer de nouveaux virus.

Les différentes molécules sont :

- ❖ La Zidovudine (AZT, ZDV)
- ❖ La Stavudine (D4T)
- ❖ La Lamivudine (3TC)
- ❖ L'association (AZT+3TC) en une molécule fixe
- ❖ L'association 3TC+D4T
- ❖ L'Abacavir (ABC)
- ❖ L'association (AZT+3TC+ABC) en une molécule fixe
- ❖ La Didanosine (DDI)

Toutes ces molécules sont utilisées au Mali.

▪ La Zidovudine :

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

Présentation :

Gélule à 100mg, 250mg, boîte de 100

Comprimé à 300mg, boîte de 60

Solution buvable à 10mg/ml, flacon de 200ml, 100 ml

Solution injectable dosée à 200mg/20ml, flacon de 20ml

Indication : traitement de l'infection à VIH de l'adulte et l'enfant.

Traitement préventif de la transmission materno-foetale du VIH.

Posologie :

Chez l'adulte : elle est habituellement de 600mg/jour en 2 prises (300mg toutes les 12heures).

Chez l'enfant : la posologie initiale est de 180mg/m² de surface corporelle toutes les 12 heures.

Femmes enceintes (après 14semaines de gestation), 600mg/jour en 2 prises.

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

Nouveau né : 2mg/kg toutes les 6heures à débiter dans les 72 heures après naissance pendant 2 à 4 semaines.

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

Pharmacocinétique :

L'AZT est bien absorbée (60-70%)

La fixation aux protéines plasmatiques est faible (34-38%)

La demi-vie sérique est d'environ 1heure.

Le catabolisme est hépatique ;

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

Effets secondaires :

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

Biologiques : la toxicité la plus fréquente de l'AZT est hématologique : anémie, leucopénie, neutropénie, elle est dose dépendante, elle s'observe surtout au stade avancé de l'infection à VIH lorsque le taux de lymphocytes TCD4+ est inférieur à 100/mm³ ou lorsqu'il existe les troubles médullaires préexistants. Un hémogramme de contrôle est alors recommandé.

Précaution d'emploi :

-Antécédents d'anémie ou de neutropénie d'où la nécessité d'adapter la posologie et de renforcer la surveillance.

-Insuffisance rénale sévère

-Insuffisance hépatique, allaitement déconseillé.

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

Surveillance en cas de médicaments néphrotoxiques tels que pentamidine IV, foscarnet et l'amphotéricine B.

Le ganciclovir augmente le risque de toxicité hématologique, certains médicaments tels que la cimétidine, le kétoprofène, l'indométacine, la morphine, la codéine, l'aspirine, l'amphotéricine, le ganciclovir peuvent interagir avec l'AZT.

Contre indication : Hypersensibilité et troubles hématologiques sévères.

▪ **La didanosine (DDI)**

C'est le deuxième produit antirétroviral commercialisé, un didéoxynucléoside très proche de la didéoxyanosine (ddA).

Indication : Traitement du VIH et du SIDA chez les adultes et enfants malades.

Présentation :

Comprimés dispersibles à 25, 50, 100, 150, 200 mg ; boîte de 60 Cp.

Poudre pour suspension buvable 2 à 4g.

Posologie :

-Adultes : 250mg/jour quelque soit le poids de l'adulte.

-Enfants : Enfants > 25kg : 250mg/ jour en une prise unique.

Enfant < 25kg : 10mg/jour en une prise unique

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

La DDI doit être absorbée à jeun une heure avant le repas ou deux heures après par voie orale.

Pharmacocinétique :

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

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

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

L'excrétion est rénale

Effets secondaires :

- Cliniques :

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

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

Les vomissements, les nausées, les diarrhées, le diabète, les ballonnements, la fatigue, les maux de tête, les réactions allergiques sont aussi observées.

- Biologiques :

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

Précaution d'emploi : La didanosine ne doit pas être utilisée en cas :

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

Interactions médicamenteuses :

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

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

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

En cas d'association didanosine Indinavir, les prises doivent être espacées d'au moins une heure.

Contre indication : Hypersensibilité et pancréatite

▪ **La Lamivudine (3TC) :**

C'est un analogue nucléosidique de synthèse, énantiomère négatif de la 2' deoxy-3-thiacytidine.

Présentation :

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

Posologie :

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

Pharmacocinétique :

La biodisponibilité par voie orale est de 80-85% chez l'adulte et de 65% chez l'enfant. Elle est peu influencée par les prises alimentaires.

Son élimination se fait sous forme inchangée par voie rénale.

Effets secondaires :

Cliniques :

La Lamivudine a une excellente tolérance clinique.

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

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

Précautions d'emploi: La 3TC ne doit pas être utilisé en cas :

Insuffisance hépatique, insuffisance rénale, antécédent de neuropathie périphérique.

Interactions médicamenteuses:

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

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

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

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

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

*Contre- indications :

Une hypersensibilité

- ✓ Des transaminases hépatiques supérieures à cinq fois la limite supérieure de la normale.
- ✓ Une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/mn.

▪ **La Stavudine (D4T) :**

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

Présentation : Il existe sous plusieurs formes galéniques :

- comprimé à 15mg, 20mg, boîte de 60 comprimés.
- comprimé à 30mg, 40mg, boîte de 60 comprimés.
- Poudre pour suspension buvable 1mg/ml flacon pour 200 ml.

Posologie :

- Adulte : 30mg/kg poids deux fois par jour quelque soit le poids chez l'adulte
- Enfant : de plus de 3 mois dont le poids < 30 kg : 1mg/kg toutes les 12 heures.

Administration :

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

Pharmacocinétique :

La biodisponibilité est bonne (>80%). La demi-vie plasmatique est de 1h30 et la demi-vie intracellulaire nettement plus longue 3-4 heures.

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

Effets secondaires :

Cliniques :

Le principal effet secondaire est la neuropathie périphérique.

Les autres effets non désirés sont : pancréatites, nausées, vomissements, diarrhées, fièvres, vertiges, douleurs, difficultés respiratoires, éruptions cutanées, insomnies, troubles de l'humeur.

Biologiques :

-Élévation modérée des transaminases hépatiques.

-Élévation des phosphatases alcalines, anémie, neutropénie, thrombopénie.

Précaution d'emploi :

Insuffisance rénale, insuffisance hépatique, neuropathie périphérique, pancréatite.

Interactions médicamenteuses :

Hormis la zidovudine, qui interagit avec la Stavudine, elle peut être 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 et la DDI.

Contres indications :

Hypersensibilité

Transaminases hépatiques ou phosphatase alcaline augmentées de plus de cinq fois la limite supérieure de la normale.

▪ **Abacavir (ABC) :**

C'est un analogue nucléosidique de la transcriptase inverse.

Présentation :

.Comprimé à 300mg, boîte de 60 comprimés

.solution buvable à 20 mg/ml, flacon de 240ml.

Indication : infection par le VIH1 ou le VIH2 en association avec d'autres ARV.

Posologie

-adulte 600mg/jour en 2prises toutes les 12 heures.

-adolescent de plus 12 ans : 16mg/kg/jour en prises

Effets secondaires :

Clinique : réaction allergiques à type d'éruptions cutanées, fièvre vomissements et diarrhée.

Biologiques : lymphopénie, élévation de la créatinine, élévation de la créatine phosphokinase.

Contre indication :

-allergie connue à l'un des constituants ;

-insuffisance hépatique

-grossesse et allaitement ; insuffisance rénale.

• **Emtricitabine (FTC) :**

Il s'agit d'un analogue nucléoside (cytidine)

Présentation :

-gélule à 200mg

-solution buvable à 10mg/ml (attention : biodisponibilité

-différente : 1gelule à 200mg correspond à 240mg en solution buvable.

Posologie :

Adulte 1prise par jour selon la clairance de la créatinine :

≥ 50 200mg (1gelule)/24 heures ;

30 à 49 200mg (1gelule)/48 heures ;

15à 29 200mg (1gellue) /72 heures

≤ 15(dialyse) 200mg (1gelule)/96 heures ;

Effets secondaires :

cliniques :

cephalée, vertige, asthenie, insomnie, diarrhée, nausées, vomissement, dyschromie cutanée dyspepsie, douleur abdominale, éruption, prurit, urticaire.

Biologiques :

- Elévation dans le sang de : CPK, amylase, lypémanie, ASAT/ALAT, glucose ;
- Triglycérides, bilirubine
- neutropénie, anémie ;
- une acidose lactique et une lipodystrophie ;
- une réactivation d'une hépatite B chronique à l'arrêt de l'Emtricitabine

Précaution d'emploi : amylase, lipase, transaminases, glycémie, triglycérides, fonction rénale

Contre indication :

- hypersensibilité connue au produit
- utilisation en monothérapie.

- **L'association Zidovudine (ZDV) 300mg +Lamivudine (3TC) 150mg :**

Présentation :

Comprimé (lamivudine150mg + Zidovudine300mg) en association fixe ; boîte de 60 comprimés.

Posologie :

Elle est de 1 comprimé toutes les 12 heures par voie orale chez l'adulte.

Pharmacocinétique :

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

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

Présentation :

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

Posologie : 1cp toutes les 12 heures chez l'adulte.

Contre indication :

Présente la même contre indication que l'AZT, ABC ou encore la 3TC

Les analogues inhibiteurs nucléotidiques de transcriptase inverse :

Mécanisme d'action :

En se liant à la transcriptase inverse, ils entrent en compétition avec les nucléotides naturels conduisant à l'interruption de l'élongation de la chaîne d'ADN pro viral ; l'ADN qui en résulte est incomplet et ne peut créer de nouveau virus.

- **Ténofovir (TDF)**

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

Présentation : est sous forme comprimé de 300 mg ; boîte de 30 comprimés.

Posologie :

Doit être adapté selon le niveau de clairance rénale :

- Clairance50ml/min : 300mg/jour
- Clairance = 26- 49 ml/ min : 300mg/2jour
- Clairance = 10- 25 ml/min : 300mg/3jour

Précaution d'emploi :

-fonction rénale : à jeun : créatininémie et phosphatémie avant l'initiation, puis tous les mois,

-ionogramme sanguin, uricémie, calcémie.

Effets secondaires: on peut citer

-Hypo Phosphorémie modérée et fluctuante ;

-Exceptionnellement un syndrome de FANCONI.

Le syndrome de FANCONI est un défaut métabolique affectant le transport rénal, caractérisé par l'incapacité du tubicole rénal à résorber l'eau, le phosphate, le potassium, le glucose, les acides aminés, et autres substances. Il résulte d'une anomalie de la fonction tubulaire du rein.

Contre indication :

-hypersensibilité connue ou suspectée à l'un des composants du produit.

-insuffisance hépatique sévère.

3-2-3-1-2 Les Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)

- **Mécanisme d'action :**

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

Ces produits peuvent présenter une activité anti-rétrovirale importante mais ils se caractérisent tous par l'émergence rapide de résistance en situation de mutation du génome.

- **Les différentes molécules** : On distingue

- Névirapine (NVP)
- Efavirenz (EFV)
- Etravirine (ETV)

Les deux premières molécules sont utilisées au Mali.

▪ **La Névirapine (NVP) :**

La Névirapine est un dérivé de la dipyrindodiazépinone.

Présentation : elle se présente sous forme :

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

Posologie :

Doses usuelles :

➤ **Chez l'adulte :**

-La dose est 200 mg/jour ou 20 ml de suspension buvable les 15 premiers jours de traitement permet de tester la sensibilité au produit et 200mg deux (2) par jour.

➤ **Chez l'enfant :**

-Age inférieur à 8 ans la posologie est 4mg/kg une fois/jour pendant 15 jours, puis 7mg/kg deux fois/jour,

-Age supérieur à 8 ans la posologie est 4mg/kg une fois/ jour pendant 15 jours puis 14mg/kg deux fois/jour.

Administration :

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

Pharmacocinétique :

- La Névirapine a une bonne pénétration dans le système nerveux.
- L'absorption digestive est bonne (80%).
- L'élimination est rénale.
- Le métabolisme est hépatique.
- La demi-vie moyenne est 25 à 30 heures
- Très bon passage placentaire.

Effets secondaires :

➤ Effets secondaires cliniques :

Ce sont : éruptions cutanées, fièvres, nausées, vomissements, diarrhées, douleurs gastriques, ulcérations buccales, œdèmes du visage, conjonctivites, myalgies,

toxidermies, syndrome de Layer.

➤ Effets secondaires biologiques :

Ce sont : Leucopénie, cytolyse hépatique, augmentation des gammas GT.

Précautions d'emploi :

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

Contre indication :

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

▪ **L'Efavirenz (EFV) :**

C'est un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse du VIH1, sans activité sur le VIH2 ni sur les DNA polymérases humaines.

Présentation : Il existe sous plusieurs formes :

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

Posologie recommandée :

- Adulte : 600mg /j en une prise au coucher.
- Chez l'enfant : 13 à 15kg, 200mg/jour
- 15 à 20 kg, 250 mg/jour
- 20 à 25 kg, 300mg /jour
- 25 à 32,5 kg, 350mg /jour
- 32,5 à 40 kg, 400 mg/jour
- > 40 kg, 600mg/jour

Administration : Indifféremment à jeun ou avec le repas.

Pharmacocinétique

- biodisponibilité supérieure à 90%.

- sa demi-vie plasmatique varie entre 40 et 55 heures.

-son catabolisme est hépatique par cytochrome P450.

- son excrétion est de 34% urinaire et 61% fécal.

Effets secondaires :

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

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

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

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

Contre indications : Il ne doit pas être administré en cas :

- ✓ De grossesse surtout à la phase embryonnaire
- ✓ D'allergie connue à l'un des composants
- ✓ D'insuffisance hépatique et rénale
- ✓ D'allaitement maternel

▪ **Etravirine :**

C'est un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse du VIH1.

Présentation :

Comprimé 100mg

Posologie :

200mg 2 prises par jour après un repas

Pharmacocinétique :

-absorption non affectée (chez les sujets jeunes) par la co-administration le ranitidine ou oméprazole.

-hydroxylation par le CYP450 puis glucuronidation

-élimination fécale

-temps de demi-vie d'élimination 30à 40 heures

Effets secondaires :

-éruptions cutanées

-maculaires, maculo-papulaires ou érythémateuses

-syndrome de Stevens Johnson, diarrhées, nausées

Biologiques :

Elévation des amylases, des lipases, du glucose, du cholestérol, des triglycérides,

des transaminases ALAT/ASAT, et une neutropénie.

Précaution d'emploi :

Antécédants de réactions cutanées sous Névirapine ou Efavirenz

Contre indication : hypersensibilité à l'un des composants, intolérance au lactose ou déficience en lactose et grossesse.

3-2-3-2 Les inhibiteurs de protéase IP :

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

- **Mécanisme d'action des inhibiteurs de la protéase :**

Les IP du VIH agissent au niveau du processus d'assemblage des protéines virales nouvellement synthétisées en utilisant l'action d'une enzyme clé qui est la protéase. Ils ont tous un métabolisme prenant la voie des cytochromes P450. Ils induisent des interactions médicamenteuses avec des produits utilisant les mêmes voies métaboliques comme la rifampicine.

La protéase du VIH clive les polypeptides précurseurs permettant de générer les protéines structurelles et enzymatiques du virion. En présence des anti-protéases, des virions immatures sont produits, lesquels sont incapables d'infecter de nouvelles cellules. Les IP sont actifs également sur les lymphocytes T CD4 activés et sur les cellules présentatrices d'antigènes telles que les macrophages.

Les différentes molécules sont :

- Indinavir
- Ritonavir
- Nelfinavir
- (Lopinavir+Ritonavir).
- Saquinavir
- Amprénavir
- Darunavir

- **L'Indinavir :**

Présentation : Il se présente sous forme de :

- Gélule dosée à 200mg, boîte de 360 comprimés;

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

Posologie :

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

Pharmacocinétique :

- La biodisponibilité est de 30 à 60% ;
- Son métabolisme est hépatique par cytochrome P450 ;
- Sa demi-vie plasmatique est de 1,5 à 2 heures ;
- Son élimination est rénale.

Effets secondaires :

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

Biologique : Ceux sont une hyperbilirubinémie non conjuguée, une augmentation des aminotransférases, une anémie hémolytique, un diabète, une augmentation des triglycérides et du cholestérol.

Contre- indication : Il ne doit être administré en cas :

- d'insuffisance rénale et insuffisance hépatique

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

Précautions d'emploi :

L'Indinavir doit être pris à distance des pansements intestinaux pour éviter le risque de malabsorption ;

- ✓ En prévention des lithiases urinaires, il est recommandé de boire suffisamment (1litre) d'eau.

▪ **Le Ritonavir :**

Présentation : Il se présente sous formes de :

- Gélule dosée à 100mg boîte de 84 gélules
- Solution buvable dosée à 600mg / 7.5ml

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

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

Enfant : 250 mg/m² 2 fois/jour et augmenter de 50mg tous les 2 à 3jours jusqu'à 700 mg/m²/jour en 2 prises toutes les 12 heures.

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

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

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

Pharmacocinétique :

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

Effets secondaires :

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

Biologique : Une augmentation des aminotransférases, des gammas GT, des triglycérides et du cholestérol.

Précautions d'emploi : Risque de saignement chez les patients hémophiles.

Interactions médicamenteuses: la rifampicine et la rifabutine diminuent les concentrations plasmatiques du Ritonavir

Contre indication : Il ne doit pas être administré en cas :

- d'allergie connue à l'un des constituants ;
- d'insuffisance hépatique sévère

3-2-3-3 Les nouvelles molécules

3-2-3-3-1 Les inhibiteurs d'entrée [17]

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

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

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

3-2-3-3-2-Inhibiteurs de l'intégrase

▪ Raltegravir :

C'est un inhibiteur de l'intégrase du VIH-1, l'intégrase est l'enzyme qui permet l'intégration ou la fusion de l'ADN pro viral dans l'ADN chromosomique de la cellule hôte.

-Présentation : il se présente sous forme de :

Comprimé pelliculé à 400 mg (+26mg de lactose)

-Posologie : 1comprime (400mg) deux (2) fois par jour

Effets secondaires :

Clinique : sensation vertigineuse, vertiges, douleur abdominale, flatulence, constipation, prurit, lipodystrophie acquise, hyperhidrose, arthralgie, asthénie.

Biologiques : élévation des ASAT/ALAT, des CPK

-Pharmacocinétique :

Liaison aux protéines plasmatiques à 83%

Le temps de demi-vie d'élimination terminale d'environ 9 heures

Elimination dans les fèces (51%) et l'urine (32%)

-Précaution d'emploi :

Insuffisance rénale, insuffisance hépatique légère ou modérée

-Contre indication :

Hypersensibilité au produit

Intolérance au galactose, déficit en lactose de Lapp, malabsorption du glucose galactose

-grossesse

3-2-3-3-3 Les antagonistes des co-récepteurs CCR5 :

▪ **Maraviroc :**

-Mécanisme d'action : la molécule permet d'empêcher la liaison du VIH aux corécepteurs CCR5 et bloque ainsi l'une des étapes de son entrée dans les cellules cibles.

-Présentation : comprimé à 150 mg de Maraviroc

-Posologie : [150mg, 300mg ou 600mg] en 2 prises par jour en fonction des associations médicamenteuses.

-Pharmacocinétique :

Biodisponibilité absolue : 33% de 300 mg

Liaison aux protéines plasmatique : 76%

La demi-vie d'élimination 14-18 heures

-Effets secondaires :

Clinique : diarrhée, nausée, céphalée

Biologique : élévation des ASAT

-Précaution d'emploi :

Antécédent d'hypotension orthostatique et insuffisance hépatique.

-contre indication :

Hypersensibilité à l'un des composants et grossesse.

3-2-3-3-4 Les inhibiteurs de fusion.

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

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

Exemple : Enfuvirtide :

C'est un inhibiteur de fusion de la gp41 à la cellule cible.

-Présentation : Poudre pour solution injectable dosée à 90mg

-Posologie : Par voie sous cutanée : 90mg (1ml) en 2 prises en injections par jour.

-Pharmacocinétique :

✓ Biodisponibilité de 70 à 100%

- ✓ pas d'interaction avec le CYP450
- ✓ liaison aux protéines plasmatiques

-Effets secondaires :

Réaction papuleuse érythémateuse, amylasémie, enzymes hépatiques.

-Précaution d'emploi :

- .La peau aux sites d'injection
- .Signes de pneumonie
- .Signes d'hypersensibilité systémique
- .Amylasémie

-Contre indication : Hypersensibilité au produit, grossesse et allaitement.

3-3 Politique et protocole National du Mali 2010 : [32]

Principes du traitement antirétroviral :

3-3- 1 Objectif :

L'objectif du traitement antirétroviral est de rendre et maintenir la charge virale indétectable afin de restaurer l'immunité, permettant d'augmenter l'espérance de vie et d'améliorer la qualité de vie des patients.

3-3-2 Principes :

- C'est un traitement à vie, qui nécessite une excellente observance de la part des patients et un suivi intensif de la part du personnel soignant.
- Le traitement antirétroviral est une multi thérapie associant généralement deux inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI) à un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) ou à un inhibiteur de la protéase ou un inhibiteur de l'intégrase
- Les combinaisons thérapeutiques fixes doivent être privilégiées pour favoriser l'observance et diminuer le coût de la prise en charge pour le pays.
- Les molécules doivent être figurées sur la liste des médicaments essentiels du Mali au bénéfice d'une autorisation spéciale et seront nécessairement pré qualifiées par l'OMS.

3-3-3 Indications du traitement.

L'indication du traitement sera fonction de l'état clinique, immunologique et/ou virologique du patient.

Si la numération des lymphocytes CD4 est disponible.

On se basera sur la clinique et/ou le comptage des lymphocytes TC4

**Stade III et IV OMS, quelque soit le taux de lymphocytes CD4.
Stade II OMS ou stade I avec un taux de lymphocytes
CD4 <350/mm³**

Pour les patients asymptomatiques ou peu symptomatiques ayant un taux de lymphocytes CD4 entre 350 et 500/mm³, le traitement sera discuté en fonction de :

- l'évolutivité clinique.
- L'existence de co morbidité : hépatite B, hépatite C, néphropathie ou autre atteinte d'organe liée au VIH
- la charge virale quand elle est disponible (charge virale supérieure à 100000 copies/ml) à deux contrôles.
- la motivation du patient.
- taux de CD4 < 15% des lymphocytes totaux

Pour les patients asymptomatiques avec des CD4 entre 350 et 500/mm³ et une charge virale <100.000copies/ml, le traitement n'est pas recommandé et l'on surveillera les lymphocytes CD4 tous les 3 à 6 mois.

Si la numération des lymphocytes CD4 n'est pas disponible.

On se basera sur la clinique et le taux des lymphocytes totaux.

**Stade IV et III de l'OMS quelque soit le taux des lymphocytes totaux.
Stade II OMS avec un taux des lymphocytes totaux < 1200/mm³.**

Les patients asymptomatiques (stade I) ne doivent pas être traités sur la base des lymphocytes totaux.

3-3-4 Schémas thérapeutiques.

Est considéré comme schéma de **première ligne** tout schéma de première intention chez un sujet naïf (exception faite à la PTME) de tout traitement anti rétroviral. Toute substitution en cas d'intolérance par exemple est aussi considérée comme un schéma alternatif de première ligne.

Est considéré comme schéma de **deuxième ligne** tout schéma prescrit après échec thérapeutique de 1^{ère} ligne.

- **Schémas de première ligne pour le VIH 1.**

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

Les régimes préférentiels en première intention sont les suivants.

Zidovudine (ZDV, AZT) + Lamivudine (3TC) + Névirapine (NVP).
 Zidovudine (ZDV, AZT) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV).
 Ténofovir (TDF) +Lamivudine (3TC) ou Emtricitabine (FTC) +Efavirenz (EFV).
 Ténofovir (TDF) +Lamivudine (3TC) ou Emtricitabine (FTC) + Névirapine (NVP)

Le régime alternatif suivant est possible :

Abacavir(ABC)+Lamivudine(3TC)+Efavirenz(EFV)Le D4T contenu actuellement dans les schémas en cours devra être progressivement substitué par un autre inhibiteur nucléosidique/nucléotique de première ligne.

3-3-5 Tableau I: Toxicité des antirétroviraux de première ligne et substitutions recommandées (OMS)

ARV1ère ligne	TOXICITE LA PLUS FREQUENTE	CHANGEMENT
ABC	Réaction hypersensibilité	AZT ou TDF
AZT	Anémie sévère ou neutropénie	TDF ou ABC
	Intolérance gastro-intestinale sévère	ABC
	Acidose lactique	TDF ou ABC
TDF	Toxicité rénale	AZT ou ABC
EFV	Toxicité du système nerveux central persistante et sévère	NVP ou TDF ou ABC
	Térogénicité (femme au 1er trimestre de grossesse).	NVP ou ABC
NVP	Hépatite	EFV ou TDF ou ABC
	Réaction d'hypersensibilité	TDF ou ABC
	Rash sévère ou mettant la vie en danger (syndrome de Stevens Johnson et Lyell)	

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.
- En cas d'arrêt de la Névirapine pour une durée excédant 7 jours, sa réintroduction doit toujours se faire à dose progressive.
- Si un traitement contenant un INNTI (longue demi-vie) doit être arrêté, les deux INTI doivent être poursuivis pendant 15 jours.

- Ténofovir (TDF) + Lamivudine 3TC + Abacavir, TDF+3TC+ DDI, TDF+DDI+INNTI en raison de la fréquence élevée des échecs virologiques précoces et de la toxicité pancréatique.
- 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 neuropsychiatriques (hallucination et psychose) imputables à l'Efavirenz cette molécule est remplacée par la Névirapine.
- En cas d'anémie et de neuropathies associées, utiliser un schéma à base de l'Abacavir et Ténofovir ou Lamivudine et Abacavir.
- Ne pas utiliser le Ténofovir (TDF) en cas d'insuffisance rénale (IR)

NB : cas particulier de la Stavudine (D4T)

- Pour les patients encore traités par la Stavudine, se conformer au plan de retrait.
- En cas de neuropathie imputable à la Stavudine, cette molécule est remplacée par la Zidovudine.
- Il faut proscrire l'utilisation de la D4T en première intention

Il faut proscrire les associations suivantes :

- Ténofovir (TDF)+Lamivudine (3TC)+ Abacavir(ABC), TDF+3TC+DDI, TDF+DDI+INNTI en raison de la fréquence élevée des échecs virologiques précoces et de la toxicité pancréatique.
- Ténofovir (TDF) +Didanosine (DDI) en raison de sa moindre efficacité, de ses interactions, toxicité augmentée du DDI et baisse des lymphocytes T.
- Abacavir (ABC) + Didanosine (DDI) en raison des risques d'accidents cardiovasculaires (infarctus du myocarde)

3.3.6 Traitement antituberculeux et antiretroviraux

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

Si le traitement antirétroviral doit être débuté en même temps que la rifampicine, on donnera désormais l'Efavirenz à la dose de 600 mg.

Zidovudine (AZT) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV).
Tenofovir (TDF) + Emtricitabine (FTC) + Efavirenz (EFV).

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

- Tuberculose révélatrice d'une infection à VIH : commencer d'abord par le traitement antituberculeux, puis le traitement ARV dès que possible ans 7 à 10 jours.
- En cas de découverte de la tuberculose sous traitement ARV, adopter le traitement :
 - Si deux INTI+EFV ne pas changer le traitement en cours
 - Si deux INTI+NVP, substituer la NVP par EFV ou 3 INTI ou continuer deux INTI+NVP en renforçant le contrôle des transaminases : J5, J15, M1, M2 et M3

En cas de tuberculose chez un patient VIH2, utiliser une ligne temporaire composée de 3 INTI : AZT+3TC+ABC

3-3-7 Prise en charge des patients infectés par le VIH 2 ou co infection VIH1 - VIH 2 (ou patients infectés par le VIH1 du groupe O).

Le choix thérapeutique doit exclure les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (Efavirenz, Névirapine) qui ne sont pas efficaces sur le virus VIH 2 ou sur le VIH1 de groupe O.

On utilisera les schémas thérapeutiques associant des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) à un inhibiteur de protéase (IP) ou 3 INTI.

Le traitement de première ligne préférentiel est le suivant:

Zidovudine (AZT) + Lamivudine (3TC) + Lopinavir / Ritonavir (LPV/r).

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

- Zidovudine (AZT) + Lamivudine (3TC) + Indinavir / Ritonavir (IDV/r) ou Saquinavir/Ritonavir
- Abacavir (ABC) + Lamivudine (3TC) + Indinavir/Ritonavir (IDV/r) ou Saquinavir/Ritonavir
- Zidovudine (AZT) + Lamivudine (3TC) + Abacavir (ABC).

- Cas des patients ayant déjà reçu un traitement antirétroviral (non naïfs).

- Patients ayant interrompu leur traitement antirétroviral.

Certains patients qui ont déjà reçu un traitement ARV de 1^{ère} ligne dans le passé mais l'ont interrompu peuvent se présenter dans les structures de santé.

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

S'il n'y a pas de suspicion de résistance aux ARV, le traitement initialement reçu pourrait être reconduit.

S'il y a suspicion de résistance, il faut le considérer comme en échec thérapeutique et proposer un schéma de 2^{ème} ligne.

- Patients déjà sous traitement avec d'autres régimes ARV :

Les patients observants et traités efficacement par un schéma thérapeutique différent des schémas préférentiels actuels seront maintenus sous cette ligne thérapeutique.

Cependant, tous les patients qui étaient au préalable sous un schéma de trithérapie contenant de l'Indinavir seul, doivent bénéficier préférentiellement de l'Indinavir associé au Ritonavir.

3.3.8 En cas des hépatites virales

-Hépatite virale B :

Traiter tous les patients co-infectés VIH/VHB quel que soit son niveau des lymphocytes TCD4, commencer par une combinaison contenant le TDF et 3TC ou FTC. On privilégiera également l' Efavirenz à la Névirapine pour le VIH1 et un IP boosté pour le VIH2.

- Hépatite C :

En cas d'indication du traitement par le VIH, il faudra également éviter la Névirapine et référer à un centre spécialisé.

3.3.9 Définition de l'échec thérapeutique :

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

➤ Echec clinique :

Détérioration clinique avec apparition de nouvelles maladies opportunistes ou récurrence de maladies opportunistes autres que la tuberculose.

Survenue ou récurrence d'une affection du stade OMS III ou IV.

➤ **Echec immunologique :**

Si le taux de lymphocytes TCD4 reste $< 100/\text{mm}^3$ à M12

Retour du nombre de lymphocytes TCD4 au niveau ou sous le niveau pré thérapeutique, en absence de la survenue d'une infection concomitante pouvant expliquer cette baisse.

Baisse de plus de 50% du nombre de lymphocytes TCD4 par rapport au pic atteint sous traitement en absence de survenue d'une infection concomitante pouvant expliquer cette baisse.

➤ **Echec virologique :**

Impossibilité à réduire la charge virale à un niveau indétectable après 6 mois de traitement bien conduit.

Une charge virale détectable après une période de succès virologique.

3-4 OBSERVANCE :

3-4-1 Définition : [13]

L'observance est définie comme étant un comportement selon lequel la personne prend son traitement médicamenteux avec l'assiduité et la régularité optimale, selon les conditions prescrites et expliquées par le médecin : suivi exact des modalités de prises médicamenteuses en terme de dosage , de forme, de voie d'administration , de la quantité par prise et par jour , respect des intervalles entre les prises et les conditions spécifiques d'alimentation , de jeun de boissons ou de substances pouvant modifier la cinétique du traitement.

3-4-2: Les facteurs influençant sur l'observance : [22]

Dans les pays à ressources limitées, les obstacles à l'observance sont récurrents et dépendent encore plus des contextes politique, économique et social. De nombreux facteurs influencent le degré d'observance du patient :

- La complexité des traitements (nombre élevé de comprimés et horaires difficiles à respecter).
- Les représentations et les connaissances que le patient possède sur sa maladie.

- Les compétences qu'il développe pour gérer son traitement de façon autonome.
- Son état psychologique ou sa manière de faire face à la maladie.
- La qualité de son environnement social.
- Ses moyens économiques.
- Les moyens mis en œuvre par les soignants pour accompagner et aider le patient dans sa prise en charge.

AUTRES : Oubli, manque de domicile fixe, les effets secondaires, voyages, la dépression, la peur de la stigmatisation et les barrières culturelles et sociales.

3-4-3 COMMENT GERER L'OBSERVANCE ? [13]

Dès le début du traitement il faut tenir compte :

- De la représentation psychique et de l'acceptation du traitement antirétroviral.
- De l'entourage affectif du malade.
- Du niveau de connaissance et d'éducation.
- De ses conditions de vie.
- De ses antécédents psychologiques.
- Du contexte culturel et de la barrière linguistique.

Pour améliorer l'observance il faut nécessairement la mise en place des séances d'éducation thérapeutique car elles permettent au patient d'adhérer au traitement.

L'éducation thérapeutique étant un ensemble d'activités, d'informations, de conseils et d'apprentissage permettant au patient de mobiliser des compétences et des attitudes dans le but de vivre le mieux possible sa vie avec sa maladie et son traitement [22].

L'Adhésion : Engagement réfléchi et volontaire pour adopter le comportement de prendre les médicaments selon la posologie, l'ordre établi, et en tenant compte des conditions alimentaires c'est-à-dire une bonne observation

Cet engagement implique une coopération et une approche réfléchie plutôt qu'une soumission aux ordres médicaux [4].

Une bonne observation est le résultat de l'adhésion au traitement.

Selon les études 90-95% d'adhérence sont nécessaires pour une suppression optimale de la charge virale [27].

3-4- 4 LES RISQUES D'UNE MAUVAISE OBSERVANCE [27, 30].

- Diminution des CD4.
- Réapparition des infections opportunistes et donc augmentation de la mortalité et de la morbidité.
- Apparition des résistances.

3-4-5 MESURES DE L'OBSERVANCE [2,30].

Il n'existe pas de mesures standard mais des méthodes possibles, on distingue :

3.4.5.1 Méthodes dites « Subjectives ».

***Evaluation par le prescripteur :** cette méthode est rarement utilisée et peu fiable car dépendante des représentations des médecins et de leurs relations avec leurs patients.

***Auto questionnaire (évaluer par le patient) :** la plus simple et la plus utilisée dans les champs de la recherche. Elle se fonde sur la déclaration du patient, recueillies soit par un questionnaire auto administré ou au cours d'un entretien. Cette méthode semble présenter une bonne fiabilité car on observe une meilleure relation statistique entre l'observance auto déclarée et le succès virologique.

3-4-5-2 Méthodes dites « objective »

***Compte des comprimés :**

Le comptage des comprimés emportés et ramenés dans les pharmacies hospitalières paraît plus sensible pour détecter les problèmes de non observance que les autos questionnaires mais la signification de l'oubli de ramener les boites vides à la pharmacie est mal connue.

***Piluliers électroniques :** difficile dans la pratique.

Il s'agit d'un outil technique, où certains experts biomédicaux espèrent trouver une mesure plus objective de la prise réelle de médicament.

Cette technique est plus sensible pour détecter le non observance plus que les deux précédents mais n'est pas à l'abri du détournement de la part des Patients.

Autres méthodes : -Suivi du renouvellement de la prescription à la pharmacie
-suivi des consultations par le patient

3-4-6 LES FACTEURS PREDICATEURS DE NON ADHERENCE AU TRAITEMENT ARV [27].

- Manque de confiance du patient envers le clinicien.
- Usage d'alcool et drogues.
- Instabilité psychique (ex : dépression).
- Bas niveau d'éducation avec incapacité du patient à identifier ses médicaments.

- Inaccessibilité aux soins de santé primaire fiable et médicaments.
- Traitement d'un malade asymptomatique.
- Traitement complexe et coût du traitement.
- Manque de confiance dans le bénéfice du traitement.

3-4-7LES STRATEGIES POUR OPTIMALISER L'ADHERENCE [27].

***Concernant le patient :**

- Négocier avec le patient un plan de traitement qu'il comprend et auquel il adhère.
- Eduquer le patient sur les objectifs de la thérapie, les résultats attendus, les raisons et mécanismes d'adhérence.
- Faire comprendre au patient que le premier régime a plus de chance d'aboutir à un succès durable,
- Informé le patient sur les effets secondaires possibles et quand ils peuvent survenir,
- Evaluer le niveau d'éducation du patient avant toute prescription pour adopter un plan spécifique (audio-visuelle pour les illettrés, informations écrites pour les mieux éduqués
- Encourager le patient à intégrer les associations des PV/VIH ou de soutien.

***Concernant le personnel de santé :**

- Les relations de confiance entre le malade et le clinicien ou l'équipe de soins sont essentielles.
- doit soutenir le patient et s'abstenir des attitudes de jugement.
- Toute absence ou remplacement du clinicien doit être signifiée clairement au patient à l'avance.
- La surveillance régulière de l'adhérence est impérative pour détecter l'apparition et mise à jour régulière des connaissances de l'équipe de soins concernant l'adhérence.

***Concernant le régime de traitement :**

- Il doit être le plus simple possible en réduisant le nombre de comprimé, la fréquence de doses et les effets secondaires.
- Discuter des interactions avec les aliments et les autres traitements.



METHODOLOGIE

4- METHODOLOGIE :

Quelques Définitions opérationnelles :

Observance : elle exprime l'adéquation entre le comportement du patient en termes de prises médicamenteuses et les recommandations médicales.

Mauvaise observance : Il n'existe pas de définition consensuelle d'une mauvaise observance, cependant selon certains auteurs la mauvaise observance peut être définie comme une interruption du traitement d'au moins deux(2) semaines consécutives ou soit une prise de moins de 80% de la dose totale prescrite .

Effets secondaires : Un effet secondaire ou effet latéral est un effet survenant en plus de l'effet primaire (principal) désiré lors de l'application d'un traitement pour une indication donnée. Un effet secondaire peut être désirable, indésirable ou neutre.

4-1- Cadre d'étude :

Notre étude a lieu à Sikoro situé au Nord Ouest de la commune I du district de Bamako.

Le quartier Mékin Sikoro couvre une superficie de 9,39 Km², il est limité à l'est par Banconi, au Nord par Djalakorodji, au Sud par l'Hippodrome et à l'Ouest par N'Gomi.

La population de Mékin Sikoro est estimée à 39948 habitants, les principales ethnies sont : Bambara, Dogon, Songhaï, Sarakolés, Senoufos, Peulhs, Malinkés.

4-2 Lieu d'étude :

Notre étude a été effectuée dans le CSCOM de Mékin Sikoro au niveau de Sikoro.

4-2-1 Création et présentation du CSCOM de Mékin Sikoro :

Le centre de santé communautaire de Mékin Sikoro est le fruit d'une heureuse coopération de l'ONG IAMANEH-Suisse.

Il a été officiellement créé le 08 Mars 1993, son rayon d'intervention couvre le quartier de Mékin Sikoro, il profite aussi aux populations d'autres quartiers.

4-2-3 Infrastructures et équipements :

Infrastructures :

Le CSCOM de Mékin Sikoro comprend trois blocs :

- ❖ **Un bloc au nord** qui comprend un bâtiment en étage (rez de chaussée et étage) et un étage
 - Au rez de chaussée
 - ✓ Deux (2) salles de consultations dont une avec magasin et toilette interne
 - ✓ Une (1) salle de pansements servant de salle d'injection
 - ✓ Une (1) salle d'observation pour traitement ambulatoire équipée de huit (8) lits
 - ✓ Une véranda
 - ✓ Un laboratoire
 - A l'étage :
 - ✓ Une (1) salle de réunion nommée Araba Traoré
 - ✓ deux (2) toilettes internes
 - ✓ un magasin
 - ✓ Une (1) deuxième pharmacie pour la dispensation des ARV en collaboration avec l'ONG Gaia.
 - ✓ Un (1) bureau pour le président du CSCOM.
- ❖ **Un bloc central :**
 - ✓ deux (2) dépôts de médicaments essentiels (pharmacie) (un de jour et l'autre de nuit)
 - ✓ Une (1) salle d'observation pour les accouchées équipée

- ✓ Deux (2) toilettes dont une interne et une externe collective
- ✓ Une salle pour l'unité CVD.

❖ **Le bloc Sud constitué de la maternité disposant :**

- ✓ Une (1) salle de consultation pour Sages-femmes (salle CPN)
- ✓ Deux (2) salles d'accouchement équipées
- ✓ Une (1) salle d'attente
- ✓ Une (1) salle de suites pour les accouchées
- ✓ Une (1) salle de garde avec véranda
- ✓ Un (1) grand hangar pour les séances de vaccination
- ✓ Quatre (4) latrines dont deux (2) pour le dispensaire et deux (2) pour la maternité
- ✓ Une (1) chambre de gardien.

Equipements :

- ✓ Quatre (4) armoires métalliques
- ✓ Quatre (4) tables bureaux
- ✓ Des chaises et deux (2) fauteuils demi ministres
- ✓ Deux (2) tables de consultation
- ✓ Un (1) réfrigérateur électrique fonctionnel pour le maintien des vaccins à froid.

4-2-4 Personnels :

Le personnel du CSCOM est composé :

- ✓ Trois (3) médecins
- ✓ Un pharmacien dispensateur des ARV
- ✓ Une infirmière
- ✓ Deux (2) sages femmes
- ✓ Deux (2) laborantines
- ✓ Six (6) matrones
- ✓ Une gérante de dépôt de la pharmacie du jour et un gérant de la pharmacie de garde.
- ✓ Un comptable et un gardien
- ✓ Deux (2) femmes de ménages.

4-2-5 Activités du CSCOM de Mékin Sikoro :

- ✓ Curatives :

-Consultations, accouchements, soins médicaux, lutte contre le paludisme et autres maladies.

-Lutte contre le VIH/SIDA par le suivi des patients PVVIH depuis que le centre fut érigé en site de dispensation des ARV en Février 2009.

✓ Préventives :

- Vaccination des enfants par le PEV et des femmes enceintes.
- suivi des enfants sains.
- Consultations pré et post natales, planification familiales.

✓ Promotionnelles :

- Information, éducation et la communication en santé (IECS).
- Promotion des activités d'hygiène et d'assainissement.
- Promotion des activités de développement communautaire.

✓ Activités d'examen para cliniques :

- Sang : goutte épaisse (GE), Widal, glycémie, urée, groupe rhésus, Tx d'Hb, TE, BW, Toxo.
- crachat : recherche de BAAR dans le crachat.
- Urine: test HCG, ECBU, glycosurie, albuminurie.
- Echographie.

4-2-6 Choix du site Mékin Sikoro pour la prise en charge des PVVIH :

Depuis Février 2009, grâce à l'appui et au soutien des autorités du Mali, l'ONG Gaïa (global alliance to immunize against AIDS) a commencé la prise en charge globale des personnes vivant avec le VIH dans le CSCOM de Sikoro donnant ainsi espoir aux centaines de malades encore réticent à la prise en charge à cause des préjugés sociaux sur la maladie.

Ce qui fait le Site Mékin Sikoro, le 1^{er} CSCOM ayant eu le privilège de la prise en charge des PVVIH.

4-2-7 Ressources du CSCOM Mékin Sikoro :

Les ressources du CSCOM sont constitués de recettes générées par :

- Les consultations curatives, pré et postnatales ;
- Les accouchements ;
- Les soins ;
- La vente des médicaments ;

- La vente des cartes de membres.

4-3 Type et période d'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective conduite sur une période de 12 mois allant de Mars 2010 à Février 2011.

4-4 Population d'étude :

La population d'étude a concerné les patients séropositifs adultes qui étaient sous traitement antirétroviral au niveau du site de Mékin Sikoro.

4-5 Echantillonnage :

Il s'agissait d'une étude exhaustive qui s'est déroulée sur une période d'une année au niveau du site Mékin Sikoro. La taille de l'échantillon n'a pas été fixée au préalable.

4-5-1 Critères d'inclusion :

Sont inclus dans cette étude, tous les patients adultes positifs au VIH de **deux sexes** et **supérieurs au égal à 16 ans** sous traitement antirétroviral pris en charge pendant la période d'étude au niveau du site Mékin Sikoro.

4-5- 2 Critères de non –inclusion :

Ne sont pas inclus dans cette étude :

- les patients positifs au VIH pris en charge au niveau du site Mékin Sikoro en dehors de la période d'étude.
- les patients séronégatifs
- les patients qui ne sont pas sous ARV
- les patients enfants.

4-6- Collecte des données :

Les données ont été collectées à partir d'une fiche d'enquête individuelle, le logiciel de suivi des patients et les dossiers des patients.

Les mesures de l'observance ont été faites par des données recueillies dans le dossier médical du patient.

4.7 Paramètres étudiés :

❖ Données sociodémographiques :

Il s'agit notamment de l'âge, le sexe, l'activité menée, le statut matrimonial

❖ Données virologique et immunologique :

Il s'agit du type de VIH et le taux de CD4

❖ Données sur les médicaments :

On a noté les combinaisons thérapeutiques, les effets secondaires dus aux médicaments, changement thérapeutique.

❖ L'observance des patients

4-8 Analyse et saisie des données

Les données ont été saisies et analysées sur SPSS version 12.

Le document final de thèse a été saisi sur world.

4-9 Aspects éthiques :

L'enquête a garanti la confidentialité des données contenues dans le dossier médical du patient.

4-11 Diagramme de Gantt :

Activités	Janvier	février	Mars	Avril	Mai	juin
Protocole de thèse	#					
Revue de la littérature	#	#				
Enquête		#	#			
Analyse des données			#	#		
Correction de la thèse					#	#
soutenance						#



RESULTATS

5-RESULTATS :

A la fin de notre étude, le site avait dépisté 137 patients positifs au VIH qui étaient tous suivis dont 69 patients sous traitement antirétroviral soit une fréquence des PVVIH sous traitement de 50%.

5-1 Etude socio démographique:**Tableau II : Le sexe des patients**

Sexe	Effectifs	Pourcentage
Masculin	10	14,5
Féminin	59	85,5
Total	69	100%

Le sexe **féminin** était le plus représenté avec **85,5 %**.le sex-ratio était de 0,16%.

Tableau III : La tranche d'âge des patients

Tranche d'âge	Effectifs	Pourcentage
----------------------	------------------	--------------------

16 –34	39	56,6
35-44	22	31,9
45-54	7	10,1
55+	1	1,4
Total	69	100%

Les patients de la tranche d'âge **16-34** ans étaient les plus représentés soit **56,6%**. L'âge médian des patients était **32 ans** avec des extrêmes allant de **16 ans** pour le plus jeune à **60 ans** pour le plus âgé.

Tableau IV : les activités menées par les patients

Activités menées	Effectifs	Pourcentage
Ménagère	41	59,5
Scolaire	6	8,7
Commerçant	11	15,9
Ouvrier	7	10,1
Autres	4	5,8
Total	69	100%

Les **ménagères** étaient les plus représentées dans notre étude avec **59,5%** des cas.

Autres : Teinturière=1, tresseuses= 2, artiste=1

Tableau V : Le statut matrimonial des patients

Statut matrimonial	Effectifs	Pourcentage
Marié(e)	52	75,5
célibataire	11	15,9
Veuf (ve)	5	7,2
Divorcée	1	1,4
Total	69	100

Les **mariés** étaient les plus représentés soit **75,5%** de notre échantillon.

Tableau VI : Le type de VIH des patients

Type de VIH	Effectifs	Pourcentage
VIH1	67	97,2
VIH2	1	1,4
VIH1+VIH2	1	1,4
Total	69	100

Les patients infectés par le **VIH1** étaient les plus représentés avec **96,8%**.

Tableau VII : Le taux de CD4 à l'inclusion

Taux de CD4	Effectifs	Pourcentage
CD4 < 200	39	56,5
200-350	20	29
CD4 > 350	10	14,5
Total	69	100

Les patients ayant un taux **CD4 < 200** à l'inclusion étaient les plus représentés avec **56,5%**.

5-2 Suivi des patients :

Tableau VIII : les schémas thérapeutiques des patients :

Schémas thérapeutiques	Molécules utilisées	Effectifs	Pourcentage
2INTI +1 INNTI	(D4T+3TC+NVP)*	22	31,9
	(AZT+3TC+NVP)*	30	43,5
	(AZT+3TC)*+EFV	1	1,5
	(TDF+FTC+EFV)*	7	10,2
	(TDF+3TC)*+NVP	3	4,3
	(AZT+3TC+ABC)*	3	4,3
2INTI +2 IP	(AZT+3TC)* + (LPV+RTV)*	3	4,3
Total		69	100

L'association **(AZT+3TC+NVP)*** était la plus utilisée soit **43,5%** suivi de l'association **(D4T+3TC+NVP)*** avec **31,9%**.

*= Association fixe

Tableau IX : La modification du schéma thérapeutique :

Modification du schéma thérapeutique	Effectifs	Pourcentage
Oui	9	13,0
Non	60	87,0
total	69	100

Dans notre étude, **9 patients** ont subi un changement du schéma thérapeutique initial soit **13%**.

Tableau X : Les motifs de changement du schéma thérapeutique :

Motifs de changement	Effectifs n=9	Pourcentage
Effets secondaires	7	77,8
Rupture de stock	2	22,2
Total	9	100

Les **effets secondaires** étaient les principaux motifs de changement du schéma thérapeutique soit **77,8%**.

Tableau XI : Les effets secondaires rencontrés chez les patients

Effets secondaires	Effectifs	Pourcentage
Neuropathie périphérique	4	57,1
Lipoatrophies faciale	1	14,3
Anémie macrocytaire	1	14,3
Eruption cutanée	1	14,3
Total	7	100

La neuropathie périphérique représente **57,1%** des **effets secondaires** rencontrés chez nos patients.

5.3 Observance des patients :

Figure 2 : Répartition des patients selon l'observance à M1. n=69

A un mois de suivi de notre étude, **8,7 %** des patients n'étaient pas observant.

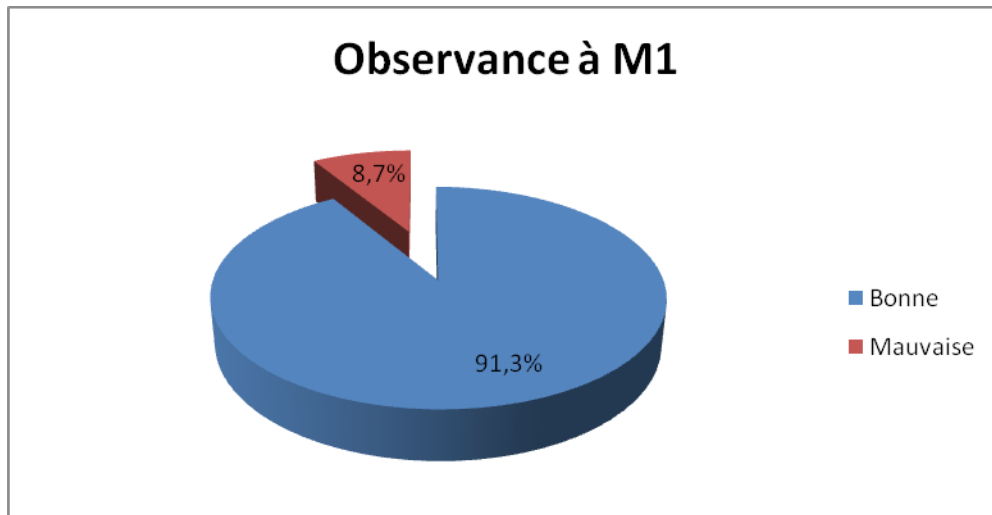


Tableau XII : Causes d'inobservance à M1 :

Motifs d'inobservance à M1	Effectifs n=6	Pourcentage
oubli	1	16,7
Aucune raison évoquée	2	33,3
Voyage	3	50
Total	6	100

Le **voyage** était la cause d'inobservance la plus observée à M1 avec **50%**.

Figure 3 : Répartition des patients selon l'observance à M3 n=44

A **trois mois** de suivi de notre étude, **10%** de nos patients n'étaient pas

observants.

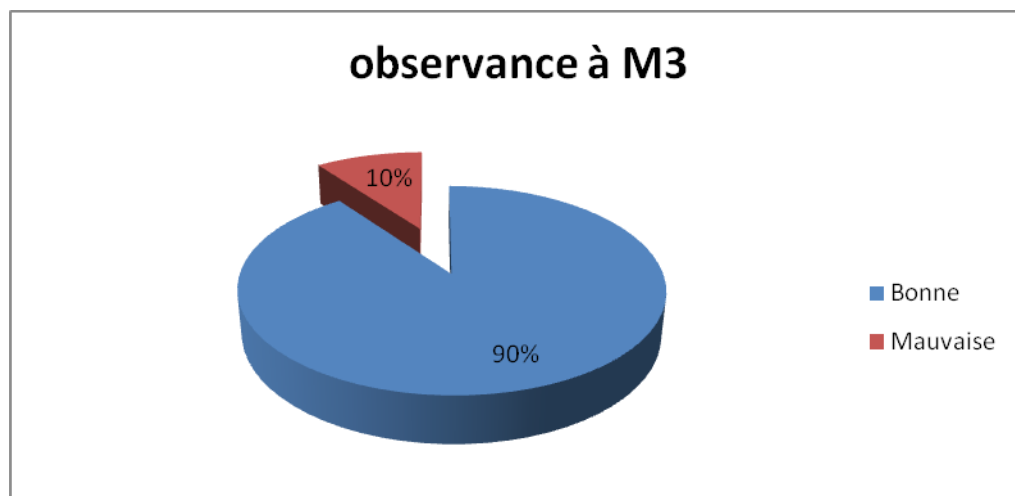


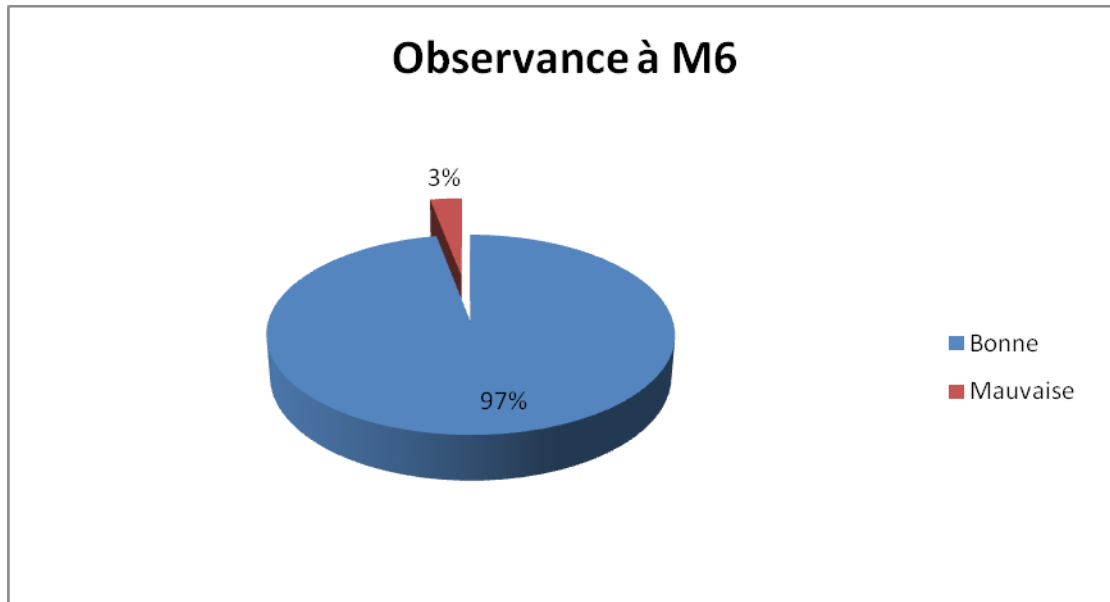
Tableau XIII : Causes d'inobservance à M3

Motifs d'inobservance à M3	Effectifs n=4	Pourcentage
Oubli	1	25
Voyage	2	50
Aucune raison évoquée	1	25
Total	4	100

Le **voyage** était le principal motif d'inobservance à M3 avec **50%**.

Figure 4: Répartition des patients selon l'observance à M6. n=34

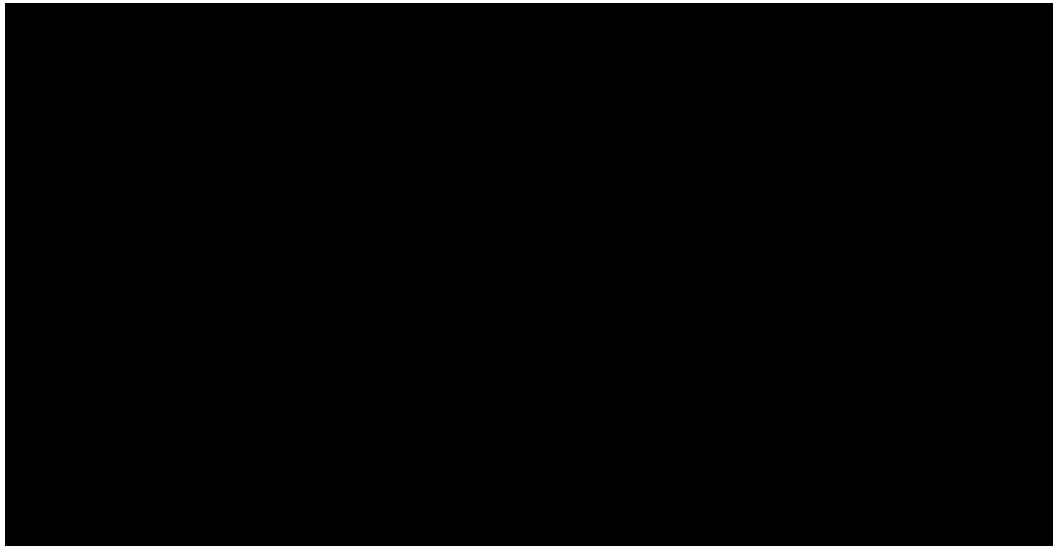
A **six mois** de suivi de notre étude, **seul un** de nos patients n'était pas observant soit **3%**.



L'oubli est le seul motif d'inobservance à **M6**.

Figure 5: Répartition des patients selon l'observance à M12. n=32

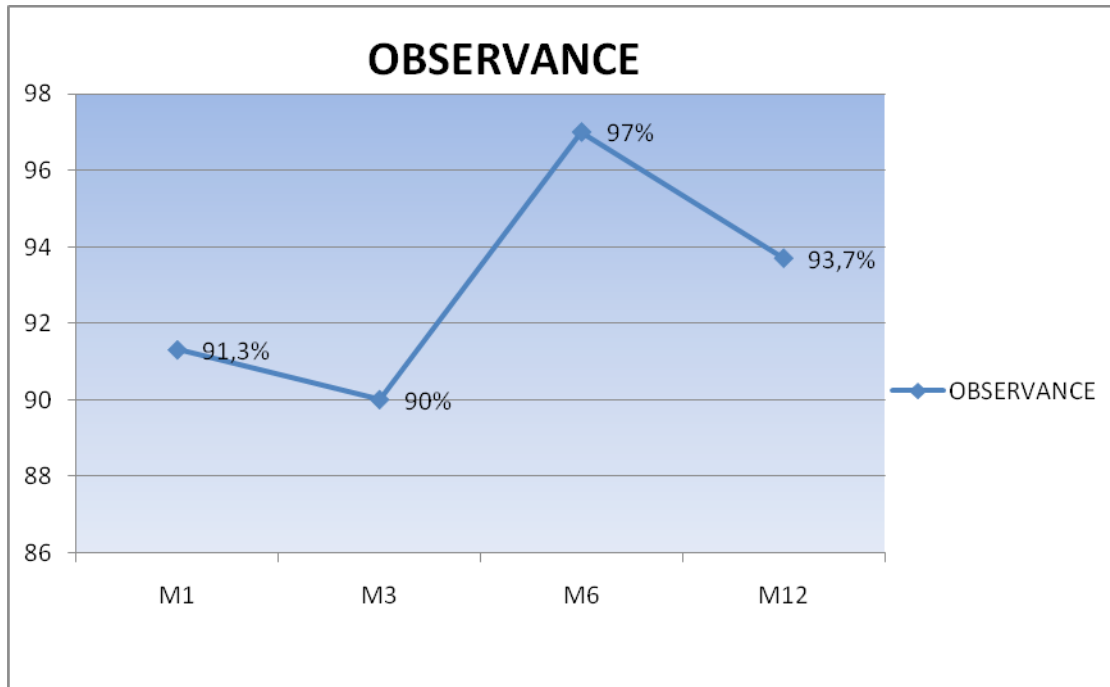
A **douze mois** de suivi de notre étude, **2** de nos patients étaient inobservants soit **6,3%**.



L'**oubli** était le seul motif

d'inobservance à **M12**.

Figure 6 : Courbe évolutive des observances



5- 4 ETUDE ANALYTIQUE :

Nous avons établi les relations entre les patients suivis pendant douze mois (M12) et les paramètres ci-dessous.

Tableau XIV : Relation sexe /Observance M12

Sexe/Observance M12	Bonne	Mauvaise	total
Masculin	6	0	6
Féminin	24	2	26
Total	30	2	32

Les patients inobservants à **M12** étaient des femmes.

Tableau XV : Relation activité menée/Observance M12 :

Activité/Observanc e M12	Bonne	Mauvaise	Total
Ménagère	13	0	13
Scolaire	4	1	5
Commerçant	6	1	7
Ouvrier	3	0	3
Autres	4	0	4
Total	30	2	69

Les activités menées par les patients inobservants étaient : **le commerce et l'école.**

Tableau XVI : Relation statut matrimonial/Observance M12 :

Statut matrimonial/Observance M12	Bonne	Mauvaise	Total
Marié(e)	17	0	17
Célibataire	10	1	11
Veuf (ve)	2	1	3
Divorcé (e)	1	0	1
Total	30	2	32

L'un des patients inobservants était **veuve** et l'autre **célibataire**.

Tableau XVII : Relation tranche d'âge /Observance M12 :

Tranche d'âge/Observance M12	Bonne	Mauvaise	Total
16 -34	16	1	17
35-44	9	1	10
45-54	4	0	4
55+	1	0	1
Total	30	2	32

Les patients inobservants avaient leurs âges compris entre 16-35 ans et 35-45 ans.

Tableau XVIII : Relation entre schéma thérapeutique/Observance M12 :

Schéma Thérapeutique/Observance M12	Bonne	Mauvaise	Total
D4T+3TC+NVP	8	1	9
AZT+3TC+NVP	12	0	12
(AZT+3TC)*+EFV	2	0	2
(TDF+FTC+EFV)*	3	0	3
(TDF+3TC)*+NVP	1	0	1
(AZT+3TC)*+ABC	3	0	3
(AZT+3TC)* + (LPV+RTV)*	1	1	2
Total	30	2	32

L'une des patientes inobservants était sous **(AZT+3TC) + (LPV+RTV)** et l'autre sous **(D4T+3TC+NVP)**.



**COMMENTAIRES ET
DISCUSSION**

6 - COMMENTAIRES ET DISCUSSION :

Le but de notre étude était d'évaluer l'observance des patients adultes sous traitement antirétroviral. Notre étude rétrospective s'est entièrement déroulée au site Mékin de Sikoro.

Elle a porté sur 69 patients sous traitement ARV ayant répondu à nos critères d'inclusion. La fréquence des patients sous ARV au niveau de notre site est de 50%. Le sexe féminin était le plus représenté dans notre étude avec un sex-ratio de 0,16 en faveur des femmes.

Cette fréquence élevée des femmes a aussi été retrouvée dans les études de **MARIKO Z. [23]**, **KEGNE NEMBOT [16]**, **SANOGO D [33]** et **H Aidara Y [10]** qui ont rapporté respectivement des sex-ratios de 1,73 ; 1,18 ; 1,20 et 0,38 en faveur des femmes.

Cette prédominance du sexe féminin est liée d'une part aux infections génitales récurrentes et la grande surface de contact génital et d'autre part à la forte prévalence du VIH chez les femmes dans la population malienne selon EDSM IV [9] et du fait du dépistage systématique du VIH pendant les consultations prénatales.

Les jeunes adultes de (16-34 ans) et les adultes de (35-44 ans) étaient les plus représentés dans notre étude avec des taux respectifs de 56,6% et 31,9%. Ces taux sont comparables à ceux retrouvés dans l'étude de **MARIKO Z [23]** qui a trouvé 47,9% pour la tranche d'âge de (20-34 ans) et 33,1% pour les (35-44 ans)

Ces périodes correspondent à celles d'une activité sexuelle intense exposant au risque de transmission des infections sexuellement transmissibles.

L'âge médian des patients était de 32 ans.

La forte fréquence des ménagères qui était de 59,5% a été retrouvée dans notre étude, constatation faite dans celle de **MARIKO Z [23]** avec 33,1% des ménagères et d'autres études telles que [9, 18, 29, 5]. Cette fréquence élevée des Ménagères pourrait être liée au sexe.

Les mariés représentaient 75,5% des patients de notre étude, ce taux est comparable à ceux trouvés par **SANOGO D [33]** qui avait trouvé 69,7% et **H Aidara Y [10]** avec 64,7%.

La plupart de nos patients étaient infectés par le VIH1 avec 97,2% ; ce résultat est comparable à ceux trouvés par **SIBY M [34]** et **KATRA N [14]** avec des taux respectifs de 95,8% et 92,2%.

Le schéma thérapeutique 2INTI+1INNTI a été initialement utilisé chez la plupart de nos patients ; ceci pourrait s'expliquer par le fait que le site Mékin Sikoro suit le protocole et la politique nationale de prise en charge du VIH.

L'association (AZT+3TC+NVP) était la plus utilisée avec 43,5%, contrairement à **MARIKO Z [23]** qui avait trouvé une prescription de 87,3% pour l'association (D4T+3TC+NVP). La forte prévalence de l'association (AZT+3TC+NVP)* dans notre étude résulte du fait que dans le protocole national de prise en charge du VIH en 2010, la Stavudine est progressivement remplacée par la zidovudine à cause de ses effets secondaires.

Nous avons constaté dans notre étude que **13%** de nos patients ont subi au moins un changement du schéma thérapeutique initial dont la plupart était dû aux effets secondaires avec plus de **77,8%**. Ce taux est comparable à celui trouvé par **SIBY M [34]** qui trouvait un taux de changement de **12,9%**.

La neuropathie périphérique représentait plus de **57,1%** des effets secondaires retrouvés chez les patients

Les patients ayant des taux de **CD4<200** à l'inclusion étaient les plus représentés avec 56,5%. Ce résultat est comparable à celui trouvés par **DIAKITE S [6]** avec 64,2%. Les patients ayant un taux de **CD4>350** sont de sexe féminin et mises sous traitement antirétroviral dans le cadre des PTME.

Les patients à un (1) mois de suivi étaient au nombre de 69 patients, seul 6 patients étaient inobservants soit un taux d'inobservance de **8,7%**

SIBY M [34], **KEITA J [15]**, **MAIGA Z H [19]** et **MARIKO Z [23]** ont trouvé des taux d'inobservance respectifs de 12,1%, 13,3%, 8,88% et 16,9% au premier mois de leur étude.

Les voyages étaient les principaux motifs avec 50% d'inobservance contrairement à **SIBY M [34]** qui a trouvé que l'oubli représentait 36,4% des motifs d'inobservance à un mois de suivi.

Les patients à trois (3) mois de suivi de notre étude étaient au nombre de 44 patients, seuls quatre (4) patients étaient inobservants soit un taux d'inobservance de **10%**.

SIBY M [34], **KEITA J [15]**, **MAIGA Z H [19]**, **MARIKO Z [23]** ont trouvé respectivement des taux d'inobservance de 7,9%, 7,4%, 4,88% et 11,1% à trois mois de suivi.

Les voyages étaient les principaux motifs d'inobservance avec 50% contrairement à **SIBY M [34]** qui avait trouvé que l'oubli représentait les motifs d'inobservance avec 42,8%.

Les patients à six (6) mois de suivi de notre étude étaient au nombre 34 patients avec un (1) patient inobservant, le taux d'inobservance fut de **3%**, **SIBY M [34]** et **MARIKO Z [23]** et **H Aidara Y [10]** ont rapporté des taux d'inobservance respectifs de 6%, 5,8% et 4,3% au sixième mois de leur étude.

L'**oubli** était le seul motif d'inobservance dans notre étude chez nos patients à six mois de suivi.

Les patients à douze (12) mois de suivi de notre étude étaient au nombre de 32 patients sur lesquels deux (2) étaient inobservants soit un taux d'inobservance de **6,3%**. Ce taux d'inobservance est comparable à celui trouvé par **MOLLA [26]** avec **4,6%** et contraire à l'étude de **DIAKITE S [6]** qui a trouvé un taux d'inobservance de **29,8%** au 12^{ème} mois.

L'oubli était le seul motif d'inobservance chez nos patients à 12 mois de suivi.

La moyenne des observances est de 93%.

Nous avons été limités dans nos analyses et nos commentaires à cause de la taille relativement faible de notre échantillon à 12 mois de suivi.

La faible taille de notre échantillon à M12 ne pouvant pas nous permettre de faire des tests statistiques assez concluants, nous avons établi des relations entre l'observance des patients à 12 mois de suivi et les paramètres cités ci-dessous.

Les deux patients inobservants au 12^{ème} mois étaient des femmes, l'une était commerçante et l'autre était scolaire.

La commerçante était veuve et la scolaire était célibataire.

La commerçante avait 38 ans et la scolaire 20 ans.

La commerçante était sous (AZT+3TC) + (LPV+RTV) et la scolaire sous (D4T+3TC+NVP).



CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

7-CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

Notre étude rétrospective a permis d'évaluer l'observance des patients adultes qui sont sous traitement antirétroviral au niveau du site de Mékin Sikoro situé en commune I du district de Bamako.

A la fin de notre étude, nous avons dépistés 137 positifs au VIH dont 69 patients sous ARV.

Les femmes étaient les plus nombreuses dans notre étude avec un sex-ratio.

L'âge médian des patients était de 32 ans avec des extrêmes allant de 16 ans à 60 ans.

Les jeunes adultes de la tranche d'âge de 16 - 34 ans étaient les plus représentés suivis des patients de 35 – 44 ans.

La fréquence élevée des jeunes adultes dans notre étude implique que cette pathologie reste inquiétante et prédicatrice des répercussions socio-économiques importantes.

Les ménagères étaient les plus représentées.

Les patients mariés étaient prédominants.

La plupart de nos patients étaient infectés par le VIH1.

L'association (AZT+3TC+NVP)* est la plus utilisée dans notre étude.

Les patients ayant un taux de CD4 < 200 à l'inclusion étaient les plus représentés.

Nous avons constaté que neuf (9) de nos patients ont subi des changements thérapeutiques avec pour motif principal les effets secondaires.

La neuropathie périphérique représente la majeure partie des effets secondaires rencontrés.

Les principaux motifs d'inobservance étaient :

- au 1^{er} Mois : le voyages
- au 3^{eme} Mois : le voyages
- au 6^{eme} Mois : l'oubli
- au 12^{eme} Mois : l'oubli

Nous avons constaté que la fréquence d'observance est satisfaisante d'une manière générale avec 91,3% à M1, 90% à M3, 97% à M6 et 93,7% à M12

Malgré les difficultés rencontrées comme les effets secondaires et les quelques cas de mauvaise observance, les effets bénéfiques du traitement antirétroviral sont quasi appréciables chez nos malades observants.

Les actions de prévention relative au VIH/SIDA et le renforcement de l'observance nécessitent une réflexion constante et réactualisée.

Au terme de notre étude, nous formulons les recommandations suivantes :

❖ **AUX AUTORITES :**

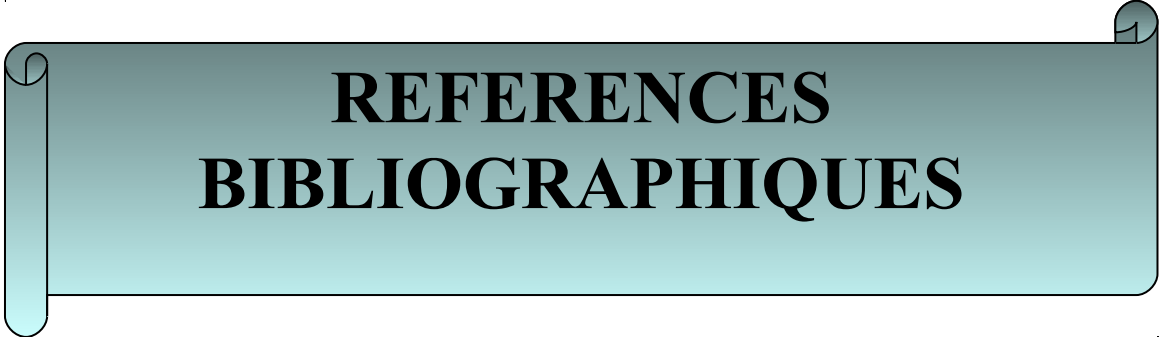
- Approvisionnement continu et régulier des ARV sans rupture de stock.
- Formation et recyclage des médecins prescripteurs et pharmaciens dispensateurs dans le domaine de la prise en charge globale des personnes vivant avec le VIH/SIDA.
- Renforcement des campagnes de prévention de l'infection par le VIH/SIDA dans les établissements scolaires ainsi que dans la population générale afin de minimiser l'incidence de la maladie.
- Information suffisante sur les comportements sexuels à moindre risque.
- Encouragement du dépistage volontaire.
- Périnisation des moyens de diagnostic et la disponibilité de médicaments contre les infections opportunistes liées au VIH/SIDA.
- Multiplication des sites de prise en charge au niveau des CSCOM.

❖ **AUX PERSONNELS SOIGNAANTS :**

- Renforcement l'information et la sensibilisation des patients,
- Application stricte aux recommandations nationales sur la prise en charge du VIH/SIDA.
- Attention particulière aux symptômes des patients sous traitement ARV
- Création d'une relation de confiance avec le patient pour lui permettre d'aborder sans tabous les éventuelles difficultés liées à la prise des antiretroviraux.
- Soutien et encouragement du patient pour qu'il puisse partager sa séropositivité avec au moins un proche afin qu'il soit plus adhérent au traitement.
- Développement des stratégies thérapeutiques simplifiées et des programmes d'éducation thérapeutique afin d'améliorer l'observance.

❖ **AUX PHARMACIENS DISPENSATEURS :**

- Application des bonnes règles de dispensation des ARV.



**REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES**

8- REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] **BARRE SINOSSI F** .Virologie fondamentale de l'infection au VIH
Paris, Doin, 2001 ; 3-10
- [2] **BRUNO SPIRE, P-M GIRARD, CH- KATLAMA, G- PIALOUX.**
VIH édition Doin, 2004, P351-353
- [3] **COULIBALY F K.** Etude descriptive de distribution et de dispensation antirétrovirale, thèse pharm., Bamako, 2005, N°37.
- [4] **DELFRAISY J-P.** Prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH, rapport 1999, Ministère de l'emploi et de la solidarité.
Secrétariat d'état à la santé, Paris, Flammarion médecine science 1999, P 53-62
- [5] **DIABY D.** Evaluation de l'efficacité immunovirologique des traitements ARV en usage dans trois (3) centres de soins accrédités en côte d'ivoire, CAT;
Thèse Pharma. Bamako 2003,26.
- [6] **DIAKITE S.** suivi du traitement antirétroviral (ARV) à base de l'association 3TC/D4T/NVP dans l'USAC de la commune I du district de Bamako, thèse Pharma. Bamako ,2010.
- [7] **DORMAT J.** Stratégie d'utilisation des antiretroviraux dans l'infection par le VIH, Paris- Flammarion 2000,540P.
- [8] **DOUMBIA O.** Etude bibliographique des recherches sur les IST/VIH au Mali de 1987 à 2001, thèse Pharma. Bamako, 2001 ; 57.
- [9] **EDSM IV.** Enquête démographique et de santé IV au MALI en 2006.
VIH et facteurs associés, direction nationale de la statistique
- [10] **H Aidara Y.** Evolution de la charge virale et du taux de CD4 dans la population de malades traités par l'association fixe 3TC/D4T/NVP.
Thèse, Pharma. Bamako, 2008.
- [11] **IMAARV.** Initiative malienne d'accès à l'ARV en collaboration avec Solthis ,2 ème version Septembre 2004 au Mali.

[12] **J-P CASSUTO, A PESCE, J-P QUARANTA.** Sida et infection par leVIH 3^{ème} édition- Masson-P-23-31.

[13] **J-M DARIOSECQ, A-M TABURET, P-M GIRARD.** Infection VIH, Mémento thérapeutique, édition Paris, P 60-62.

[14] **KATRA N M.** Etude de la prévalence des MST/VIH et des facteurs à risques de l'infection par le VIH chez les femmes enceintes dans les régions de Koulikoro, Sikasso et Mopti, République du Mali.

Thèse Pharm. Bamako 1999.

[15] **KEITA J.** le circuit d'approvisionnement des ARV et les problèmes liés à leur utilisation à l'hôpital Gabriel Touré, thèse Pharma. Bamako, 2004.

[16] **KEGNE N G.** Evaluation de la trithérapie antirétrovirale au cours de l'infection par le VIH de l'adulte, thèse, Pharm.2008-19.

[17] **KNOBEL H, GUEJAR A, VALLECELO G, GARMENA A, GONZALEZ A et al.**

Simplified antiretroviral therapy with zidovudine, 3TC, and Abacavir as salvage therapy for heavily non adherence patients in XIV antiretroviral AINS, Conference Barcelona, Spain, july 7-12-2002.

[18] **MAIGA M Y, DIARRA B, GUINDO A, MAIGA Y I, FOFANA O, BOUGOUDOGO F.**

Etude de la séroprévalence de l'infection (VIH) au Mali sur 3496 sérums, patho, Exo, 1999 1 :16-20.

[19] **MAIGA Z H.** Suivi à court terme des patients sous ARV, 6mois

Thèse Pharm.2003, N°44.

[20] **MAMMETTE A.** Virologie médicale à l'usage des étudiants et des praticiens, 14^{ème} édition 1992.

[21] **MANDELBROT L.** Grossesse et VIH, rev.Prat1990 ; 49, 1757-1762.

- [22] **MARCHARD C.** Mise en œuvre et évaluation d'un programme d'éducation thérapeutique (2000-2001) pour les patients atteints de VIH à Casablanca au Maroc, cahier santé vol 15 N° 2, Janvier Février Mars 2005.
- [23] **MARIKO Z G.** Observance du traitement antirétroviral chez les patients vivant avec le VIH et le sida au centre de référence kenedougou solidarité (CERKES) de Sikasso, thèse, Pharm. 2008-P-92 au Mali.
- [24] **MEOTTI P G TAHA, KUMWENDA N I et al.** HIV transmission through breath freading a study in Malawi jama, 1999-282,744-9.
- [25] **MIRKO D, GREMEK.** Petite bibliothèque PAYOT
Histoire du sida P303.
- [26] **MOLLA H, KORNEYVA M, GAO Q et al.** Ordered accumulation of mutation in HIV protease confers resistance to Ritonavir, nature Médecine1996: 2 (7), 760-6.
- [27] **MUKABATSINDA C.** Les difficultés d'adhésion et comment motiver le patient Douala, 30 Novembre 2005
- [28] **ONUSIDA :** Rapport sur l'épidémie mondiale du Sida 2010,
Genève, Données épidémiologiques.
- [29] **PICHARD E, GUINDO A, GROSSETETE G, FOFANA O et al.** Infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) au Mali, Med Trop 1998,48 :345-439.
- [30] **PIERRE M G, CHRISTINE K, GILLES P.** VIH édition 2007, P-54-334-337-391.
- [31] **P- ROUX, J-L- REY, J –SEHONOU ; A-CERTAIN.** L'observance à un mois des patients sidéens inclus dans l'initiative Béninoise d'accès aux antirétroviraux en 2002.
- [32] **POLITIQUE ET PROCOTOLE NATIONAL DE PRISE EN CHARGE DU VIH ET DU SIDA AU MALI** en 2010

[33] **SANOGO D.** Aspects épidémiologiques du VIH/SIDA à Sikasso de 2000-2004, thèse, Médecine, Bamako 2006.

[34] **SIBY M.** Suivi de l'observance des patients sous antiretroviraux au service de médecine du CHU-GT, thèse Pharm. Bamako, 2006, P2-06-P-37

[35] **TUOMALA R E, SHAPIRA D E, MAFENSION L M, BRYLANG et al.**
Antiretroviral Therapy during pregnancy and the risk of and adverse one tone N
England, Med 2002; 345(24)/1863-70.



ANNEXES

FICHE D'ENQUETE :

N° identification du patient :.....

Données sociodémographiques

Q1=Age: /.../

Q2=Sexe:/.../ (masculin=1, féminin=2)

Q3= Activité menée (1=ménagère, 2=scolaire, 3=commerçant, 4=ouvrier,5=autres)

Q4= statut matrimonial /...../

(1=marié, 2= célibataire, 3=veuf, 4=divorcé)

Données thérapeutiques :

Q5=Type de VIH: /...../ (1=VIH1 ; 2=VIH2, 3= VIH1+VIH2)

Q6= Taux de CD4:/...../

Q7 =Schéma thérapeutique initial : //

(D4T +3TC+NVP)= **1**

(AZT+3TC)+NVP=**2**

(FTC+TDF+EFV)=**3**

(AZT+3TC)+EFV=**4**

(TDF+3TC+NVP) =**5**

(AZT +3TC+ABC)=**6**

ALUVIAR (Lopinavir+Ritonavir) +DUOVIR=**7**

Q7 = Modification du schéma initial:/...../ (1=oui ; 2=non)

Q8= si oui le motif de changement:/...../

(1=Effets secondaires ; 2=rupture de stock)

Q9= Effets secondaires: /...../

(1= neuropathie périphérique, 2= lypoatrophie faciale, 3= anémie macrocytaire, 4= intolérance à la névirapine)

Observance des patients :

Q10=Observance à M1 : /..... / (1=bon ; 2=mauvais)

Q11= Si mauvais, la cause : /...../ (1=oubli ; 2=voyage ; 3= inconnu)

Q12=Observance à M3 : /..... / (1=bon ; 2=mauvais)

Q13= Si mauvais, la cause : /...../ (1=oubli ; 2=voyage ; 3= inconnu)

Q14=Observance à M6 : /..... / (1=bon ; 2=mauvais)

Q15= Si mauvais, la cause : /...../ (1=oubli ; 2=voyage ; 3= inconnu).

Q16= Observance à M12:/...../

Q17= Si mauvais, la cause:/...../ (1=oubli ; 2=voyage ; 3= inconnu)

FICHE SIGNALETIQUE :

Nom : TRAORE

Prénom : DJAKARIDJA MOUSSA

Nationalité : Malienne

Année de soutenance : 2010- 2011

Ville de soutenance : Bamako

Titre de la thèse : Suivi de l'observance des patients adultes sous traitement ARV au niveau du site Mékin Sikoro en commune I du district de Bamako

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la faculté de médecine, de pharmacie et d'odontostomatologie de Bamako (FMPOS).

Secteur d'intérêt : Observance, ARV, CSCOM Mékin Sikoro.

Adresse et E-mail : jackcents@yahoo.fr , contact : +223 66633303

Résumé :

Notre étude s'est déroulée au niveau du site Mékin Sikoro.

Le but de notre étude était d'évaluer l'observance des patients adultes sous antiretroviraux au site Mékin Sikoro en commune I du district de Bamako.

Notre étude rétrospective de Février 2010 à Mars 2011 a porté sur la mesure de l'observance à partir du dossier médical du patient.

Le sexe féminin était majoritaire, l'âge médian des patients a été de 32 ans avec des extrêmes allant de 16 à 60 ans. Les ménagères étaient prédominantes. La majorité des patients était des mariés, la plupart des patients avait un taux de CD4 < 200 à l'inclusion.

L'association (AZT/3TC/NVP) est la plus utilisée.

Peu de patients ont subi un changement de schéma qui était généralement dû aux effets secondaires.

Les patients étaient observants dans 91,3% des cas à M1 ; dans 90% des cas à M3 ; dans 97% des cas à M6 et dans 93,7% des cas à M12.

Les voyages ont été les principaux motifs d'inobservance à M1 et M3 et les oublis ont été les motifs d'inobservance M6 et M12.

Seuls deux (2) femmes n'étaient pas observants à M12 ; l'une était scolaire et l'autre commerçante. La scolaire avait 20 ans célibataire et sous (D4T/3TC/NVP) tandis que la commerçante avait 38ans veuve et sous (AZT+3TC) + (LPV+RTV) .

Nous avons constaté que l'observance s'améliorait au cours du temps et qu'une bonne réponse au traitement était corrélée à une bonne observance.

