

Ministère de l'Enseignement Supérieur

République du Mali

Et de la Recherche Scientifique

Un peuple-Un But-Une Foi

UNIVERSITE DES SCIENCES DES TECHNIQUES ET DES
TECHNOLOGIES DE BAMAKO

FACULTE DE PHARMACIE



Année universitaire 2019-2020

Thèse N° ... /2020

TITRE :

**ETUDE DE LA DISPENSATION DES MEDICAMENTS
Antirétroviraux au Centre Hospitalier Universitaire
BOCAR SIDY SALL DE KATI**

THESE :

Présentée et soutenue publiquement le 29 /07 /2020
Devant la faculté de pharmacie

Par :

Mme : Aïssata Guéda CAMARA

Pour l'obtention du grade de Docteur en Pharmacie

(Diplôme d'Etat).

Jury :

Président : Pr Elimane MARIKO

Directeur : Pr Mouctar DIALLO

Co-Directeur : Dr Issa COULIBALY

Membres : Dr Seydou Simbo DIAKITE

Dr Alhassane Aboubacar OUMAR

**DEDICACES
ET
REMERCIEMENTS :**

➤ DEDICACES

Je dédie ce travail à :

- A mon père : **CHEICK OUMAR CAMARA**

Mon cher Papa tu es pour moi l'exemple d'un bon père, car tu montres toujours le droit chemin à tes enfants et tu t'assures de leur bien-être. Tu donnes le meilleur de toi pour assurer le succès de tes enfants et cela sans relâche. En ce qui me concerne tu as toujours veillé à ce que je ne manque de rien dans ma vie, tu m'as fait confiance et m'as soutenu à chaque fois dans mes choix et décisions. Saches que cette confiance que tu m'as donnée a porté ces fruits, car c'est grâce à sa que j'ai pu réaliser toutes mes rêves et mes ambitions, principalement celui de devenir un agent de santé, c'est pourquoi l'honneur de ce travail te revient également. Puisse ALLAH le très miséricorde te procure santé et longévité.

- A la mémoire de ma défunte mère : **HAWA SALL**

Ce fut très difficile mais grâce à ton endurance et à tes multiples sacrifices nous avons eu une meilleure éducation. Tu n'as jamais baissé les bras en ce qui concerne le bien-être et l'éducation de tes enfants malgré ta maladie et les conditions difficiles. C'est pourquoi ce travail est certes le fruit de toutes les souffrances que tu as enduré. Si nous tes enfants sommes devenus des personnes meilleures aujourd'hui c'est grâce à tes conseils, à ta bienveillance et à l'amour inestimable que tu nous as donné. Tu étais une femme forte, battante, courageuse, humble et pieuse. Que puis-je dire d'autres de toi chère mère car tous ces mots ne décriront jamais assez bien la modeste personne que tu étais. Puisse ALLAH t'accorde le repos éternel grâce au prophète Mohamed (SWS) et grâce à toutes les bonnes actions que tu as accompli. Qu'il te gratifie sa miséricorde en t'accueillant dans son paradis au près des femmes pieuses comme **FATOUMATA BINTOU RASSOUL-ALLAH** et mère **KHADIDIA RADIALLAHOU**.

- A ma fille : **ASSETOU KONATE**

Ma fille chérie tu es la lumière de ma vie, ma force et inspiration. Mon amour pour toi est inestimable et augmente jours en jours depuis que je t'es donné naissance, et saches ma très chère fille que je ne pouvais rêver mieux dans la vie. N'oublie pas surtout on ne trouve le vrai bonheur qu'en travaillant dur et la clé de la réussite n'est autre que le travail, c'est pourquoi tu ne dois compter que sur toi et sur ton travail pour réussir. Il faut toujours avoir l'amour de ton prochain ma fille et il faut ne jamais hésiter à rendre service aux autres tant que tu peux,

car la générosité est la meilleure des toutes actions. J'espère que tu deviendras une personne humble et meilleure et que par ce travail tu seras un jour fier de moi. Je t'aime.

➤ **REMERCIEMENTS :**

- **A ALLAH :** Je rends grâce à Dieu le clément, le tout miséricordieux, le très miséricordieux, l'omniscient, l'omnipotent de m'avoir donné l'opportunité mais aussi courage de venir à bout de ce travail. Tu as voulu faire de moi ce que je suis aujourd'hui et ce que je deviendrais demain, En Toi, je remets ma foi et toute mon existence. Tu es là du début à la fin. Que ta volonté divine soit exaucée Amine.
- Au prophète **MOHAMED (SWS) :** Pour la bonne nouvelle qu'il nous a apportée, nous le serons reconnaissants et fidèles jusqu'à notre dernier souffle. Que la paix et la bénédiction d'ALLAH soient sur lui, sur sa famille ainsi tous ses compagnons.
- A mon mari **ISSA KONATE:** Merci de ton amour, de ta confiance, de ton soutien, de ta patience ; de ta disponibilité et en fin de ta bonne compréhension. Que Dieu nous assiste, qu'il nous donne santé et longévité afin que nous puissions mieux élever notre fille. Qu'il nous bénisse de beaucoup d'autres enfants encore.
- A mon oncle **SEYDOU NOUROU CAMARA** et à ma tante **MOUSSOKOURA DIARRA :** Vous avez toujours été présents pour moi ainsi que mes frères et sœurs. Votre amour sans failles, votre soutien (moral et matériel) ainsi que votre bienveillance ne nous jamais fait défaut. Vous nous m'avez inculqué des bonnes valeurs et principes et vous vous êtes assurés sans relâche afin que je mène à bien mes études. Merci du fond du cœur, l'honneur de ce travail vous revient.
- A ma tante **FANTA SALL :** Je n'oublierais jamais tout ce que tu as fait pour moi, pour mes frères et sœurs et pour ma mère de son vivant. Tu as toujours été disponible pour nous malgré la distance puisse Allah le tout puissant te procurer la santé et te récompenser.
- A mes tantes **DJENEBOU SOUMANO, COUNDA SOUMANO, FATOUMATA SOUMANO** et **KADIS SOUMANO :** Mes sincères remerciements à vous d'avoir été présents et de m'avoir soutenu à chaque étape de ma vie.
- A mon grand-père feu **DEMBA CAMARA :** Merci pour ton amour, ta générosité inégalable ainsi ta bienveillance. Ta compassion envers tes proches et ton entourage était sans limite, ta bonté était sans conditions, tu as toujours su venir en aide aux autres en sachant que tu n'avais rien en retour. Puisse ALLAH le tout miséricordieux t'accorder le repos éternel.

- A mes frères **AMADOU CAMARA, OUSMANE CAMARA, YOUSOUF CAMARA et IBRAHIM CAMARA** : Vous avez toujours été de bon conseil ainsi que de bons exemples pour moi. Vous vous êtes toujours assuré à ce que je ne manque de rien et c'est grâce à vos soutiens et vos encouragements que j'en suis arrivée là aujourd'hui. Tout au long de mes études j'ai pu compter sur vous sans être déçu, merci infiniment du confort et du réconfort que vous m'avez tous procuré, merci de m'avoir soutenu et de m'avoir aidé à réaliser mon rêve le plus profond. J'espère que vous êtes fier de la personne que je suis devenu.
- A ma sœur **HALIMATA CAMARA** : Tu as été pour moi une figure fraternelle en même temps maternelle, ta générosité et ton amour sont sans limites. Merci de tes conseils, de ton assistance et de ton dévouement, j'espère tu seras aussi fier du travail que accompli.
- A mon beau-frère **ADAMA TOURE DAMIS** : Pour ton enseignement, ton assistance et ton aide au cours de mes années d'étude au lycée.
- A mes belles sœurs **MARIAM TOURE et FADIMA CAMARA** : Vous êtes des épouses admirables surtout ne changez pas.
- A mon cousin **YACOUBA CAMARA** et à mes cousines **FATOUMATA BINTOU CAMARA, FADIMA CAMARA, HAWA DIARRA, COUNDA SALL, ASSETOU SACKO** : Pour votre amour et votre soutien.
- Au **Dr ISSA COULIBALY** : Je vous exprime mes sincères gratitude pour votre enseignement, votre humanisme, votre modestie, votre disponibilité ainsi que assistance. Votre rigueur scientifique et professionnelle fait de vous un maître admirable.
- A l'ensemble du corps professoral de la **FACULTE DE PHARMACIE de Bamako** : Pour la qualité de la formation reçue.
- Au **Dr SEYDOU SIMBO DIAKITE** : Pour l'assistance et l'aide que vous m'avez apporté au cours de l'enquête pour cette étude.
- A tout le personnel de la **Pharmacie Hospitalière du CHU BOCAR SIDY SALL de Kati** : Pour leur accueil chaleureuse, leur disponibilité et de leur compréhensions.
- A mes ami(e)s : **Dr CHEICK NOUMOGO, Dr MOHAMED KELLY, Dr ABDOURAMANE BA, Dr MARCEL TRAORE, Dr MOUSSA K SANOGO, Dr IBRAHIM SIDIBE, Dr SIDY DIAWARA, Dr ARBONCANA MAÏGA, Dr FOUSSENI BERTHE, Dr ALMAMY BARADJI, Dr AMOUDYAT OURO, Dr ASSETOU D COULIBALY, Dr NASSAN KANTE, MODIBO DIALLO, MOUNA DIAWARA, DJENE CAMARA, SALIMATA KANTE, ABDOUL K SANGARE.**

SIGLES ET ABREVIATIONS

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN: Acide DésoxyriboNucleique

AES : Accident d'Exposition au Sang

ARV : AntiRétroViral

ARN: Acide RiboNucléique

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

CD4: Classe de Différenciation 4

CDC: Centre pour le Control et la Prevention des maladies

CCR5 : Récepteur à C-C chimiokine de type 5

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

CSLS : Cellule du Comité Sectoriel de Lutte contre le Sida

CMV : Cyto-Mégalo-Virus

CP : Comprimé

CSREF : Centre de Santé de Référence

CV : Charge Virale

CY P450 : Cytochrome P450

EDSM : Enquête Démographique de Santé du Mali

EI : Effet Indésirable

ELISA : Dosage d'Immuno-Absorption par Enzyme Liée

GP : Glyco-Protéine

HAART : Traitement Antirétroviral Hautement Active

HTLV : Virus des Lymphocytes -T Humain

IMAARV : Initiative Malienne d'Accès aux Antirétroviraux

INTI : Inhibiteur Nucléotidique de la Transcriptase Inverse

INNTI : Inhibiteur Non Nucléosidique de la Transcriptase Inverse

IM : IntraMusculaire

IV : IntraVeineuse

IP : Inhibiteur de Protéase

IO : Infection Opportuniste

IST : Infection Sexuellement Transmissible
Kg : Kilogramme
LAV : Virus Associé au Lymphadonépathie
Mg : Milligramme
MI : Millilitre
NFS : Numération Formule Sanguine
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
ONU : Organisation des Nations Unies
PEC : Prise en Charge
PNLS : Programme National de Lutte contre le SIDA
PVVIH : Personne Vivant avec le VIH
PTME : Prévention de la Transmission Mère Enfant
P.C (%) : Pour-Cent
SIDA : Syndrome d'Immuno Déficience Acquise.
SI : Système Immunitaire
TCD4 : Cellule de Différenciation des lymphocytes T4
USAC : Unité de Soins, d'Accompagnement, et de Conseils
VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine
3TC : Lamivudine
ABC : Abacavir
APV : Amprénavir
ATV : Atazanavir
ATV/r : Azatanavir/ritonavir
AZT : Zidovudine
d4T : Stavudine
ddI : Didanosine
DRV : Darunavir
DTG : Dolutégravir
EFV : Efavirenz

ETV : Etravirine
EVG : Elvitégravir
FTC : Emtricitabine
FPV : Fosamprénavir
IDV : Indinavir
LPV/r : Lopinavir/ritonavir
NVP : Névirapine
RAL : Raltégravir
RPV : Rilpivirine
RTV : Ritonavir
SQV : Saquinavir
TAF : Ténofovir alafénamide fumarate
TDF : Ténofovir disoproxil fumarate
TPV : Tipranavir

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES

I. INTRODUCTION :	14
II. OBJECTIFS :	17
1. Objectif général	17
2. Objectifs spécifiques	17
III. GENERALITES :	19
A. Le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) :	19
1. Historique :	19
2. Structure :	20
3. Physiopathologie :	22
4. Transmission :	25
5. Diagnostic :	25
6. Epidémiologie :	26
B. Les antirétroviraux (ARV)	28
1. Histoire d'évolution de la prise en charge (PEC) ARV au Mali :	28
2. Définitions :	29
3. Objectif et principes du traitement ARV :	29
4. Protocole du traitement ARV:	30
5. Les différentes classes ARV :	32
6. Mécanismes d'action et interactions médicamenteuses des ARV:	33
7. Monographie des ARV dispensés au CHU de Kati :	37
IV. METHODOLOGIE	46
1. Cadre d'étude	46
2. Type d'étude	47
3. Période d'étude	47
4. Population d'étude	47
5. Echantillonnage	48
6. Déroulement de l'étude	48
7. Collecte des données	48
8. Variables mesurées	49
9. Considérations éthiques :	49

10. Saisie et l'analyse des donnés.....	50
V. RESULTATS	52
VI. COMMENTAITRES ET DISCUSSION :.....	61
VII. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS :	66
VIII. LES REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :.....	69
IX. LES ANNEXES :.....	74

INTRODUCTION

I. INTRODUCTION :

L'infection à VIH/Sida jusqu'à nos jours constitue une priorité en santé publique. Elle interpelle toujours les autorités sanitaires du fait de son impact sur le développement social, politique, et économique.

Selon le dernier rapport de l'OMS 36,9 millions de personnes vivaient avec le VIH/sida dans le monde en 2017 [1]. Environ 70% des personnes infectées vivaient en Afrique subsaharienne d'où réside moins de 10% de la population mondiale. En outre 84% des morts causées par l'infection depuis le début de l'épidémie sont survenues dans cette région [2].

Les antirétroviraux (ARV) constituent un ensemble de médicaments anti-infectieux actifs sur les virus du syndrome de l'immunodéficience acquise (VIH-1 ; VIH-2 ; VIH-1+VIH-2), il s'agit de médicaments essentiellement virostatiques qui agissent par inhibition enzymatique [3]. Depuis la mise sur le marché de la première molécule ARV efficace (**Zidovudine**®), le traitement antirétroviral (TAR) a connu des évolutions importantes, tant au niveau des stratégies thérapeutiques que de son accès parmi la population infectée par VIH [4].

Après la conférence de Durban en 2000, les initiatives d'accès aux antirétroviraux (ARV) se sont multipliées en Afrique subsaharienne avec notamment une augmentation rapide du nombre de patients sous traitement ARV [5]. Les premières thérapies antirétrovirales auraient eu lieu au Mali en 1998 au Centre d'Ecoute de Soins d'Animation et de Conseil (CESAC) pour les personnes vivant avec le VIH/Sida [3].

En **2001**, la disponibilité des antirétroviraux à prix subventionné a été instituée au Mali avec l'Initiative Malienne d'Accès aux Antirétroviraux (IMAARV). Depuis juillet 2004 la gratuité des ARV est effective pour tous les patients inclus dans l'IMAARV 11P28 [3].

En effet cette politique de gratuité des soins à toutes les personnes vivant avec le VIH (PVVIH) a permis la prise en charge d'un grand nombre de personnes infectées par le VIH. Dans le rapport 2015 de la cellule sectorielle de lutte contre le VIH et le sida du ministère de la santé de l'hygiène publique (CSLS/MSHP), il ressort que **56 827** patients ont été initiés au traitement antirétroviral depuis 2001 avec 34 974 suivis régulièrement dans les sites de traitement [6].

En **2002** l'**OMS** a émis les premières recommandations sur le traitement antirétroviral dans les pays du sud et proposé une approche globale de santé publique en 2006. Plus tard l'arrivée des combinaisons à dose fixe a favorisé l'accès au TAR et amélioré l'observance [4].

Le traitement antirétroviral est un traitement complexe, qui nécessite un suivi particulier, c'est pourquoi il existe des normes et des protocoles de prise en charge antirétrovirale afin de s'assurer qu'il soit dispensé dans les conditions les plus optimales. Parmi les missions liées à l'exercice pharmaceutique en milieu hospitalier, la dispensation est l'acte pharmaceutique essentiel. Elle est placée sous la responsabilité directe du pharmacien et permet la prise en charge médicamenteuse du Patient à l'hôpital [7].

Le succès des ARV et des traitements des IO dépend non seulement de l'observance des patients, mais également de la continuité de leur approvisionnement médicamenteuse et de la qualité de l'éducation thérapeutique qui leur est donnée au moment de la délivrance des ordonnances [8].

Si des travaux existent sur la dispensation des ARV au **Mali**, beaucoup ont été réalisés à **Bamako**, très peu dans les régions du pays notamment à **Kati** (ville de la région de Koulikoro d'où réside la 3^{ème} base militaire du pays), C'est pourquoi nous avons initié le présent travail qui porte sur « **L'ETUDE DE LA DISPENSATION DES MEDICAMENTS ANTIRETROVIRAUX CHU BOCAR SIDY SALL DE KATI** ».

OBJECTIFS

II. OBJECTIFS :

1. Objectif général

- Etudier la dispensation des médicaments antirétroviraux au **CHU BOCAR SIDY SALL** de Kati.

2. Objectifs spécifiques

- Décrire le profil socio démographique des patients qui sont sous traitement **ARV** ;
- Identifier les principaux médicaments **ARV** dispensés ;
- Analyser l'observance thérapeutique des patients qui sont sous traitement **ARV** ;
- Identifier les principaux effets indésirables des **ARV** dispensés.

GENERALITES

III. GNERALITES :

A. Le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) :

1. Historique :

Le 5 juin 1981, les premiers cas de syndrome de l'immunodéficience acquise (**SIDA**) ont été décrits dans le bulletin hebdomadaire « Morbidity and Mortality Weekly Report » (**MMWR**) de l'agence de santé et de sécurité publique américaine (Centres pour le Contrôle et la prévention des maladies (**CDC**)). Six mois plus tard, ils seront publiés dans la revue scientifique « **The New England Journal of Medecine** » Ils concernaient cinq jeunes hommes ayant des rapports sexuels avec les Hommes (HSH) de (29 à 33 ans) qui avaient été pris en charge dans trois hôpitaux de Los Angeles, aux Etats-Unis. Ils présentaient généralement une fièvre prolongée et une immunodéficience profonde associée à des infections opportunistes extrêmement rares. En France dans les années **1982** des cas similaires du **SIDA** ont été détectés, c'est alors que sciences reconnaissent l'émergence d'une nouvelle pathologie qui affecte le **SI** et empêche de lutter contre les infections [4].

En janvier **1983**, **willy Rozenbaum** qui travaillait à l'hôpital **Bichat Claude Bernard** de **Paris**, envoie des prélèvements ganglionnaires provenant d'un patient atteint du Sida (stade précoce) à l'unité d'oncologie virale de l'institut Pasteur dont **Jean-Claude Chermann**, **Françoise Barré-Sinoussi** et **Luc Montagnier**. Ces derniers possédaient à l'époque des technologies nouvelles pour travailler sur les Rétrovirus à ARN connus pour provoquer des Immunodéficiences [27].

Aux Etats-Unis, d'autres équipes isolaient à leur tour le virus, en lui attribuant des noms différents. Ainsi, l'équipe de **R.C Gallo** l'appela **HTLV III** en considérant qu'il correspondait à une nouvelle lignée de HTLV [4].

En en **1986**, l'équipe de l'Institut Pasteur de Paris isolait un deuxième type de virus chez deux patients originaires d'Afrique de l'Ouest : il sera appelé **LAV II**. La même année, le Comité International de la Taxonomie des Virus (**CITV**) attribue le nom de Virus de l'Immunodéficience Humaine (**VIH**) à l'agent étiologique du SIDA ainsi HTLV III et LAV-2 deviennent respectivement **VIH-1** et **VIH-2**. [4]

2. Structure :

Le Virus de de l'Immunodéficience Humaine (**VIH**) est un virus du genre Lentivirus, appartenant à la famille des ***Retroviridae***, subdivisés en deux sous-familles et 7 genres suivants :

- La sous-famille des *Orthoretrovirinae* (genres : *Alpha rétrovirus*, *Beta rétrovirus*, *Gamma rétrovirus*, *Delta rétrovirus*, *Epsilon rétrovirus* et *Lentivirus*) ;
- La sous-famille des *Spumaretrovirinae* (genre : *Spumaretrovirus*) [4].

Structure de base du VIH : Il est composé de

- Une enveloppe externe constituée d'une double couche de lipides, dans laquelle sont fixée deux glycoprotéines : (la glycoprotéine **gp120** et la glycoprotéine **gp41**).
- Une matrice protéique **MA** tapissant l'intérieur de l'enveloppe associé à la protéase et une des trois enzymes virale.
- Une capsidie protéique renfermant les deux autres enzymes virales, la transcriptase inverse et l'intégrase, ainsi que deux brins d'ARN constituant le génome viral. [4]

➤ Variabilité génétique:

Le VIH est un rétrovirus complexes, en plus des gènes de structure, il possède aussi des gènes accessoires et régulateurs. Il existe deux (2) sérotypes de VIH : VIH1 et VIH2.

Le VIH1 : Possède quatre (4) sous-groupes (**M, N, O et P**), ainsi que les virus recombinants appelés CRF (Circulating Recombinant Forms) et URF (Unique Recombinants).

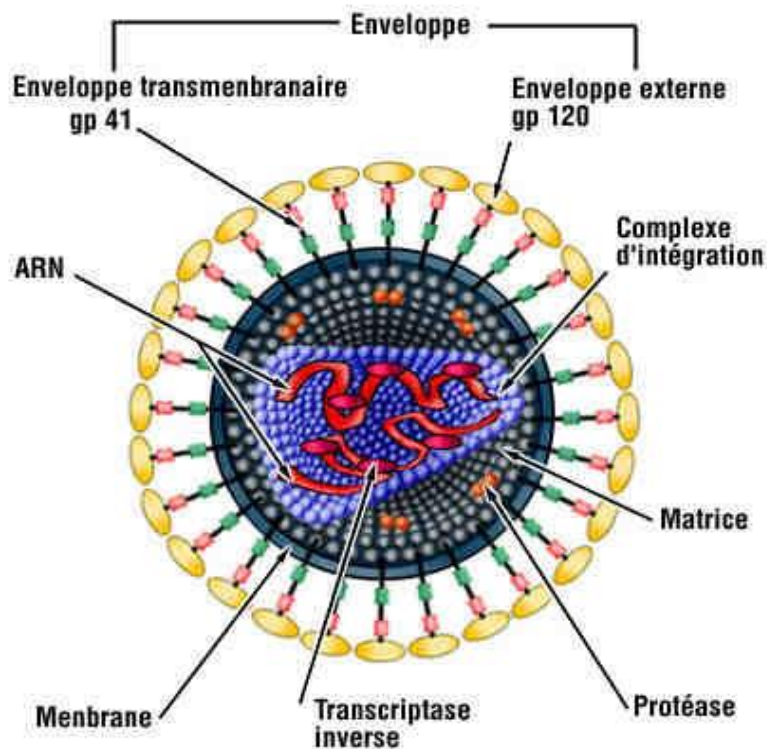
- Le groupe M (majoritaire) regroupe 11 sous types (A à K).
- Le groupe O: groupe outlher.
- Le groupe N: groupe non M et non O.
- Le groupe P

Le VIH2 : Possède Six (6) sous-types nommés de A à F. [9]

➤ **Le du génome du VIH :**

Les gènes des rétrovirus sont formés d'ARN qui ne s'expriment qu'après avoir été transformés en ADN pro-viral. Les principaux gènes sont :

- le gène **gag** qui code pour les protéines de structure interne ;
- le gène **pol** qui code pour la transcriptase inverse ;
- le gène **env** qui code pour des protéines qui après glycosylation secondaire, donneront une partie de l'enveloppe du virus ;
- le gène **tat** c'est un gène indispensable à la retro transcription, capable d'agir à distance d'où le terme de trans.
- le gène **rev** exerce une fonction de régulation différentielle. Il permet le transport de l'ARN non épissé vers le cytoplasme.
- le gène **nef** est responsable de la régulation négative de l'expression du virus donc de latence. Sa destruction augmente la pathogénicité du virus.
- le gène **vif** intervient dans la réplication virale. Il est responsable du pouvoir infectieux du virus. [10]



Structure du VIH et de son génome

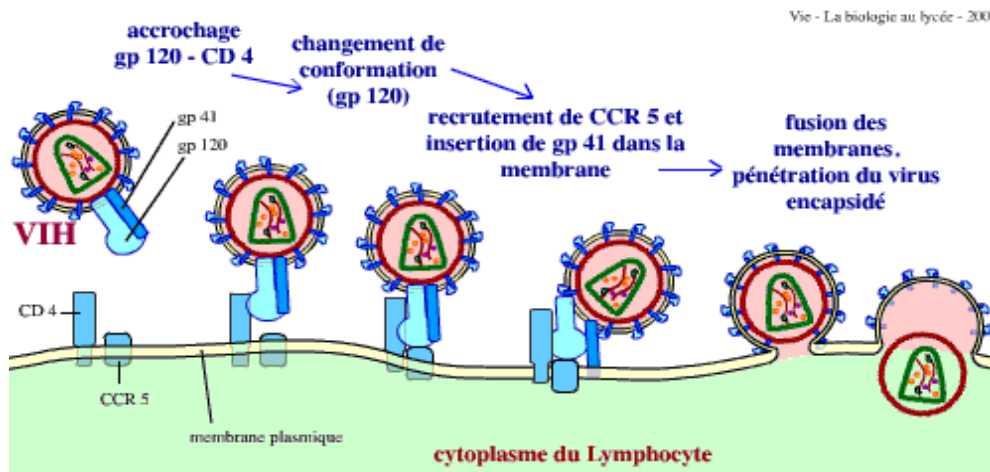
3. Physiopathologie :

➤ Mécanisme d'entrée du VIH dans la cellule hôte

Les principales cellules cibles du VIH sont celles qui présentent à leur surface la glycoprotéine CD4: les lymphocytes T CD4+ (CD4) majoritairement, mais aussi les monocytes/macrophages, les cellules dendritiques et les cellules de Langerhans, ainsi que les cellules de la microglie cérébrale [4]. Ainsi le virus du SIDA utilise pour rentrer dans ses cellules hôtes les protéines présentes à sa membrane et à celle de la cellule hôte. La protéine virale gp 120 possède en effet un domaine de liaison à la protéine TCD4 de cellule hôte.

Le virus du SIDA est ainsi capable de se fixer spécifiquement aux lymphocytes T4, qui portent cette protéine à leur membrane (TCD4). Cette fixation de gp 120 à TCD4 conditionne l'ensemble des étapes suivantes permettant la pénétration de la nucléocapside virale dans le lymphocyte.

La fixation de gp 120 à TCD4 permet aussi de démasquer une autre protéine membranaire virale : gp 41. Celle-ci s'insère alors dans la membrane du lymphocyte, permettant la fusion des deux membranes, et ainsi l'entrée du virus dans la cellule. [10]



Mécanisme d'entrée du VIH

➤ Le cycle de vie du VIH

▪ Attachement

Le virus se fixe sur le lymphocyte T4, par reconnaissance entre la protéine virale gp120 et la protéine CD4 du lymphocyte (ainsi qu'un corécepteur).

▪ Pénétration

Les deux membranes (du virus et du lymphocyte) fusionnent, ce qui permet la pénétration de la nucléocapside (les deux capsides + le matériel génétique, etc.) du virus dans le cytoplasme.

▪ Décapsidation

Les deux capsides se dissocient, libérant l'ARN viral dans le cytoplasme.

▪ Reverse

Grace à la reverse transcriptase virale, l'ARN viral est retro transcrit en ADN double brin. Cet ADN pénètre dans le noyau, ou il s'intègre au génome du

lymphocyte. Il est ensuite transcrit en ARN. C'est l'étape d'intervention des médicaments inhibiteurs de la transcriptase inverse, il s'agit des inhibiteurs nucléotidiques (INRT) et des inhibiteurs non nucléotidiques (INNRT).

- **Traduction**

Après avoir été transcrits par l'ARN polymérase de la cellule, les ARN messagers viraux sont traduits en trois précurseurs protéiques. Ces précurseurs sont clivés par des protéases, pour donner les différentes protéines du virus. Cette enzyme est la cible des molécules de la famille des inhibiteurs de protéase.

- **Assemblage**

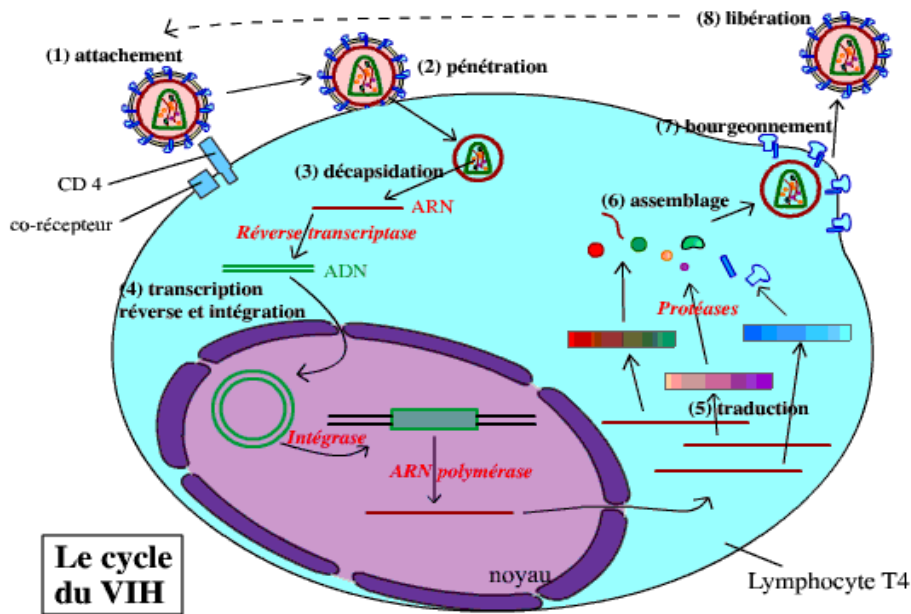
Les protéines virales et l'ARN viral (transcrit par ailleurs) sont associées pour reformer des virus (sans la membrane). Les protéines virales membranaires sont intégrées à la membrane du lymphocyte.

- **Bourgeonnement**

Le virus bourgeonne, emportant un fragment de la membrane plasmique du Lymphocyte (qui contient uniquement les protéines membranaires virales).

- **Libération**

Les nouveaux virus sont libérés dans le milieu intérieur. Ils peuvent infecter de nouveaux lymphocytes T4. Chacune de ces étapes constitue une cible potentielle pour une thérapie antirétrovirale. [11]



Cycle de vie du VIH

4. Transmission :

Le VIH se transmet :

- De façon horizontale par voie sexuelle (sperme, sécrétions vaginales) et sanguine (ex. transfusion ou partage de seringues contaminées) ;
- et de façon verticale de la mère à l'enfant, au cours de la grossesse, l'accouchement ou de l'allaitement.

Schématiquement, plus la charge virale est élevée dans le liquide contaminant, plus le risque de transmission est important. Inversement, l'indétectabilité du virus réduit fortement sa transmission, sans l'empêcher complètement. [4]

5. Diagnostic :

L'établissement du diagnostic est indispensable pour entreprendre la prise en charge du VIH/SISA. Il doit être précédé d'un counseling approprié et effectué dans les conditions les plus fiables afin d'éviter tout risque d'erreurs de diagnostics.

Il est aussi important de comprendre la signification d'un test positif ou négatif afin de pouvoir fournir des informations adéquates aux patients.

Les techniques utilisées pour établir le diagnostic du VIH sont :

- **Tests du diagnostic sérologique**

La méthode immuno-enzymatique (ELISA), est utilisée en 1re intention. Tout test positif en ELISA doit être confirmé par une méthode de référence.

Le Western Blot, est considéré comme positif lorsqu'il existe une protéine interne du virus (anti-p24) et un anticorps dirige contre une protéine d'enveloppe (anti-gp41, gp120 ou anti-gp160).

- **Quantification du virus**

Cela se fait par la charge virale plasmatique, c'est un facteur prédictif de l'évolution de la maladie et aussi un élément fondamental de la surveillance thérapeutique. Le suivi biologique doit évaluer le nombre de lymphocyte TCD4 (pourcentage et valeur absolue) et la charge virale plasmatique.

- **Tests de résistance**

Les tests génotypiques, devenus une pratique courante dans les pays développés permettent de détecter les mutations associées à une résistance aux ARV. Leur principal intérêt est d'aider au choix thérapeutique de nouvelles molécules en cas d'échec thérapeutique. [12]

6. Epidémiologie :

- **Situation dans le Monde**

En fin 2018 on comptait dans le monde environ **37,9** millions de personnes vivant avec le VIH/SIDA, dont **36.2** millions d'adultes et **1.7** millions d'enfants [28].

- **En Afrique sub-saharien**

L'Afrique de l'Ouest et Centrale est caractérisée par une grande diversité génétique de VIH circulants, malgré les avancées constatées, le combat reste à

mener dans ces zones. En 2017 seulement 26% des enfants et 41% des adultes ont eu accès au TAR contre 59% des enfants et 66% des adultes en Afrique de l'Est et Australe. [13]

- **Au Mali**

Depuis deux décennies, le nombre de personne vivant avec le VIH/SIDA n'a cessé d'augmenter au Mali. Selon l'ONUSIDA/OMS le Premier cas de SIDA fut déclaré en 1985 à l'hôpital **Gabriel Touré**.

En **2001** la prévalence du VIH /SIDA était de 1,7% dans la population générale selon l'**EDSM-III**. [14]

Dans les rapports de l'**EDSM-V** de l'année **2012-2013**, la prévalence du VIH était légèrement plus élevée au Mali chez les femmes (1,3%) que chez les hommes (0,8%). [29]

En **2016**, le Mali a enregistré 5900 (3800 à 8600) nouvelles infections à VIH et 6100 (4800 à 7500) décès liés au sida. Il y avait au total 110 000 (89 000 à 130 000) personnes vivant avec le VIH, dont 35% (25% à 44%) avait accès au traitement antirétroviral. Parmi les femmes enceintes vivant avec le VIH, 35% (28% à 42%) avait accès au traitement ou à la prophylaxie pour prévenir la transmission du VIH à leurs enfants. En estimation 1600 (1100 à 2300) enfants ont été nouvellement infectés par le VIH en raison de la [15]

Selon l'**EDSM-VI** réalisé en **2018**, globalement 18% des femmes et 14% des hommes ont effectué un test de dépistage du VIH à un moment quelconque et ont reçu le résultat. Cependant, concernant la transmission sexuelle environ 57% des femmes et 70% des hommes de 15-49 ans savent qu'utiliser les condoms et limiter les rapports sexuels à un seul partenaire sexuel peuvent réduire le risque de contracter le VIH. Concernant la **TME** 49% des femmes et 38% des hommes savent que le VIH peut être transmis pendant la grossesse, pendant l'accouchement et par l'allaitement. [30]

B. Les antirétroviraux (ARV)

1. Histoire d'évolution de la prise en charge (PEC) ARV au Mali :

Au Mali la PEC ARV a débuté en 1998 au CESAC avec le système du parrainage des patients du sud (Afrique) par ceux du nord (Occident).

L'initiative malienne d'accès aux antirétroviraux (IMAARV) a débuté en Novembre 2001 avec 3 sites prescripteurs situés à Bamako (l'hôpital du point G, l'hôpital Gabriel Touré et le CESAC) et un laboratoire de référence, l'Institut National de Recherche en Santé Publique (INRSP).

En 2004, déclaration de politique nationale, faisant du sida une priorité nationale. Ensuite élaboration du plan sectoriel du VIH et du Sida du Ministère de la santé, de la solidarité et des personnes âgées permettant la décentralisation des soins aux régions et aux cercles. Puis mise en place d'une lettre circulaire N°1118/MS/S-G instaurant la gratuité des soins.

En Mars 2005, décret N°5 147 P-RM instaurant la gratuité des soins ARV, des médicaments IO (infections opportuniste) et du suivi biologique permettant l'accès de la prise en charge aux plus démunis.

Janvier 2006, élaboration de la politique et des protocoles de prise en charge antirétrovirale des personnes vivant avec le VIH (PVVIH), fixant les normes du traitement.

Révision du document de la politique et des protocoles de prise en charge ARV des PVVIH en Avril 2008, Juin 2010 puis Septembre 2013.

Novembre 2013, élaboration du Manuel de gestion et de dispensation des produits de santé VIH, puis en Juillet 2016 élaboration des Normes et protocoles de prise en antirétrovirale du VIH et Sida. [6]

2. Définitions :

- Les antirétroviraux ARV se définie non pas comme des molécules virucides mais des molécules virostatique qui agissent sur le virus qui se réplique, et non sur le provirus des cellules en latence (CD4 mémoires) qui représentent les réservoirs de l'infection. En fonctions des molécules, ils ont aussi une diffusion plus ou moins limitée pour atteindre certains sites « sanctuaires » de l'organisme (cerveau, ganglions, tube digestif, compartiment génital), ou l'on peut observer une réplication résiduelle. Ainsi, toute interruption de TAR entraine une reprise de la réplication du VIH. [4]
- La charge virale ou encore titre viral est le nombre de copies d'un virus (VIH ; VHB...) présent dans un volume de fluide biologique (sang ; sperme ; salive...) donné. Elle est le plus souvent exprimée en copies par millilitre, ou sur une échelle logarithmique. Dans le cadre du VIH, la mesure de la charge virale est indispensable pour le suivi des patients qui sont déjà sous traitement antirétroviral. [16]

3. Objectif et principes du traitement ARV :

▪ Objectif :

L'objectif du traitement ARV est de rendre la charge virale indécélable (inférieur à 50 copies par ml de sang) et au mieux de Restaurer l'immunité, permettant d'augmenter la durée et la qualité de vie des patients.

▪ Principes :

C'est un traitement a vie, qui nécessite une excellente observance de la part des Patients et un suivi intensif de la part des personnels soignants.

Le traitement antirétroviral est une trithérapie associant généralement deux (2) inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI) à un inhibiteur non

nucléotidique de la transcriptase inverse (INNTI) ou à un inhibiteur de protéase (IP). Les combinaisons thérapeutiques fixes doivent être privilégiées pour favoriser l'observance et diminuer le coût de la prise en charge pour les pays. Les molécules utilisées doivent figurer sur la liste des médicaments essentiels du Mali et seront nécessairement pré-qualifiées par l'OMS.

4. Protocole du traitement ARV:

▪ Indication du traitement :

L'indication du traitement sera fonction de l'état clinique, immunologique et/ou virologique du patient. Si la numération des lymphocytes TCD4 est disponible, on se basera sur la clinique et/ou le comptage des lymphocytes TCD4.

- Stade I ou II (OMS) : le traitement sera initié avec un taux de lymphocytes TCD4 inférieur ou égal à 350/mm³
- Stade III ou IV (OMS) : le traitement sera initié quel que soit le taux de lymphocytes TCD4.

Si la numération des lymphocytes TCD4 n'est pas disponible, on se basera sur la clinique et le taux des lymphocytes totaux.

- Stade I et II (OMS) : le traitement sera initié avec un taux des lymphocytes totaux inférieur à 2100/mm³.
- Stade IV et III (OMS) : quel que soit le taux des lymphocytes totaux le traitement sera initié. [10]

▪ Schémas thérapeutiques :

- **VIH 1 : 2 INTI + 1 INNTI (ou 1 IP) ;**
- **VIH-2 : 2 INTI + 1 IP.**

▪ **Schémas et molécules utilisées au CHU de Kati :**

	SCHEMAS PREFERENTIELS	SCHEMAS ALTERNATIFS
VIH-1	➤ TDF/3TC + EFV	➤ 3TC/AZT + NVP ➤ TDF/3TC + NVP
VIH-2	➤ TDF/3TC + LPV/r	➤ 3TC/AZT + LPV/r ➤ 3TC/AZT + ATV/r ➤ TDF/3TC + ATV/r

▪ **Conditions de stockage des ARV :**

- Les ARV doivent être gardés dans une armoire fermée à clé ;
- Les ARV doivent être arrangés par ordre alphabétique et selon la règle de First Expire First Out (FEFO) ;
- L'armoire doit être sèche, propre et gardée dans un local dont la température ne dépasse pas 30° ;
- L'armoire doit être munie d'un thermomètre et d'une fiche de relevé de température.

5. Les différentes classes ARV :

<p>LES-INHIBITEURS NUCLEOSIDIQUES-ET NUCLEOTIDIQUES-DE-LA TRANSCRIPTASE INVERSE (INTI)</p>	<p>(AZT) Zidovudine ; (3TC) Lamivudine ; (ABC) Abacavir ; (TDF)Tenofovir Disoproxil Fumarate ; (TAF)tenofovir Alafénamide Fumarate ; (DDI) Didanosine ; (D4T) Stavudine ; (FTC) Emtricitabine.</p>
<p>LES-INHIBITEURS-NON NUCLEOSIDIQUES-DE-LA TRANSCRIPTASE INVERSE (INNTI)</p>	<p>(NVP) Nevirapine ; (EFV) Efavirenz ; (ETR) Entravirine ; (RPV) Rilpivirine.</p>
<p>LES INHIBITEURS DE PROTEASE (IP)</p>	<p>(APV) Amprénavir ; (IDV) Indinavir ; (RTV) Ritonavir ; (SQV) Saquinavir ; (LPV) Lopinavir ; (FPV) Fosamprénavir ; (TPV) Tipranavir ; (ATV) Atazanavir ; (DRV) Darunavir.</p>
<p>LES INHIBITEURS DE FUSION</p>	<p>Enfuvirtide.</p>
<p>LES INHIBITEURS D'INTEGRASE</p>	<p>(EVG) Elvitégravir ; (RAL) Raltégravir ; (DTG)Dolutégravir.</p>
<p>ANTI-CCR5</p>	<p>Maraviroc.</p>

6. Mécanismes d'action et interactions médicamenteuses des ARV:

a) Inhibiteurs nucléotidiques et nucléosidiques de la transcriptase inverse :

Au cours de la transcription inverse de l'ARN viral, ces inhibiteurs compétitifs des déoxynucléosides triphosphates (dNTP) naturels vont être ajoutés au brin d'ADN par la rétro-transcriptase (RT). L'absence de groupement OH en 3' empêche l'ajout du d'NTP suivant, bloquant alors prématurément l'élongation de l'ADN viral. La RT ne peut corriger cette incorporation défective, en l'absence d'activité exonucléasique 3'-5', et ainsi, les INTI sont parfois appelés « terminateurs de chaîne ».

Avec les INTI, les interactions médicamenteuses sont rares. Cependant, ils exercent aussi une action inhibitrice sur l'ADN polymérase γ mitochondriale, capable d'induire, à des degrés divers, une toxicité sur plusieurs organes (myopathies, lipoatrophies, neuropathies périphériques, pancréatites...). Du fait de cette toxicité, les INTI de 1ère génération ne sont plus recommandés dans certains pays. [4]

b) Inhibiteurs non-nucléotidiques de la transcriptase inverse :

Les INNTI agissent de façon non-compétitive, en créant une liaison forte et spécifique avec un site allostérique situé à proximité (10 Å) de ce site catalytique, au sein d'une poche hydrophobe. Il en résulte une perte de la flexibilité de la RT du VIH-1 qui altère sa capacité de synthèse de l'ADN viral. Les VIH-2 ainsi que plus de 60% des VIH-1 (groupes O) sont naturellement résistants aux INNTI.

Du fait de leur métabolisation hépatique, les interactions médicamenteuses sont nombreuses avec les INNTI, avec des effets inducteurs ou inhibiteurs sur le système du cytochrome P450.

En début de TAR, les INNTI de 1ère génération induisent souvent des effets secondaires tels que des troubles neuropsychiatriques (avec EFV) ou une hypersensibilité à l'origine d'exanthèmes et d'hépatites aiguës exceptionnellement fulminantes (avec NVP). Ils présentent une toxicité hépatique. [4]

c) Les Inhibiteurs de la protéase :

Le VIH-2 possède une sensibilité réduite aux IP, excepté au DRV, LPV et SQV. Les IP interviennent dans la phase tardive du cycle, en inhibant le site actif de la protéase, qui est l'enzyme virale intervenant dans l'étape de maturation, indispensable pour produire des virus infectieux. Les IP couramment utilisés possèdent une très forte barrière génétique, ce qui signifie qu'en cas d'inhibition incomplète de la réplication, la sélection de mutations est progressive avant l'obtention d'une résistance phénotypiquement significative. [4]

Etant métabolisés par les enzymes hépatiques du CYP3A4, les IP provoquent des Interactions médicamenteuses fréquentes, à la fois liées à des effets inducteurs et à des effets inhibiteurs du CYP450. Ils sont également hépatotoxiques, on observe généralement des effets indésirables comme : des troubles digestifs et métaboliques, des lipohypertrophies, ainsi qu'une augmentation du risque cardiovasculaire. [18]

d) Les Inhibiteurs d'intégrase :

Ils constituent une classe majeure dans l'arsenal thérapeutique car ce sont des molécules puissantes avec un bon profil de tolérance (aucune toxicité métabolique et osseuse).

Les INI agissent au niveau de la phase précoce du cycle de réplication du VIH, en inhibant l'intégration de l'ADN virale dans le chromosome de la cellule hôte. Cette intégration comprend deux étapes importantes : (1) « **3' processing** », qui permet de cliver un des dinucléotides au niveau des extrémités 3'-LTR de l'ADN virale afin de générer l'extrémité réactive terminale CpA 3'-OH ; (2) « **transfert de brin** », qui permet le transfert de l'ADN viral par liaison du groupement terminal 3'-OH de l'ADN viral au groupement phosphate en 5' du chromosome de la cellule hôte. [4]

Parmi les trois molécules de la classe, RAL possède le moins d'interactions médicamenteuses car il n'est pas métabolisé par le CYP450. DTG possède une barrière génétique plus élevée et une plus grande puissance thérapeutique que les autres IP. L'OMS vient de recommander DTG en stratégie alternative dans le TAR de 1ère ligne dans les pays du Sud où il est actuellement testé.

e) **Les inhibiteurs des corécepteurs :**

Le VIH utilise un corécepteur pour infecter les cellules, ce corécepteur peut être de deux natures : soit CCR5 ou CXCR4 (récepteurs des chimiokines). On divise ces récepteurs des chimiokines en deux classes selon la position des cystéines (CC ou CX). Leur reconnaissance est faite chez le virus par une portion de la gp120 de la membrane virale. Le virus CXCR4 est caractérisé par un acide aminé chargé positivement à sa boucle terminale tandis que le virus CCR5 n'en a pas. Selon cette boucle le virus choisit soit le CCR5, soit le CXCR4 pour l'interaction avec la cellule et cela détermine son tropisme. Il est possible pour la même particule virale d'utiliser les deux récepteurs (tropisme mixte).

Dans le cas du Maraviroc, il se lie sélectivement au récepteur CCR5, et empêche donc l'entrée du virus de ce tropisme. Il n'a aucun effet sur le virus à tropisme CXCR4 ou à tropisme mixte. [20]

Le Maraviroc est aussi métabolisé par CYP3A4 ainsi ces propriétés pharmacologiques sont susceptible d'être modifiées par les inhibiteurs et les inducteurs du CYP3A, il est donc demandé d'ajuster la dose du Maraviroc lorsqu'il est administré en concomitances avec ces derniers, car ils peuvent soit augmenter sa concentration, soit diminuer sa concentration.

Il présente une toxicité hépatique et rénale et on observe généralement des effets indésirables comme (troubles gastro-intestinaux, éruptions cutanées, néoplasie bénigne et maligne, troubles hépatobiliaires...). [17]

f) Les inhibiteurs de fusion :

Plus spécifiquement l'Enfuvirtide, c'est un inhibiteur du réarrangement structural de la g-41 du VIH type-1. Il agit en se liant spécifiquement à cette protéine virale dans le milieu extracellulaire, bloquant ainsi la fusion entre la membrane virale et la membrane de la cellule cible ce qui empêche l'entrée de l'ARN virale dans la cellule hôte.

Médicament métabolisé par le CYP450, les résultats d'études in vitro et in vivo permettent de penser que des interactions médicamenteuses importantes sont peu probables entre l'Enfuvirtide et les médicaments concomitants métabolisés par les enzymes du CYP450. [20]

Les réactions indésirables les plus graves qui ont été observés avec L'Enfuvirtide étaient des réactions d'hypersensibilité et la pneumonie. Les réactions au point d'injection étaient les réactions indésirables le plus souvent associés à l'administration de L'Enfuvirtide. Il présente une toxicité pulmonaire à très forte dose. [17]

7. Monographie des ARV dispensés au CHU de Kati :

a. Ténofovir Disoproxil Fumarate :

DCI : ténofovir, Abréviation : TDF, Spécialités : VIREAD®, VIDEX®,
Famille : INTI

Présentations : Comprimé pelliculé ou granulé à 300 mg.

Indications : TDF est indiqué pour le traitement du VIH et l'hépatite B chez l'adulte et chez l'adolescent de 12 à 18 ans et ayant un poids supérieur ou égal à 35 kg en association avec d'autres médicaments ARV.

Administration : Au cours ou en dehors du repas.

Posologie : adulte et adolescent 300mg/jr en une prise.

Pharmacocinétique : l'absorption de la AZT est rapide ; le temps de demi-vie est de ($t_{1/2}$ 12 à 18h), biodisponibilité est (B : 25%), sa fixation aux protéines plasmatiques est de (Fp : 10%), son métabolisme est hépatique et son élimination rénale est très significative.

Effets secondaires : TDF est bien toléré cependant on observe des cas rares d'effets indésirable chez environ 1/3 des patients. Très fréquent : hypophosphatémie, nausée, vomissement ; Fréquent : élévation de la clairance rénale, flatulence, céphalée, vertige ; Rare : toxicité rénale sévère, tubulopathie proximale (y compris syndrome de Fanconi) ; Très rare : nécrose tubulaire aiguë, néphrite.

Précaution d'emploi : TDF ne doit pas être utilisé en monothérapie, adaptation posologique chez les insuffisants rénaux.

Contre-indications : hypersensibilité ; insuffisance rénale sévère.

Interaction médicamenteuse : le TDF ne doit pas être co-administré avec d'autres médicaments contenant du TDF ou du TAF ; la didanosine (toxicité majorée car biodisponibilité accrue de 40 à 60% et échec thérapeutique) ; l'adéfovir, les aminosides, la ganciclovir (risque élevé de néphrotoxicité). [10], [18]

b. Lamuvidine :

DCI : lamuvidine, Abréviation : 3TC, Spécialités : EPIVIR ®, AVOLAM ®,
Famille : INTI

Présentations : comprimés pelliculés 150mg (boite de 60), 100mg comprimé (boite de 28), 300mg (boite de 30), solution buvable à 10mg/ml flacon de 240ml, 50mg/5ml flacon de 10ml

Indications : 3TC est indiqué en association avec d'autres médicaments ARV pour le traitement de l'infection par le VIH et de l'hépatite chronique B chez l'adulte et chez l'enfant.

Administration : Au cours et en dehors du repas.

Posologie : Adulte et adolescents : 300mg/jr ou 150mg 2x/jr espacées de 12h ; enfant : 4mg/kg 2x/jr espacées de 12h.

Pharmacocinétique : La biodisponibilité B de la lamivudine par voie orale est de (B : 80-85%) chez l'adulte et de (B : 65%) chez l'enfant ainsi il bien absorbé, sa fixation aux protéines plasmatiques est très faible (Fp : 5%), sa demi-vie intracellulaire est de (t_{1/2} : 5 à 7h), Son élimination se fait sous forme inchangée par voie rénale.

Effets secondaires : Généralement bien tolérée, on observe plus rarement : l'acidose lactique, hépatomégalie avec Stéatose, Cytopathie mitochondriale chez le nouveau-né dont la mère a reçu l'association (AZT+ 3TC), pancréatite chez les enfants, exacerbation de l'hépatite B ; et plus fréquents: céphalée, malaise, fatigue, douleur abdominale, nausée, toux, douleur osteo-musculaire, insomnie.

Précaution d'emploi : Insuffisance hépatique, insuffisance rénale, antécédent de neuropathie, pancréatite chez les enfants.

Contre-indications : Hypersensibilité et insuffisance rénale.

Interaction médicamenteuse : lamivudine ne doit pas être co-administré avec l'emtricitabine, L'association 3TC+TDF+Abacavir est déconseillé car risque d'échec virologique.

Le cotrimoxazole (triméthoprime 160mg + Sulfamethoxazole 800mg) entraîne une augmentation de 40% des effets thérapeutiques de la Lamivudine en raison de triméthoprime ; il n'a pas d'interaction avec la Sulfamethoxazole. Il n'est cependant pas nécessaire d'adapter la posologie de la Lamivudine, sauf en cas d'insuffisance rénale sévère. [10], [18]

c. Zidovudine :

DCI : zidovudine, Abréviation : AZT ou ZDV. Spécialités : RETROVIR®, ZIDOVIR®.

Famille : INTI.

Présentations : Gélules de 100mg (boîte/100) et de 250mg (boîte/40), comprimés de 300mg (boîte/60), solution buvable de 50 mg/5ml (flacon de 240ml), flacon pour perfusion à 200mg /20ml (étui contenant cinq flacons de 20ml chacun).

Indications : Traitement du VIH chez l'adulte et chez l'enfant.

Administration : L'administration peut se faire au cours ou en dehors des repas.

Posologie : Chez l'enfant : (dès 12h après la naissance). De 3 à 5,9kg : 6ml 2x/jr ; de 6 à 9,9kg : 9ml 2x/jr ; de 10 à 13,9kg 12ml 2x/jr.

Chez l'adulte et adolescent : 600mg/jr en deux prises quotidiennes espacées de 12h et en association avec d'autres antirétroviraux.

Chez la femme enceinte : (après 14 semaines d'aménorrhée) 600mg/jr en deux prises quotidiennes espacées de 12h. En début de travail 300 mg, puis 300mg toutes les 3h sans dépasser trois comprimés. Intrapartum : (2mg /kg) IV en bolus pendant 1h puis 1mg /kg/h en perfusion lente jusqu'au clampage du cordon ombilical.

Pharmacocinétique : bonne absorption (A : 60 à 70%) ; faible fixation aux protéines plasmatiques (Fp : 34 à 38%) ; Sa demi-vie intracellulaire (T1/2) est de 1h. Son métabolisme est principalement hépatique ; L'élimination est essentiellement rénale (E : 90% de la dose ingérée) ; sa biodisponibilité B varie de 60à70%.

Effets secondaires : Hématologique (Anémie, neutropénie, leucopénie) ; myalgies ; céphalées ; étourdissement ; asthénie ; nausées, vomissement et douleur abdominale ; hypertrichose ciliaire ; acidose lactique avec stéatose ; hépatomégalie ; Cytopathie mitochondriale chez le nouveau-né dont la mère a reçu l'association AZT+3TC.

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

Contre-indications : Hypersensibilité ; Trouble hématologique sévère (tx d'hb < 7,5g/dl ou tx de neutrophiles < 0,75x10⁹/L), allaitement.

Interaction médicamenteuse : la rifampicine diminue sa concentration plasmatique de 48%, l'autovaquone ralentit son métabolisme, l'acide valproïque et le fluconazole diminuent sa clairance. L'association (AZT + stavudine) est déconseillée car antagonisme par compétition au même site d'action. [10], [18]

d. Efavirenz :

DCI : efavirenz, Abréviation : EFV, Spécialités : SUSTIVA®, EFAVIR®, Famille : INNTI

Présentations : Gélules de 50mg, 100mg (boîtes de 30), 200mg (boîte de 90), Comprimés enrobés à 600mg (boîte de 30), solution buvable à 30mg/ml, flacon de 180ml (biodisponibilité moindre que celle des gélules).

Indications : L'EFV est indiqué en association avec d'autres médicaments ARV dans le traitement de l'infection par le VIH-1 chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant de 3ans et plus.

Administration : Il est recommandé d'administrer l'EFV à jeun ou de préférence le soir au coucher.

Posologie : Adulte et adolescent : 600mg/jr (de préférence le soir au coucher) ; enfant de 3ans et plus : elle est fonction du poids corporel, en règle générale 15mg/kg/jr en une seule prise au coucher.

Pharmacocinétique : l'EFV a une forte liaison aux protéines plasmatiques (Fp ; 99,5%), surtout à l'albumine. Sa biodisponibilité est de (B : 50%). Il est inducteur du cytochrome P450, ce qui signifie qu'il induit son propre métabolisme. Sa demi-vie est de ($t_{1/2}$: 5oh). Son élimination rénale est très lente.

Effets secondaires : les effets secondaires peuvent survenir dès la première de prise, et disparaissant souvent en deux ou quatre semaines, On observe généralement : Sensation de vertige, insomnie, somnolence, trouble de la concentration, perturbation des rêves (22,8%), réaction psychotique (1-2%), surtout si antécédent psychiatrique ou de toxicomanie, dépression aigue sévère. éruptions cutanées (fréquent chez les enfants), cytolysse hépatique. **Précaution**

d'emploi : l'EFV ne doit pas être utilisé en monothérapie dans le traitement de l'infection à VIH, ni ajouté seul a un traitement ayant échoué. Prudence avec l'association EFZ et médicaments ayant des effets de substrat ou d'inducteur.

Contre-indications : hypersensibilité, insuffisance hépatique sévère, allaitement.

Interaction médicamenteuse : L'EFV a un effet inducteur sur le CYP3A4, d'autres composés qui sont des substrats pour le CYP3A4 sont susceptibles de voir leurs concentrations plasmatiques diminuer lorsqu'ils sont administrés en association avec l'EFZ (la rifampicine inducteur enzymatique fait baisser l'ASC de l'Efavirenz de 26%). Midazolam, astemizole, ergotamine (risque fatal par inhibition de leur métabolisme). Millepertuis (Hp) peut diminuer la concentration plasmatique de l'EFV. [10], [18]

e. Nevirapine:

DCI : nevirapine, Abréviation : NVP, Spécialités : VIRAMUNE®, NEVIR®, Famille : INNTI.

Présentations : Comprimé de 200mg (boite de 60), suspension buvable 50mg/5ml flacon de 240ml.

Indications : NVP est indiqué en association avec d'autres médicaments ARV, pour le traitement de l'infection par le VIH-1 chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant de tout âge.

Administration : il peut être administré par la voie orale ou cours ou en dehors du repas

Posologie : Adulte et adolescent : 200mg/jr pendant les 14 premiers jours, puis 200mg 2x/jr en association à au moins 2 agents ARV. Enfant : 4mg/kg/jr pendant 2 semaines puis 4mg/kg 2x/jr en association a d'autres ARV.

Pharmacocinétique : La NVP a une bonne pénétration dans le système nerveux central.

L'absorption digestive est bonne (A : 80%), B : 91 à 93%, T_{1/2} : 25 à 30h, Fp : 60%, élimination rénale E: 81%, par les fèces E : 19%.

Effets secondaires : Eruptions cutanées de type maculo-papuleuses, plus rarement éruption sévère imposant l'arrêt du traitement , phlyctènes, lésion buccales, conjonctive, douleur musculaire ou articulaire, malaise généralisée, hépato-toxicité sévère, fièvre, asthénie, nausées, vomissements, céphalée.

Précautions d'emploi : Toujours en association à d'autres agents ARV. Les doses recommandés les 14 premiers jours doivent être strictement respecté afin de démunie le risque d'éruptions cutanées.

Contre-indications : hypersensibilité, insuffisance hépatique sévère.

Interaction médicamenteuse : rifampicine, Abacavir (hépatotoxicité additive) : association déconseillée. Saquinavir, contraceptifs oraux, Ketoconazole : association contre indiquée. [10], [18]

f. Lopinavir/ritonavir :

DCI : lopinavir/ritonavir : Combinaison fixe. Abréviation : LPV/r, Spécialités : KELETRA®, ALUVIA®. Famille : IP

Présentations : Comprimés pelliculés ou capsule de 100mg/25mg (boite de 60), 200mg/50mg (boite de 120), suspension buvable (80mg/20mg)/ml.

Indications : LPV/r est indiqué en association avec d'autres médicaments ARV, pour le traitement de l'infection par le VIH-1 chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant de 2ans et plus.

Administration : par voie orale au cours ou en dehors du repas.

Posologie : Adulte et adolescent : 400mg/100mg 2x/jr ; Enfant : elle est en fonction de la surface corporelle (SC), de 15 à 25kg (1cp de 100mg/25mg 2x/jr) ; de 25 à 35kg (1cp de 100mg/25mg 3x/jr), supérieur à 35kg (2cp de 100mg/25mg 2x/jr). Suspension de 80/20mg : 0,2ml/kg 2x/jr pour les enfants de 0 à 6moi

Pharmacocinétique : LPV/r a Bonne absorption digestive, sa biodisponibilité est de B : 60%, son métabolisme se fait par inhibition du CYP3A4, son temps de demi-vie est de $T_{1/2}$: 12h, sa fixation aux protéines est de Fp : 98 à 99%, son élimination est rénale (et fèces).

Effets secondaires : Diarrhée, nausée, vomissement, hypertriglycémie, hypercholestérolémie, pancréatite, augmentation de l'intervalle PR, infection respiratoire haute.

Précaution d'emploi : hépatite chronique B et C, insuffisance rénale, hémophile, antécédent de pancréatite.

Contre-indications : hypersensibilité, insuffisance hépatique sévère, allaitement.

Interaction médicamenteuse : La rifampicine peut diminuer la concentration plasmatique de Lopinavir, il y a également interaction médicamenteuse entre LPV/r et le ketoconazole, les antihistaminique, les hypocholestérolémiant (statines), les dérivés de l'ergot de seigle. [10], [18]

g. Azatanavir :

DCI : azatanavir, Abréviation : ATV, Spécialités : ATAZOR®, REYATAZ®.

Famille : IP

Présentations : capsules de 300mg (boite de 30), 200mg (boite de 60) et 150mg (boite de 60).

Indications : ATV est indiqué en association avec d'autres médicaments ARV, pour le traitement de l'infection par le VIH-1 chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant de plus de 6 ans.

Administration : bonne absorption avec la nourriture.

Posologie : adulte et adolescent : 300mg/jr (avec 100mg de ritonavir), Enfant : 15 à 35kg (200g/jr), supérieur à 35kg (300mg/jr) toujours avec 100mg de ritonavir

Pharmacocinétique : ATV a Bonne absorption avec la nourriture, son métabolisme se fait par voie hépatique, son temps de demi-vie est de ($T_{1/2}$: 12h), sa fixation aux protéines est de (F_p : 86 %), il est essentiellement éliminé par les fèces.

Effets secondaires : Anorexie, perte ou prise de poids, céphalées, vertiges, vomissements, diarrhée, dyspepsie, dépression, anxiété, rash cutanée.

Précautions d'emploi : hépatite chronique B et C, syndrome de QT long, antécédent de cardiopathie.

Contre-indications : hypersensibilité, insuffisance hépatique sévère. Allaitement, enfants de moins de 6 ans.

Interaction médicamenteuse : Association déconseillés : quinine, ergotamine, névirapine, rifampicine, medizolam, elbasvir, quiétamine, les inhibiteurs de la pompe à proton réduisent de 75% de la résorption de l'ATV, le sildénafil et le millepertuis peuvent diminuer sa concentration plasmatique. [10], [18]

METHODOLOGIE

IV. METHODOLOGIE

1. Cadre d'étude

Notre étude s'est déroulée au niveau de la 2^{ème} région administrative du Mali, dans la préfecture de Kati.

a. La commune urbaine de Kati

Elle est limitée :

- au Nord par la commune rurale de Kambila et de Diago,
- à l'Est par la commune rurale de Safo,
- au Sud par le district de Bamako (la commune III),
- à l'Ouest par la commune rurale de Doubabougou.

Elle est composée de douze (12) quartiers (Farada, Malibougou, Hérémakono, Camtiguila, Mission, N'tominikoro, Noumorila, Kati coura, Kati coro, Coco, Sananfara et Samakebougou), quatre villages (N'toubana, Banambani, Sirakoro niaré et N'toniba) et deux hameaux (Sébénikoro et Konobougou).

b. Lieu d'étude

Le CHU BOCAR SIDY SALL de Kati : Le Centre Hospitalier universitaire de Kati est une structure de soins de troisième (3^{ème}) niveau de référence selon la pyramide sanitaire du pays.

En effet, il comprend les services suivants :

- Le service administratif ;
- Le service de Médecine générale ;
- Le service de Traumatologie orthopédique ;
- Le service de Chirurgie générale ;
- Le service de Gynécologie obstétrique ;
- Le service d'Odontostomatologie ;
- Le service d'Ophtalmologie ;
- Le service Imagerie médicale ;
- Le service d'Anesthésie et réanimation ;

- Le service des Urgences ;
- Le laboratoire d'analyse biomédicale;
- La pharmacie hospitalière ;
- Unité Acupuncture et Kinésithérapie ;
- La morgue.

Notre étude a été effectuée au service de la **pharmacie hospitalière** du **CHU de Kati** qui comprend :

- Bureau du pharmacien Gestionnaire ;
- Bureau du pharmacien Dispensateur ;
- Bureau du Major :
- Une salle de Vente des produits ;
- Une salle Garde ;
- Trois Magasins pour le stockage des produits ;
- Une salle de préparation galénique.

Les personnels de la pharmacie hospitalière du CHU de Kati sont :

- Un pharmacien gestionnaire ;
- Un pharmacien dispensateur ;
- Un Major ;
- Deux techniciens de labo-pharmacie ;
- Les étudiants (internes) en pharmacie
- Une secrétaire.

2. Type d'étude

Il s'agissait d'une étude transversale descriptive portant sur la dispensation des médicaments antirétroviraux au **CHU BOCAR SIDY SALL de KATI**.

3. Période d'étude

L'étude s'est déroulée d'Avril 2019 en Mars 2020.

4. Population d'étude

Les patients séropositifs étant sous traitement antirétroviral de Janvier 2020 en Février 2020

5. Echantillonnage

L'étude a porté sur 100 patients adultes séropositifs sous traitement antirétroviral qui ont été suivis de janvier 2020 en février 2020 reçus au CHU de Kati.

a. Critères d'inclusion

- Les patients séropositifs initiés au traitement antirétroviral suivis au **CHU BOCAR SIDY SALL de KATI** de Janvier 2020 en Février 2020 acceptant de participer à notre étude.

b. Critères de non inclusion

- Tout patient initié au traitement **ARV** avant ou après la période d'étude définie ;
- Tout patient séropositif ne bénéficiant pas du traitement **ARV** ;
- Tout patient séropositif bénéficiant du traitement **ARV** suivis en dehors du **CHU BOCAR SIDY SALL de KATI**.
- Tout patient n'acceptant pas de participer à l'étude.

6. Déroulement de l'étude

L'étude s'est déroulée à la pharmacie hospitalière du CHU de Kati dans le bureau du pharmacien dispensateur des médicaments antirétroviraux. Elle consistait à collecté des données à partir d'information obtenues auprès des patients séropositifs suivis au CHU de Kati pendant notre période d'étude.

7. Collecte des données

Les données ont été recueillies au cours des activités de dispensation à l'aide des questions rédigées sur une fiche d'enquête, puis une exploitation des dossiers de ces patients a été faite à partir d'informations enregistrées dans le logiciel Excel, ensuite ces données ont été rapportées sur notre fiche d'enquête qui contenait les paramètres suivants :

- ✓ L'identification du patient : âge ; sexe ; poids ; niveau d'instruction ; profession ; statut matrimoniale et résidence.

- ✓ Le type de VIH : VIH1 ; VIH2 ; VIH1+ VIH2.
- ✓ Les schémas thérapeutiques :
 - Schéma 1 : TDF/3TC+EFV ;
 - Schéma 2 : TDF/3TC+NVP ;
 - Schéma 3 : TDF/3TC+LPV/r ;
 - Schéma 4 : TDF/3TC+ATV/r ;
 - Schéma 5 : AZT/3TC+LPV/r ;
 - Schéma 6 : AZT/3TC+ATV/r ;
 - Schéma 7 : AZT/3TC+NVP.
- ✓ Le changement thérapeutique : OUI ou NON
- ✓ L'observance du patient : le respect des rendez-vous; des heures de prise ; ainsi que la posologie indiqué.
- ✓ Effets indésirables : Troubles digestifs, Céphalées, Vertiges, Eruptions cutanées.

8. Variables mesurées

L'étude a porté sur les variables suivantes :

- Le profil socio démographique ;
- Profils thérapeutiques et cliniques ;
- L'observance thérapeutique.
- Les effets indésirables

9. Considérations éthiques :

Les patients ont volontairement accepté sans contrainte de participer à notre étude après une brève explication du but et du processus de l'enquête. L'entrevue s'est déroulée dans le bureau du pharmacien dispensateur, chaque patient a été interrogé en privé dans la confidentialité et dans le respect. L'anonymat a été mis en vigueur, les fiches d'enquêtes contenaient uniquement les numéros d'identifications à la place des noms et prénoms des patients. Les résultats obtenus seront utilisés pour des présentations et des publications

scientifiques. En aucun cas l'identité et les caractéristiques d'identification des patients ne seront employées pour leur porter préjudices.

10. Saisie et l'analyse des données

La saisie et l'analyse des données ont été effectuées à l'aide d'un ordinateur HP muni du logiciel SPSS IBM version 20. Le traitement de texte a été réalisé sur Microsoft office Word 2013.

RESULTATS

V. RESULTATS

1. Profil sociodémographique des patients enquêtés

Tableau I : REPARTITION DES PATIENTS EN FONCTION DES TRANCHES D'AGE

TRANCHES D'AGE	EFFECTIFS	POURCENTAGES
20 à 35 ans	33	33%
36 à 45 ans	19	19%
46 à 73 ans	48	48%
TOTAL	100	100%

Les patients dont l'âge était compris entre 46 à 73 ans étaient les plus représentés avec 48% suivis des patients de 20 à 35 ans soient 33%.

Tableau II : REPARTITION DES PATIENTS EN FONCTION DU SEXE

SEXES	EFFECTIFS	POURCENTAGES
MASCULINS	29	29%
FEMININS	71	71%
TOTAL	100	100%

Les femmes ont été majoritairement représentées, soit 71% de notre population d'étude et le sexe ratio était de **0,41**.

Tableau III : REPARTITION DES PATIENTS EN FONCTION DU POIDS

POIDS	EFFECTIFS	POURCENTAGES
42 à 60 kg	46	46%
61 à 75 kg	35	35%
76 à 107 kg	19	19%
TOTAL	100	100%

La plus part de nos patients pesaient entre 42 et 60 kg, soit 46% de population d'étude.

Tableau IV : REPARTITION DES PATIENTS EN FONCTION DU LIEU DE RESIDENCE

RESIDANCES	EFFECTIFS	POURCENTAGES
BAMAKO	24	24%
HORS BAMAKO	76	76%
TOTAL	100	100%

La grande majorité des patients enquêtés résidait hors de Bamako avec un taux de 76%.

Tableau V : REPARTITION DES PATIENTS EN FONCTION DU STATUT MATRIMONIAL

STATUTS MATRIMONIALS	EFFECTIFS	POURCENTAGES
MARIES	76	76%
CELIBATAIRES	8	8%
DIVORCE	1	1%
VEUFS(VES)	15	15%
TOTAL	100	100%

Les patients mariés étaient les plus représentés dans notre étude soient 76%, et les patients divorcés représentaient seulement 1%.

Tableau VI : REPARTITION DES PATIENTS EN FONCTION DU NIVEAU D'INSTRUCTION

NIVEAUX D'INSTRUCTION	EFFECTIFS	POURCENTAGES
NON INSTRUITS	38	38%
PRIMAIRE	30	30%
SECONDAIRE	18	18%
SUPERIEUR	14	14%
TOTAL	100	100%

La majeure partie de nos patients était instruit (62%), cependant seulement 14% avaient un niveau d'éducation supérieur.

Tableau VII : REPARTITION DES PATIENTS EN FONCTION DE LEUR PROFESSION

PROFESSIONS	EFFECTIFS	POURCENTAGES
FONCTIONNAIRES	17	17%
MENANGERES	32	32%
CULTIVATEURS	3	3%
OUVRIERS	21	21%
COMMERCANTS	24	24%
RETRAITES	3	3%
TOTAL	100	100%

Les ménagères ont été les plus représentées dans notre population avec 32%, suivies des commerçants avec 24%.

2. Profils thérapeutiques et cliniques :

Tableau VIII : REPARTITION DES PATIENTS EN FONCTION DU TYPE DE VIH

TYPES DE VIH	EFFECTIFS	POURCENTAGES
VIH-1	77	77%
VIH-2	8	8%
VIH-1 + VIH-2	15	15%
TOTAL	100	100%

Le VIH de types-1 a été majoritairement représenté dans la cohorte soit un taux de 77%.

Tableau IX : REPARTITION DES PATIENTS AYANT SUIVIS L'EDUCATION THERAPEUTIQUE

EDUCATION THERAPEUTIQUE	EFFECTIFS	POURCENTAGES
OUI	87	87%
NON	13	13%
TOTAL	100	100%

La plus part de nos patients avaient suivis une éducation thérapeutique avec un pourcentage de 87%.

Tableau X : REPARTITION DES PATIENTS SELON LES SCHEMAS THERAPEUTIQUES DISPENSES

TYPES DE SCHEMA	EFFECTIFS	POURCENTAGES
TDF/3TC+EFV	60	60%
TDF/3TC+NVP	2	2%
TDF/3TC+LPV/r	17	17%
TDF/3TC+ATV/r	5	5%
AZT/3TC+LPV/r	11	11%
AZT/3TC+ATV/r	4	4%
AZT/3TC+NVP	1	1%
TOTAL	100	100%

➤ **2 INTI + 1 INNTI = 63%**

➤ **2 INTI + 1P = 37%**

La combinaison thérapeutique **TDF/3TC+EFV** était la plus prescrites soit 60% des ordonnances, cependant l'association **AZT/3TC+NVP** était la moins prescrites avec 1% suivie de **AZT/3TC+ATVr** avec 4%.

Tableau XI : REPARTITION DES PATIENTS EN FONCTION DES CHANGEMENTS THERAPEUTIQUES

CHANGEMENTS THERAPEUTIQUES	EFFECTIFS	POURCENTAGES
OUI	70	70%
NON	30	30%
TOTAL	100	100%

Plus de la moitié de nos enquêtés (70%) avaient effectué un changement thérapeutique.

3. L'observance thérapeutique

Tableau XII : REPARTITION DES PATIENTS EN FONCTION DU RESPECT DES RENDEZ-VOUS

RESPECT DES RENDEZ-VOUS	EFFECTIFS	POURCENTAGES
OUI	84	84%
NON	16	16%
TOTAL	100	100%

La majorité des patients enquêtés respectaient les rendez-vous, soit un taux de 84%.

Tableau XIII : REPARTITION DES PATIENTS EN FONCTION DES CAUSES DU NON RESPECT DES RENDEZ-VOUS

CAUSES DU NON-RESPECT	EFFECTIFS	POURCENTAGES
OUBLIE	2	12,5%
DISTANCE	3	18,75%
TEMPS	1	6,25%
HONTE	4	25%
VOYAGE	6	37,5%
TOTAL	16	100%

Dans notre étude, 37,5% des 16 patients ne respectaient pas le rendez-vous à cause du voyage.

Tableau XIV : REPARTITION DES PATIENTS EN FONCTION DU RESPECT DE LA POSOLOGIE

RESPECT DE LA POSOLOGIE	EFFECTIFS	POURCENTAGES
OUI	95	95
NON	5	5
TOTAL	100	100%

Seulement 5% des patients enquêtés ne respectaient pas la posologie indiquée.

Tableau XV : REPARTITION DES PATIENTS EN FONCTION DES MANIFESTATIONS D'EFFETS INDESIRABLES

MANIFESTATIONS D'EFFETS INDESIRABLES	EFFECTIFS	POURCENTAGES
OUI	26	26%
NON	74	74%
TOTAL	100	100%

La plus part des patients interrogés ont affirmés ne pas manifester d'effets indésirables suite à l'administration des ARV donnés, soit 74% de notre échantillon.

Tableau XVI : REPARTITION DES PATIENTS AYANT MANIFESTES LES EFFETS INDESIRABLES PAR SYMPTOMATOLOGIE.

EFFETS INDESIRABLES	EFFECTIFS	POURCENTAGES
TROUBLES DIGESTIFS	9	34,6%
VERTIGES	12	46,2%
CEPHALEES	4	15,4%
ERUPTIONS CUTANEES	1	3,8%
TOTAL	26	100%

Parmi les 26 patients qui manifestaient les effets indésirables, 12 patients soit 46,2% se plaignaient de vertiges.

COMMENTAIRES ET DISCUSSION

VI. COMMENTAIRES ET DISCUSSION :

Notre étude nous a permis d'évaluer les profils sociodémographiques, thérapeutiques, cliniques, ainsi que niveau d'observance des patients qui sont sous traitement antirétroviral au CHU de Kati.

1. Profils sociodémographiques :

Les patients dont l'âge était compris entre **46** et **73 ans** étaient les plus nombreux soit **48%** de notre population d'étude. Ce résultat diffère de celui de **BERTHE E [3]**, où la tranche d'âge **30-39 ans** était la plus représentée avec un taux de **39%**. Cela pourrait s'expliquer par le fait que le CHU de Kati est un site de dispensation qui n'est pas totalement reconnu par la population.

La grande majorité de nos patients soit **76%** de notre échantillon résidaient en dehors de Bamako. Ce résultat diffère de celui de **COULIBALY D [12]** (Etude menée au CHU du **Point G** en 2006), où plus de la moitié des patients soit **62.8%** résidaient à Bamako et de **BERTHE E [3]** (Etude menée au CHU du **Point G** en 2011), où **80%** des patients résidaient à Bamako. Cela s'explique par le fait que nous avons mené notre étude en dehors de Bamako, dans la ville de Kati, qui de par sa situation géographique et stratégique (3ème région militaire du Mali), demeure un carrefour de rencontre de toutes les couches socio-économique et culturelle du Mali. En effet la plupart de nos patients résidaient à Kati et étaient suivie au CHU de Kati depuis plusieurs années.

Dans notre étude les femmes ont été majoritairement représentées avec **71%**. Ce résultat est proche de celui de **HAÏDARA G [11]**, où le sexe féminin était le plus représenté avec un taux de **67,1%**. La grande surface de contact génital et les infections génitales récurrentes rendent les femmes vulnérables à cette infection. On peut aussi estimer que les femmes sont plus dépistées que les hommes en raison des maternités qui les amènent à faire la PTME (Préventions

de la Transmission Mère à l'Enfant). Dans plusieurs études menées au Mali, on retrouve cette prédominance du sexe féminin **SIDIBE A [9]**.

La plupart de nos patients pesaient entre **42** et **60 kg**, soit **46%** de notre population d'étude. La mesure des poids des patients initiés au traitement antirétroviral est indispensable pour bonne suivie médicale, elle permet non seulement de connaître l'évolution de leur poids dès l'inclusion au traitement antirétroviral, mais également de calculer leur IMC.

Dans notre population d'étude, la majorité des patients étaient mariés soit **76%**. Ce résultat est supérieur à celui de **KONATE S [10]**, qui avait rapporté **68,3%** de patients mariés. Cette prédominance pourrait s'expliquer par certains facteurs socio-culturels (le mariage précoce, mariage forcé, la polygamie, le sororat, le lévirat etc...) et surtout par l'absence de dépistage au VIH/Sida avant les mariages.

Les patients qui n'étaient pas instruits représentaient **38%** de notre échantillon. Ce résultat est similaire à celui de **Fatoumata O [21]** qui avait rapporté **33,70%** de non-instruits. Parmi les **62%** de ceux qui étaient instruit dans notre étude, les patients de niveau supérieur semblaient moins touchés avec **14%**, cela pourrait certainement être dû à leur niveau d'information sur la maladie.

La fréquence élevée des ménagères (**32%**) dans notre étude a été déjà décrite par **COULIBALY D [12]** et **TRAORE S [5]** avec respectivement **32,5%** et **46,8%**. Cela pourrait être lié aux taux de dépistage élevé par année dans cette couche.

2. Profils thérapeutiques et cliniques :

Dans notre échantillon le VIH de type-1 a été le sérotype le plus représenté avec un taux de **77%**. Ce résultat est semblable à celui de **DOUMBIA M [22]** et de **KONATE S [10]**, où le VIH-1 était le plus représenté avec respectivement un taux de **93,8%** et de **94,4%**. Le VIH est très répandu au niveau mondial, le VIH de type-1 sous type-B représente au moins 90% des virus circulants. En effet, la

diversité génétique du VIH-1 résulte d'un taux élevé de réplication couplé à une faible fidélité de la TI et au phénomène de recombinaison génétique [23].

Les patients ayant suivis une éducation thérapeutique dans notre échantillon étaient de **87%**. Ce résultat a été retrouvé chez **BETHE E [3]**, où **86%** des patients avaient suivi l'éducation thérapeutique. Ces résultats sont satisfaisants.

Le schéma thérapeutique **2 INTI+1 INNTI** prédominait, soit **63%** des traitements. La combinaison fixe **TDF/3TC+EFV** (300mg/300mg/400mg) était la plus prescrite soit **60%** des ordonnances. La prédominance de cette association thérapeutique (2INTI + 1INNTI) a été retrouvée dans plusieurs études. **DOUMBIA M [22]** et **TRAORE S [5]** avaient constaté qu'environ **93,8%** et **93%** des patients utilisaient ce schéma. Cela pourrait être justifié par le fait qu'au Mali la combinaison thérapeutique **1 INTI + 2 INNTI** est recommandé en 1^{ère} ligne dans la politique nationale de prise en charge du VIH-1.

Plus de la moitié de nos enquêtés (**70%**) avaient effectué un changement thérapeutique. Ce résultat est identique à celui de **KONATE S [10]**, étude portant sur « **les Caractéristiques épidémiologiques et évolutives actuelles de la cohorte des patients VIH et SIDA sous HAART au service de médecine générale du CHU de Kati** » où le traitement avait été modifié chez **70%** des patients. Les raisons de ces changements thérapeutiques étaient liées entre autre : à la manifestation de multiples effets secondaires, aux échecs thérapeutiques, aux ruptures de stock des ARV au niveau de pharmacie hospitalière du CHU de Kati ainsi qu'à l'existence des co-infections VIH-1 + VIH-2 et VIH + VHB.

3. Observance thérapeutique :

Dans notre étude **16%** des patients n'ont pas respecté les rendez-vous. Ce résultat est comparable à celui de **d'ISSOUFI I [24]** (étude réalisée à l'hôpital de Gao), où **42%** des patients n'étaient pas observants et à celui de **Fatoumata O**

[21] (étude réalisé à l'USAC de la CV de Bamako), où l'inobservance était estimée à **25,85%**. Les Causes du non-respect retrouvé dans notre étude étaient : le voyage **37,5%**, la distance **18,75%**, l'oubli **12,5%**, le temps **6,25%** et la honte **25%**.

Seulement **5%** des patients enquêtés ne respectaient pas la posologie indiquée dans notre étude. Ce résultat est inférieur à celui de **Fatoumata O [21]**, où **23,60%** des patients ne respectait pas la posologie. Le non-respect de la posologie était généralement dû à l'oubli ou à la confusion.

Sur nos 100 patients enquêtés, **26** manifestaient les effets indésirables à la suite de l'administration des ARV. Les vertiges et les troubles digestifs représentaient environ **80%** de ces EI. Ce résultat est inférieur à celui de **DIARRA M [25]**, où **61,2%** des patients présentaient au moins un EI. Par ailleurs selon une étude menée en **Tunisie** en **2009** dans le service des maladies infectieuses de l'hôpital de Raba, on constatait que sur **417** patients inclus aux traitements ARV, **319** patients soit **76,5%** manifestaient au moins un EI [26].

CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

VII. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS :

❖ CONCLUSION

La politique pour la gratuité des soins ARV a suscité un grand espoir chez PVVIH. Au Mali plusieurs études ont été menées afin d'évaluer la qualité de la prise en charge des PVVIH.

Ainsi l'objectif principal dans notre étude était « **d'étudier la dispensation des Anti-Rétro-Viraux au CHU de Kati** ». En effet, nous avons mené une étude transversale descriptive, qui nous a permis d'interroger 100 patients séropositifs, ces derniers ont volontairement accepté de participer à l'étude. Tout notre échantillon était composé d'adultes.

Dans notre étude, les patients âgés de 46 à 73 ans étaient les plus nombreux, soit 48% de notre population d'étude. Les femmes ont majoritairement été représentées avec 71% et les ménagères prédominaient avec 32% de notre échantillon. Les non-instruits étaient représentés par un taux de 38%. La plupart de nos patients résidaient à Kati, soit 76% de notre population d'étude. Les patients mariés représentaient également 76%.

Le VIH-1 prédominait avec un taux de 77%. La combinaison thérapeutique TDF/3TC+EFV représentait 60% des traitements. Le changement de traitement a été observé chez 70% des patients et les effets indésirables chez 26% des patients.

Sur nos 100 patients 84% respectaient les rendez-vous et 95% respectaient la posologie indiquée.

❖ RECOMMANDATION

Au terme de cette étude, nous recommandons :

Aux autorités politiques

- ✓ Renforcer la disponibilité des ARV en diversifiant les sources d'approvisionnement afin d'éviter les ruptures de stocks ;
- ✓ Renforcer les campagnes de sensibilisations sur la nécessité du traitement antirétroviral chez les PVVIH ;
- ✓ Renforcer la décentralisation des sites de prise en charge des PVVIH.

Aux médecins prescripteurs et aux pharmaciens dispensateurs

- ✓ Créer et maintenir un climat de confiance avec les patients ;
- ✓ Aider les patients à accepter et comprendre leurs séropositivités ainsi que l'utilité des antirétroviraux ;
- ✓ Renforcer l'éducation thérapeutique pour garantir une meilleure observance ;
- ✓ Prendre en compte les manifestations indésirables associées au traitement antirétroviral.

A tous les patients vivants avec le VIH :

- ✓ Respecter les rendez-vous, les heures de prise ainsi que la posologie indiquée ;
- ✓ Notifier tout effet indésirable au médecin.

A la population Malienne :

- ✓ Arrêter la stigmatisation des PVVIH ;
- ✓ Renforcer et promouvoir le dépistage volontaire au VIH, surtout avant les mariages ;
- ✓ Eviter certaines coutumes telles que le sororat et le lévirat chaque fois que la cause du décès du partenaire n'a pas été définie.

LES REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

VIII. LES REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

- [1] <https://www.who.int> (Epidémiologie du VIH, OMS 2017) 10 Avril 2019 à 10h 05mn.
- [2] <https://www.who.int> guidelines-drc-art (Guide National de traitement de l'infection à VIH par les antirétroviraux), 2005 OMS/ONU sida. 10 Avril 2019 à 11h 50mn
- [3] Berthé E. « Etude de de la dispensation des antirétroviraux dans le service de pharmacie au centre hospitalier universitaire du point G ». Thèse de pharmacie, université de Bamako FAPH, 2011 (P28).
- [4] <https://tel.archives-ouvertes.fr> »document (Etude des résistances du VIH-1 au traitement antirétroviral et amélioration du suivis virologique des patients vivants avec le VIH dans les pays du sud). Emilande Guichet Novembre 2017. 11 Avril 2019 à 20h 20mn
- [5] Traoré S. « Evaluation de l'observance au traitement antirétroviral et de l'évolution des patients vivants avec le VIH traités depuis au moins 24 mois l'Unité de Soins d'Accompagnement et de Conseils (USAC) de la commune V de Bamako ». Thèse de pharmacie, université de Bamako FAPH, 2010 (P61).
- [6] CSLS/MSHP doc « Normes et protocoles de prise en charge antirétrovirale du VIH et du SIDA » OMS (république du Mali), par CF-MAC imprimerie en 2016.
- [7] <https://www.weka.fr>.dossier-pratique (Qu'est-ce que la dispensation du médicament ?). 05 Juillet 2019 à 8h 15mn
- [8] www.who.int/hiv/amds/HandbookFrench.pdf (Gestion de la pharmacie et dispensation des médicaments du VIH/sida). 05 Juillet 2019 à 9h 10mn
- [9] Sidibé A. « Le devenir des patients adultes VIH+ 6mois après initiation au traitement antirétroviral ». Thèse de pharmacie, université de Bamako FAPH, 2014 (P36).

- [10] Konaté S. « Caractéristiques épidémiologiques et évolutives actuelles de la cohorte des patients VIH et SIDA sous HAART au service de médecine générale du CHU de Kati ». Thèse de médecine, université de Bamako FMOS 2013 (M141).
- [11] Haïdara G. « Dispensation des antirétroviraux au centre d'écoute de sions d'animation et de conseils (CESAC) de Bamako aux personnes vivants avec le VIH et le SIDA de janvier 2008 en juin 2009 ». Thèse de pharmacie, université de Bamako FAPH, 2010 (P52).
- [12] Coulibaly D. « Les causes liées aux décès des patients sous traitement antirétroviral au service des maladies infectieuses et tropicales de l'hôpital du pont G ». Thèse de médecine, université de Bamako FMOS, 2006 (M277).
- [13] <https://news.un.org/story>. (OMS-ONUSIDA) « Epidémiologie du VIH ». 02 Février 2020 à 11h 08mn
- [14] Drissa S. « Aspects épidémiologiques du VIH/SIDA à Sikasso de 2000 à 2004 ». Thèse de médecine, université de Bamako FMOS, 2006 (M162).
- [15] www.unaids.countries.mali. (Mali/ONUSIDA-unaids). 04 Janvier 2020 à 22h 30mn
- [16] <https://fr.m.wikipedia.org>. « Charge virale ». 04 Janvier 2020 à 22h 46mn
- [17] <https://fr.m.wikipedia.org>. « le maraviroc et enfuvirtide » 06 Février 2020 à 9h 10mn
- [18] Mavoha A. « Les changements de traitements antirétroviraux dans le service de pédiatrie du CHU Gabriel Touré de Bamako : étude rétrospective du 1^{er} décembre 2001 au 31 décembre 2006 ». Thèse de pharmacie, université de Bamako FAPH, 2008 (P80).

- [19] <https://www.doctissimo.fr>. « médicaments MYLAN ». 22 Février 2020 à 06h 05mn
- [20] <https://pdf.hres.ca.dpd-pm>. « Monographie de produit APO- ». 28 Février 2020 à 07h 12mn
- [21] Fatoumata O. « Evaluation de l'observance aux traitements antirétroviraux chez la femme enceinte à l'unité de soins, d'accompagnement et de conseils du centre de santé de référence de la commune V (USAC CV) de Bamako ». Thèse de pharmacie, université de Bamako FAPH, 2008 (P45).
- [22] Doumbia M. « Les changements thérapeutiques chez les patients sous ARV à l'hôpital et à l'USAC du CSREF de Gao de septembre 2006 en septembre 2009 ». Thèse de pharmacie, université de Bamako FAPH, 2010 (P65).
- [23] Diawara M « Résistance aux antirétroviraux chez les patients infectés par le VIH-1 et sous traitement de première ligne après au moins 36 mois ». Thèse de pharmacie, université de Bamako FAPH, 2013 (P27).
- [24] Issoufi I « Etude de l'observance du traitement ARV des patients suivis à l'hôpital de Gao ». Thèse de médecine, université de Bamako FMOS, 2008 (M420).
- [25] Diarra M « Effets indésirables des antirétroviraux chez les patients infectés par le VIH à l'hôpital régional de Sikasso et au CERKES de Sikasso ». Thèse de médecine, université de Bamako FMOS, 2012 (M307).
- [26] <https://www.infectiologie.org.tn>. « Les effets indésirables des antirétroviraux (Faculté de médecine de Tunis) ». 28 Février 2020 à 13h 07mn
- [27] <https://www.futura-sciences.com>. « Les 30 du VIH : Dans les coulisses de sa découverte ». 22 Mars 2020 à 10h 50mn

- [28] <https://www.unaids.org>. « Fiche d'information 2019. Dernières statistique sur l'état de l'épidémie de Sida ». 22 Mars 2020 à 15h 27mn
- [29] <https://www.dhsprogram.com> « Prévalence du VIH dans l'EDSM-V du Mali 2012-2013 The DHS Program ». 23 Mars 2020 à 5h 22mn
- [30] <https://www.dhsprogram.com> « Mali, Enquête Démographique et de santé 2018 Rapport de Synthèse ».

ANNEXES

IX. LES ANNEXES :

FICHE D'ENQUETE

Numéro de la fiche d'enquête : Numéro d'identification du patient :.....

1. Profil sociodémographique

Age : Sexe : Poids :

✓ Résidence :

1) Bamako : 2) hors Bamako :

✓ Situation matrimoniale :

1) marié(e) : 2) célibataire : 3) divorcé(e) : 4) veuf (ve) :

✓ Niveau d'instruction

1) non instruit : 2) primaire : 3) secondaire : 4) supérieur :

✓ Profession :

1) fonctionnaire : 2) ménagère : 3) étudiant(e) : 4) cultivateur :

5) commerçant(e) : 6) retraité : 7) autre :

2. Profils thérapeutique et cliniques

✓ Type de VIH :

1) VIH-1 : 2) VIH-2 : 3) VIH-1 et VIH-2 :

✓ Avez-vous suivi une éducation thérapeutique :

1) OUI : 2) NON :

✓ Date du début de traitement :

1) Jours :.....2) mois :.....3) année :.....

✓ Schéma thérapeutique utilisé :

Schéma-1 : TDF/3TC+EFV

Schéma-2 : TDF/3TC+LPV/r

Schéma-3 : TDF/3TC+ATV/r

Schéma-4 : TDF/3TC+NVP

Schéma-5: AZT/3TC+LPV/r

Schéma-6: AZT/3TC+ATV/r

Schéma-7 : AZT/3TC+NVP

✓ Changement thérapeutique :

1) OUI :.....2) NON :.....

3. Observance thérapeutique

✓ Respectez-vous le rendez-vous ?

1) OUI :.....2) NON :.....

Si non pourquoi ? 1) Oubli :... 2) Insuffisance d'information :.... 3) Autres :.....

✓ Respectez-vous les heures de prise ?

1) OUI :.....2) NON :.....

Si non pourquoi ? 1) Oubli :.... 2) Insuffisance d'information :.... 3) Autres :.....

✓ Respectez-vous la posologie indiquée ?

1) OUI :.....2) NON :.....

Si non pourquoi ? 1) Oubli :.... 2) Insuffisance d'information :.... 3) Autres :.....

✓ Manifestez-vous des EI suite à l'administration des ARV ?

1) OUI :.....2) NON :.....

Si oui lesquels ? 1) Troubles digestifs :..... 2) Céphalées :.....3) Vertiges :.....

4) Autres :.....



SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des Pharmaciens et de mes condisciples.

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

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

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

Dignité humaine.

**En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état
pour**

Corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

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

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

Je le jure.