

Ministère de l'Enseignement Supérieur
et de la Recherche Scientifique

REPUBLIQUE DU MALI

UN PEUPLE - UN BUT - UNE FOI



UNIVERSITE DES SCIENCES, DES TECHNIQUES ET
DES TECHNOLOGIES DE BAMAKO

Faculté de Pharmacie

ANNEE UNIVERSITAIRE 2019-2020



N° _____/

THESE

Etude des changements de schémas
thérapeutiques au cours du traitement
antirétroviral chez les patients suivis au Centre
Hospitalier Universitaire du Point-G

Présentée et soutenue publiquement le 08/02/2020 devant

La Faculté de Pharmacie

Par Mme Binta M SACKO

Jury

Président : Pr Daouda Kassoum MINTA

Membre : Dr Abdoulaye Mamadou TRAORE

Membre : Dr Djibril Mamadou COULIBALY

Membre : Dr Mamadou CISSOKO

Co-directrice : Dr BOCOUM Fatoumata DAOU

Directeur : Pr Sékou BAH

LISTES DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTE DE PHARMACIE

DEDICACES ET REMERCIEMENTS

DEDICACES

Au nom de Dieu le tout miséricordieux, le très miséricordieux !

Louange à toi Allah qui m'a permis de mener à bien ce travail.

Accorde-moi ta grâce tout au long de ma carrière.

Je dédie ce travail

A la mémoire de mon regretté cher père, Mahamadou Papa SACKO

L'amour et l'éducation que j'ai reçus de toi m'ont permis de bien observer les règles de la bonne conduite, du respect de l'humain et de la sagesse. Tu m'as toujours conseillée par un seul mot : « la patience ».

Fasse Dieu que par chacun de mes actes de la vie d'ici-bas, j'honore ta mémoire et le nom célèbre que tu m'as laissé. Que ton âme repose en Paix Papa ! Allahouma amine !!

A mes deux mamans, Mariam DIARRA et Kadaoué DOUCOURE

Vous qui m'avez donné la vie, une éducation exemplaire ; vous qui m'avez appris la crainte de Dieu et la loyauté dans le combat pour la vie.

Ce travail est le fruit de votre amour et de votre rigueur envers moi.

Qu'Allah vous prête longue vie enfin que vous bénéficiiez du fruit de ce travail.

A mes frères et ses sœurs : Boubacar, Gaoussou, Tidiane, Dado, Rokiatou, Assitan, Youma

Votre amour à mon égard n'a jamais fait défaut. Que le Seigneur nous garde longtemps ensemble dans sa paix et dans son amour. Je pense continuellement à vous. Soyez certain de mon engagement plein et entier à œuvrer pour votre bonheur.

A mon cher et tendre époux : Dr Bekaye DIARRA

En toi j'ai puisé ma force de persévérer. Je ne saurai assez te remercier pour ton amour incommensurable, tes encouragements, ta compréhension, et surtout pour ta patience. Ton soutien et ton affection ont été cruciaux à la réussite de ce travail. Retrouve ici trésor, mon amour profond et ma profonde reconnaissance. Puisse Allah te rendre à tes souhaits tout ce dévouement dont tu fais preuve pour notre bien-être. Qu'il solidifie notre union, nous bénisse et nous gratifie d'une entente la plus parfaite.

Remerciements

Nos remerciements vont à l'endroit de tous ceux qui de près ou de loin nous ont aidés à la réalisation de cette thèse ...

Aux Docteurs : Mohamed TOURE, Chaka DEMBELE, Corneille DIARRA, Armel COULIBALY, Modibo KAMIAN, Agnès BERTHE, SANOGO Moussa, Sadio DIARRA, Aoua TRAORE, JEAN COULIBAY, Seydou COULIBALY ainsi qu'à tout le personnel de la pharmacie hospitalière du CHU Point G,

Merci infiniment de m'avoir donné l'amour pour la santé, de m'avoir montré la voie de la pharmacie et de me soutenir à chaque étape. Seul le tout puissant pourra vous récompenser.

A mes Oncles et à mes tantes :

Merci pour votre soutien et toute votre aide. Que Dieu vous bénisse.

A mes deux familles d'accueilles de point G :

Merci pour toute votre générosité, votre soutien dans les bons comme dans les mauvais moments et tout l'enseignement que vous m'avez donné. Qu'Allah ne cesse de vous élever et de vous bénir.

A mes cousins et à mes cousines :

Merci pour votre soutien constant et votre présence. Soyez rassuré de l'amour que je ressens à votre endroit et de mon appui qui vous est acquis à jamais. Que le puissant fasse régner entre nous son amour et sa paix pour la bénédiction de toute la famille.

A mes amis et à mes camarades d'enfance de NARA :

Merci pour vos conseils, votre présence. C'est ensemble que nous nous sommes battus pour essayer de tracer notre sillon dans cette vie. Ne relâchons jamais, peut-être nous arrivera-t-il de plier quelques fois mais nous ne devons jamais céder quel que soit le prix à payer pour notre pays le Mali et pour toute l'Afrique.

A AEESM et à toute la jeunesse Soninké :

Merci pour tout ce que vous faites pour le Soninkara malgré vos moyens limités. Soyez certain de mon engagement total à œuvrer pour l'épanouissement de notre association.

A Mr Mahamadou Diane SACKO et à toute sa famille :

Je ne puis vous oublier à cause de tout ce que vous avez fait pour moi. Merci pour votre amour. Le créateur seul pourra vous récompenser.

A Dr Check Oumar DIA,

Merci pour toute la patience dont vous avez fait preuve à mon égard. Vos conseils ne seront pas restés dans l'oreille d'un sourd.

Les mots ne suffiront jamais pour vous exprimer toute ma reconnaissance. Merci

A tout le personnel de la pharmacie du 2^{ème} Pont :

Je vous suis très reconnaissant de tout le soutien que vous n'avez jamais cessé de m'apporter pour que je puisse me perfectionner dans la dispensation des médicaments. Merci

Aux internes de la pharmacie hospitalière du Point G :

Merci pour tous ces moments passés ensemble et pour tous vos conseils qui m'ont été d'une grande utilité.

A mon amie Dr Marie KAMISSOKO:

Merci pour tout le soutien que tu m'as apporté au cours de tout notre cursus à la FMOS-FAPH. Je ne n'oublierai jamais.

A tous mes enseignants du 1^{er} cycle jusqu'à l'Université :

Ces quelques mots ne peuvent suffire à vous exprimer toute ma gratitude et toute ma reconnaissance. Vous êtes les bâtisseurs d'aujourd'hui et de demain mais qui ne sont pas encore reconnus et récompensés comme il le faudrait. Je prie le tout puissant que vous puissiez enfin trouver toute la récompense qui vous est due.
Merci

A mon groupe de travail : Dr Hassane KANTE, Dr Alhousseyni CAMARA, Dr Laurent ERTHE, Dr Aboubacar KONTA, Dr Fatoumata KONE, Dr Fanta SOGORE, Dr Amadou DAOU, Dr Kadiatou KONATE,

Merci pour vos conseils qui m'ont été d'une grande utilité.

A la promotion du Pr Albert Yénimégué BEMBELE « 10^{ème} Promotion » :

Merci pour tous ces moments de joie que nous avons eu à partager ensemble. Restons à jamais unis et décidés à nous battre pour notre patrie le Mali et notre continent l'Afrique que nous chérissons tant.

A tous ceux qui de près ou de loin ont contribué à la réalisation de cette thèse.

HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY

HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY

☐ **A notre Maître et Président du jury :**

Professeur Daouda Kassoum Minta

- **Professeur Titulaire des Universités ;**
- **Agrégé de Maladies infectieuses et tropicales ;**
- **Directeur du centre d'excellence de lutte contre le VIH ;**
- **Chargé de cours de parasitologie et de thérapeutique à la FMOS ;**
- **Vice-président de la société Africaine de Pathologies Infectieuses.**

Cher maître,

Permettez- nous de vous remercier pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider le jury de notre thèse.

Nous avons admiré vos qualités scientifiques, pédagogiques et humaines tout le long de notre formation.

Votre simplicité et votre rigueur scientifique élevée font de vous un maître exemplaire.

Permettez-nous cher Maître de vous exprimer toute notre reconnaissance et notre sincère respect.

❑ **A notre Maître et Juge :**
Docteur Abdoulaye Mamadou TRAORE

- **Spécialiste des maladies infectieuses**
- **Certifié de santé publique**
- **Diplôme de Gestion de Projets**
- **Diplômé de Lutte antipaludique**
- **Maitre-assistant en Maladies Infectieuses à la FMOS**

Cher maître, malgré vos multiples occupations, vous avez dirigé ce travail avec rigueur et objectivité. Votre simplicité, votre grande disponibilité, votre sens de la responsabilité nous ont beaucoup marqué durant tout le long de ce travail. Nous gardons de vous le souvenir d'un maître soucieux du travail accompli et doué de qualités scientifiques et humaines.

En témoignage de notre reconnaissance, nous vous prions cher maître de trouver en cet instant solennel l'expression de nos sentiments les plus sincères.

❑ **A notre Maître et Juge :**

Docteur Djibril Mamadou Coulibaly

- Maître assistant en biochimie clinique à la FAPH,
- Pharmacien biologiste
- Praticien Hospitalier au CHU Point G.
- Enseignant chercheur

Cher Maître,

Votre rigueur pour le travail bien fait, votre disponibilité et votre souci pour la formation de vos élèves font de vous un maître admirer par tous.

Vos critiques et suggestions ont contribué à améliorer la qualité de ce travail,

Recevez ici cher maître l'expression de notre profonde considération.

❑ **A notre Maître et Juge :**

Docteur Mamadou Cissoko

- Spécialiste en médecine interne au CHU Point G.
- Praticien Hospitalier au service de Médecine interne au CHU Point G.
- Point Focal PVVIH au service de médecine interne
- Membre de la SOMIMA (Société de Médecine Interne du Mali)

Cher Maître,

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

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

❑ **A notre Maître et Co-Directrice de Thèse :**

Docteur BOCOUM Fatoumata DAOU

- Pharmacienne à la pharmacie Hospitalière du CHU Point G
- Assistante en Pharmacologie à la FAPH

Cher Maître,

Votre rigueur scientifique, votre disponibilité, votre souci du travail bien fait et votre faculté d'écoute a forcé notre admiration.

Vous nous avez reçus avec beaucoup d'amabilité.

Soyez rassurée honorable maître de notre reconnaissance

❑ **A notre Maître et Directeur de Thèse :**

Professeur Sékou BAH

- Titulaire d'un PhD en Pharmacologie.
- Maître de conférences de Pharmacologie à la FAPH.
- Titulaire d'un master en Santé communautaire internationale.
- Chef de DER des Sciences du Médicament à la FAPH.
- Membre du comité académique de Pharmacovigilance
- Vice Doyen de la Faculté de Pharmacie.
- Chef de Service de la Pharmacie Hospitalière.

Cher Maître,

Vous nous avez fait honneur en nous acceptant dans votre service.

Au-delà de vos qualités de pédagogue reconnues par tous, nous avons découvert en vous un homme plein de générosité, de simplicité et rigoureux dans le travail.

Nous avons été séduites par la qualité de votre savoir scientifique et de votre ouverture envers les étudiants.

Merci d'avoir accepté de diriger notre travail.

C'est donc l'occasion pour nous de vous exprimer nos vives émotions et vous remercier pour tout.

ABREVIATIONS

Liste des abréviations

ABC : Abacavir

ADN : Acide Désoxyribonucléique.

ALAT : Alanine Amino Transférase.

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché.

ASAT : Aspartate Amino Transférase.

ARN : Acide ribonucléique

ARV : Antirétroviraux.

ATV : Atazanavir

AZT : Zidovudine.

BAAR : Bacille acido-alcoolique résistant

CD4 : cluster de différenciation 4

CCR5 : Récepteurs de β Chemokines.

CHU/POINT G : Centre Hospitalier Universitaire de point G

DRV : Darunavir

DTG : Dolitegravir

EFZ : Efavirenz.

HCV : Virus de l'hépatite C.

HTLV : Human T-cells Leucemia/Lymphoma Virus.

IF : Inhibiteurs de fusion.

IgG : Immunoglobuline G.

IgM : Immunoglobuline M.

II : Inhibiteurs d'intégrase.

IL4 : Interleukine 4.6

IMAARV : Initiative Malienne d'Accès aux antirétroviraux.

INNTI : Inhibiteur Non Nucléosidique de la Transcriptase Inverse

INTI : Inhibiteur Nucléosidique de la Transcriptase Inverse

IP : Inhibiteurs de la Protéase.

IST : Infection Sexuellement Transmissible.

LPV : Lopinavir

OMS : organisation mondiale de la santé.

ONUSIDA : Organisation des nations unies pour la lutte contre le SIDA.

PEPFAR : President's Emergency Plan for AIDS Relief

PCR : Polymérase Chain Réaction.

PV/VIH : Personnes vivant avec le VIH.

PNLS : Programme National de Lutte contre le SIDA

RGPH : Recensement Général de la Population Humaine

RTV : Ritonavir

RT : Reverse Transcriptase.

SIDA : Syndrome de l'immunodéficience acquise

TCD4 : Cellule de Différentiation T4

USA : United States of America.

VIH : Virus immunodéficience Humaine

3TC : Lamivudine

Table des matières

INTRODUCTION :	1
OBJECTIFS.....	4
1- Objectif Général :	4
2- Objectifs Spécifiques :	4
I- GENERALITES.....	6
I.1 RAPPELS :	6
I.1.1. Historique et définition du VIH : [8].....	6
I.1.2. Structure du VIH [9] :.....	7
I.1.3. Organisation génétique :.....	8
I.1.4. Stabilité physico-chimique [12] :.....	8
I.1.5. Physiopathologie de l'infection à VIH :.....	8
□ LES CELLULES CIBLES DU VIH :.....	8
I.2. Les antirétroviraux :.....	12
I.2.1. Définition des ARV :.....	12
I.2.2. Historique :.....	12
I.2.3. Classification des Antirétroviraux : [18].....	13
I.3. Traitement Antirétroviral :.....	16
I.3.1. Intérêt :.....	16
I.3.2. Conditions d'instauration du traitement :.....	16
I.3.3. Stratégies d'utilisation des ARV :.....	17
I.3.4. Résistance du VIH aux antirétroviraux :.....	18
□ Historique :.....	18
I.3.5. Modification de la thérapeutique antirétrovirale :.....	19
I.4. Protocoles : [29].....	22
I.4.1. Prise en charge thérapeutique du VIH.....	22
2eme option : Zidovudine (AZT) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV)	27
□ Prise en charge des patients infectés par le VIH-2 ou co-infection VIH-1 et VIH-2 (ou patients infectés par le VIH-1 du groupe O).....	28
o Cas des patients ayant déjà reçu un traitement antirétroviral	29
□ Coïnfections VIH/ hépatites virales	29
Définition de l'échec thérapeutique [29].....	34
Prophylaxie des infections opportunistes.....	40
Traitement curatif des Infections Opportunistes.....	41
Traitement prophylactique des infections opportunistes	41
I.4.2. Prophylaxie antirétrovirale de la transmission du VIH de la mère à l'enfant.....	43
II- Méthodologie	46

II.1. Cadre et lieu d'étude :.....	46
II.3. Population d'étude :.....	46
II.4. Critères d'inclusion :	46
II.5 Les critères de non inclusion :.....	46
II.6. Echantillonnage :	46
II.7. La collecte des données :.....	47
II.8. Variables de notre étude :	47
II.9. Aspect éthique :	49
III- RESULTAS	51
VI- COMMENTAIRES ET DISCUSSION	57
□ CONCLUSION :	65
□ RECOMMANDATIONS.....	66
REFERENCES	68
ANNEXES	73
FICHE D'ENQUETE.....	73
Fiche signalétique.....	76
SERMENT DE GALIEN	78

Liste des Tableaux :

Tableau I: Tableau synoptique des médicaments antirétroviraux [18].....	14
Tableau II: Toxicité des antirétroviraux de première ligne et substitutions recommandées (OMS).....	24
Tableau III: Les schémas de 2 ème ligne suivants sont proposés :.....	27
Tableau IV : Les alternatives de seconde ligne possibles en fonction des schémas utilisés en première ligne et en cas de contre-indication ou de toxicité de l'une des molécules du schéma préférentiel [35]	33
Tableau V: Les alternatives de seconde ligne possibles en fonction des schémas utilisés en première ligne et en cas de contre-indication ou de toxicité de l'une des molécules du schéma préférentiel.	38
Tableau VI: Répartition des patients selon le sexe.	51
Tableau VII: Répartition des patients selon la tranche d'âge.	52
Tableau VIII: Répartition selon la provenance	52
Tableau IX: Répartition des patients selon le type de VIH.....	53
Tableau X: Répartition des patients selon les molécules et combinaisons impliquées	54
Tableau XI: Répartition des patients selon les prédicateurs du changement.	54
Tableau XII: Répartition des patients selon le nombre de changement.	55

Liste des Figures

Figure 1: Schéma organisationnel du VIH [9]	7
Figure 2: Cycle de réplication du VIH [14].....	12

INTRODUCTION

INTRODUCTION :

Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est un rétrovirus qui s'attaque aux cellules du système immunitaire et les détruit ou les rend inefficaces. Aux premiers stades de l'infection, le sujet ne présente pas de symptôme. Cependant, l'évolution de l'infection entraîne un affaiblissement du système immunitaire et une vulnérabilité accrue aux infections opportunistes. Le syndrome d'immunodéficience acquis (sida) est le dernier stade de l'infection à VIH. Il peut se déclarer au bout de 10 à 15 ans. Les antirétroviraux permettent de ralentir son évolution [1].

Le VIH se transmet lors de rapports sexuels (anaux ou vaginaux) non protégés, d'une transfusion de sang contaminé ou l'échange de seringues contaminées. Il se transmet aussi de la mère à l'enfant pendant la grossesse, l'accouchement ou l'allaitement [1].

L'infection à VIH reste un véritable problème de santé publique puisque le rapport de l'OMS estime qu'en 2018, 37,9 millions [32,7 millions – 44,0 millions] de personnes vivaient avec le VIH, dont 36,2 millions [31,3 millions – 42,0 millions] d'adultes et 1,7 million [1,3 million – 2,2 millions] d'enfants (d'âge inférieur à 15ans).

Parmi elles : 79% [67-92%] de toutes les personnes vivant avec le VIH connaissent leur statut VIH.

Environ 8,1 millions de personnes ne savaient pas qu'ils vivaient avec le VIH [2].

En 2018, 23,3 millions [20,5 millions – 24,3 millions] de personnes vivant avec le VIH avaient accès au traitement antirétroviral, soit une augmentation de 7,7 millions [6,8 millions – 8,0 millions] par rapport à 2010 [2].

Les décès liés au Sida ont été réduits de plus de 55% depuis le pic de 2004 [2].

En 2018, 770000 [570000-1,1 million] de personnes sont décédées de maladies liées au sida dans le monde, contre 1,7 million [1,3 million – 2,4 millions] en 2004 et 1,2 million [860000 – 1,6 millions] en 2010[2].

Les décès liés au sida ont été réduits de 33% depuis 2010 [2]. Il existe une inégalité de répartition selon les continents :

En Afrique 25,6 millions [22,2 millions – 29,3 millions] de personnes vivaient avec le VIH dont 16,4 millions [14,3 millions – 17 millions] avaient accès au traitement antirétroviral, 1,8 million [800000 – 1,4 million] de nouvelles infections et 470000 [340000 - 630000] de décès en 2018 [2].

La couverture du traitement est de 59% [44 – 72%] de toutes les personnes vivant avec le VIH ayant accès à un traitement antirétroviral en Afrique [2].

Au Mali, le taux de prévalence du VIH/Sida est passé de 1,7 à 1,1% en 2013 dans la population de 15-49ans, plus élevé chez les femmes soit 1,3% que chez les hommes (0,8%) selon l'enquête démographique et de santé 5^e édition au Mali (EDSM V) 2012-2013 [3].

Au cours de l'Enquête Démographique et de Santé 5^e édition (EDSM-V) réalisée en 2012 – 2013, à l'exception des régions de Kidal, Tombouctou et Gao, ainsi que trois cercles de Mopti qui n'ont pas pu être enquêtés suite aux événements survenus dans le pays en Mars 2012, près de 4 800 femmes de 15-49 ans et 4 050 hommes de 15-49 ans ont été testés pour le VIH et les résultats ont montré que 1,1% des personnes de 15-49 ans sont infectées par le VIH-1 [3].

L'utilisation des antirétroviraux (ARV) en 1996 a constitué un tournant pour des centaines de milliers de personnes ayant accès à des systèmes de soins de santé améliorés. Incapables de guérir le VIH/SIDA, les ARV ont cependant permis une réduction spectaculaire de la mortalité et de la morbidité, prolongé la durée de vie et amélioré la qualité de vie de nombreuses personnes vivant avec le VIH/SIDA [4].

En 2001, la disponibilité des antirétroviraux à prix subventionné a été institué 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 [5].

Cependant des efforts ont été consentis toutes ces années, mais il reste encore « Beaucoup à faire » dans la prise en charge correcte du VIH (plus précisément au niveau de l'observance et de la disponibilité des ARV, qui sont en partis à l'origine

du changement de traitement). Il est important de connaître que le succès du traitement antirétroviral repose sur l'observance. Elle est nécessaire pour réduire la mortalité, diminuer le risque de résistance et restaurer l'immunité [6].

Un switch thérapeutique est une étape importante dans la continuité de la prise en charge du VIH/SIDA qui doit être bien élaboré et il ne doit pas être envisagé chez un patient en succès thérapeutique que lorsque la charge virale est inférieure à 50 copies/ml de sang depuis au moins six mois [7]. Dans ces conditions, vu que notre pays est touché de façon fréquente par le changement de schéma, on est en droit de se poser un certain nombre de questions :

A quoi est dû ce changement fréquent de traitement ?

Peut-il être à l'origine d'une éventuelle résistance aux ARV ?

Causera-t-il une augmentation ou une diminution de l'efficacité du traitement ?

Ne cause-t-il pas des désagréments inhabituels chez les patients concernés ?

Que devons-nous faire pour l'éviter ?

Dans l'optique d'avoir des éléments de réponse aux questions posées, nous avons entrepris une étude sur le changement des schémas thérapeutiques au cours du traitement antirétroviral au CHU du Point G.

OBJECTIFS

1- Objectif Général :

Analyser les changements de régime thérapeutique au cours du traitement antirétroviral au CHU du Point G.

2- Objectifs Spécifiques :

- ✓ Déterminer le profil sociodémographique des patients ayant subi les changements du traitement.
- ✓ Identifier les molécules et combinaisons impliquées dans les changements du traitement.
- ✓ Déterminer les motifs des changements du traitement.

GENERALITES

I- GENERALITES

I.1 RAPPELS :

I.1.1. Historique et définition du VIH : [8]

Premiers cas de virus du VIH/SIDA reconnus à San Francisco en 1981.

En Californie, une nouvelle maladie frappe des hommes homosexuels. Ils présentent une pneumocystose pulmonaire associée à immunodépression sévère. Ils décèdent rapidement. Progressivement, d'autres cas sont décrits aussi bien aux Etats Unis que dans d'autres pays du monde. La maladie existe aussi chez les hémophiles, les toxicomanes

La communauté scientifique arrive assez rapidement à la constatation que cette maladie est une infection contagieuse, transmissible par voie sanguine et sexuelle. Dans les mois suivants, on va découvrir que la maladie touche déjà tous les continents.

En 1982, un nom est donné à cette maladie : Le Syndrome d'Immunodéficience Acquise. L'idée d'une maladie virale fait son apparition mais demande encore à être démontrée....

En 1983, le virus du VIH-1 est découvert par L.Montagné, F.Barre –Sinoussi et J.C.Schermann(IP Paris).

EN 1986, le VIH-2 est découvert par F.Clavel (IP Paris).

En 2008, le prix Nobel de médecine pour L.Montagné et F.Barré -Sinoussi.

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

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

Parmi les rétrovirus, on distingue deux sous familles :

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

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

I.1.2. Structure du VIH [9] :

La structure du VIH comporte :

- Une **enveloppe virale** constituée d'une double couche lipidique et de deux sortes de glycoprotéines : gp 120 et gp 41. La molécule gp 41 traverse la bicouche lipidique tandis que la molécule gp 120 occupe une position plus périphérique : elle joue le rôle de récepteur viral de la molécule membranaire CD4 des cellules hôtes. L'enveloppe virale dérive de la cellule hôte : il en résulte qu'elle contient quelques protéines membranaires de cette dernière, y compris des molécules du CMH.
- Un **core viral ou nucléocapside**, qui inclut une couche de protéine p17 et une couche plus profonde de protéines p24.
- Un **génome** constitué de deux copies d'ARN simple brin associées à deux molécules de transcriptase inverse (p64) et à d'autres protéines enzymatiques (protéase p10 et intégrase p32)

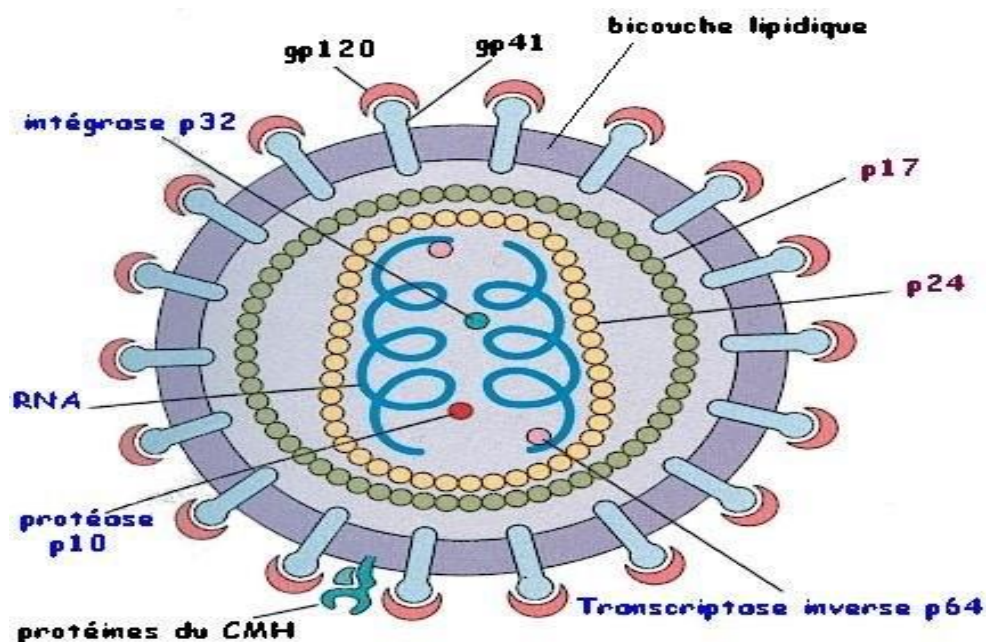


Figure 1: Schéma organisationnel du VIH [9]

I.1.3. Organisation génétique :

Le génome du VIH est un ARN simple brin d'approximativement 9200 paires de bases. Les génomes du VIH1 et du VIH2 partagent entre eux globalement 42% d'homologie [10].

Comme tous les rétrovirus, les VIH possèdent trois gènes de structure qui vont coder pour les protéines structurales du virus [11,12].

Ces trois gènes sont :

- ❖ Le gène gag (regroup antigen) qui code pour les protéines internes (P25, P18, P15 pour le VIH1),
- ❖ Le gène pol (polymérase) qui code pour la reverse transcriptase (protéase, polymérase, intégrase),
- ❖ Le gène env (enveloppe) qui code pour les glycoprotéines d'enveloppe.

En plus de ces trois gènes habituels, la structure génétique des VIH est particulière par le très grand nombre de gènes sont : tat, rev, nef, vif, vpr, vpu

I.1.4. Stabilité physico-chimique [12] :

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

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

I.1.5. Physiopathologie de l'infection à VIH :

✓ LES CELLULES CIBLES DU VIH :

Le VIH est, tout comme les autres virus, un parasite intracellulaire : isolé, la particule virale est inerte. Elle ne nuit que lorsqu'elle pénètre dans la cellule. Les infections virales débutent par la fixation des particules virales sur un récepteur membranaire des cellules cibles : c'est la molécule CD4 des lymphocytes T helper pour le VIH [13].

Bien qu'en faible quantité, le récepteur CD4 est présent à la surface membranaire de nombreuses autres cellules : monocytes/macrophages, les cellules dendritiques, cellules folliculaires ganglionnaires, cellules micro gliales du système nerveux central (SNC). Le VIH peut cependant infecter des cellules ne possédant pas la molécule CD4 : astrocytes, cellules hématopoïétiques, myocytes, hépatocytes [13].

✓ **Le cycle de réplication du VIH [14] :**

Le VIH est un micro-organisme réduit à sa plus simple expression. Pour se multiplier il pénètre dans une cellule dont il utilise le matériel. Sa cible privilégiée est le lymphocyte T CD4+ ou TCD4.

La réplication du VIH dans l'organisme a lieu dans de nombreux tissus (ganglions lymphatiques, intestin, thymus, cerveau, muscle etc.) et/ou liquides biologiques (sang, liquide broncho alvéolaire etc.), dans lesquels on retrouve les cellules cibles des VIH. Les principales étapes du cycle de réplication du VIH sont communes à tous les rétrovirus [15].

Le cycle de réplication comprend plusieurs étapes :

• **La fixation ou attachement**

La protéine gp120 du VIH se fixe dans un premier temps sur le récepteur CD4, présent sur la membrane de surface de la cellule cible. Elle change alors de conformation et s'attache à un second récepteur, appelé co-récepteur. Le récepteur de haute affinité pour le VIH a été identifié. IL s'agit de la molécule CD4.

Une dizaine de corécepteurs ont été identifiés. Il s'agit notamment des molécules dont la fonction habituelle est de reconnaître des facteurs solubles connus sous le nom de chimiokines (substances chimioattractantes) [14].

Parmi les corécepteurs du VIH, citons les molécules CXCR4 et CCR5 exprimées surtout par les macrophages et les lymphocytes T mémoire.

• **La fusion**

Les membranes du VIH et de la cellule fusionnent créant une discontinuité. La capsid du VIH pénètre alors dans la cellule où elle se désagrège, libérant les deux brins d'ARN et les trois enzymes [14].

- **La transcription inverse**

Cette étape du cycle de réplication caractérise les rétrovirus. Une enzyme virale, la transcriptase inverse, traduit le brin d'ARN viral en ADN puis le duplique pour aboutir à un ADN proviral double-brin, ressemblant à la double hélice de l'ADN humain [14].

La transcriptase inverse a la particularité de commettre beaucoup d'erreurs de « traduction ». C'est ce qui explique la très grande variabilité génétique du VIH.

- **L'intégration**

Une deuxième enzyme, l'intégrase, intègre le double brin d'ARN proviral à l'ADN du noyau cellulaire. Celui-ci va permettre la fabrication des diverses protéines composant le VIH par l'appareillage cellulaire (réticulum endoplasmique et ribosomes) [14].

- **L'assemblage**

La troisième enzyme, la protéase, découpe les longues chaînes produites pour former les différentes protéines composant le VIH. Des interactions permettent l'assemblage d'une structure globulaire [14].

- **Le bourgeonnement**

Cette structure globulaire sort de la cellule infectée en emportant un morceau du revêtement cellulaire [14].

- **La maturation**

Ces particules issues du bourgeonnement sont encore immatures. La dernière étape de maturation, essentielle, aboutit à la formation de la capsid et du noyau. Elle rend les virions capables d'infecter d'autres cellules [14].

Chacune de ces étapes constitue une cible potentielle pour une thérapeutique antirétrovirale [16].

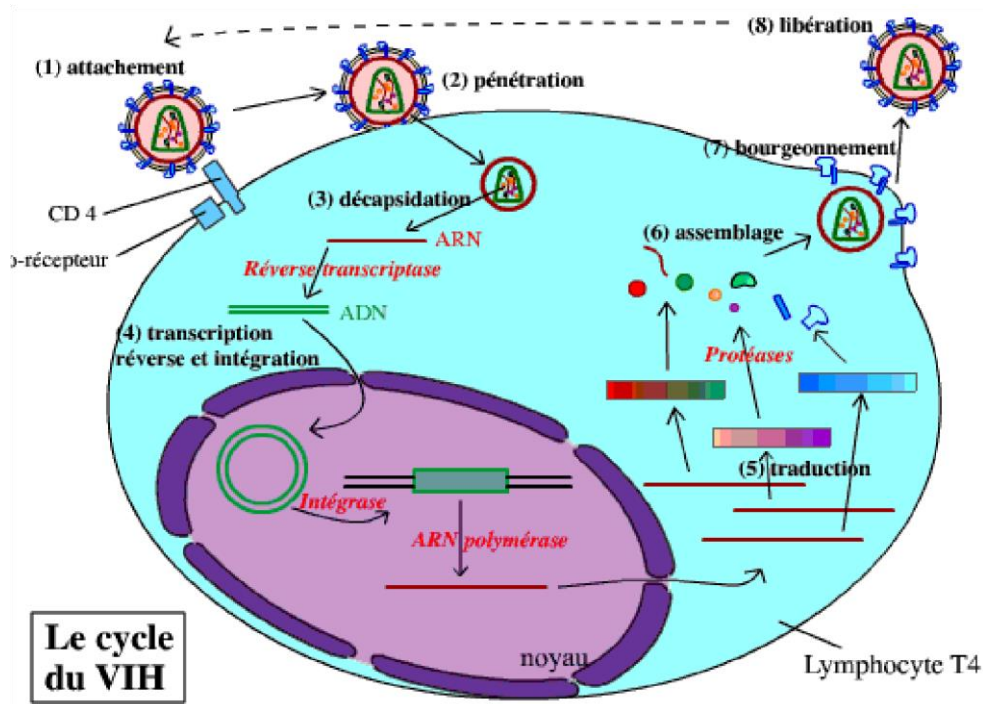


Figure 2: Cycle de réplication du VIH [14]

I.2. Les antirétroviraux :

I.2.1. Définition des ARV :

Un antirétroviral (ARV) est une classe de médicaments utilisés pour le traitement des infections liées aux rétrovirus.

I.2.2. Historique :

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

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

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

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

En 1996, une autre famille d'antirétroviraux fut disponible, les inhibiteurs de la protéase qui feront naître de nouveaux espoirs par la trithérapie [17].

I.2.3. Classification des Antirétroviraux : [18]

Schémas validés

En 2018, de nombreux antirétroviraux sont disponibles dans six classes médicamenteuses :

- Inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI) ;
- Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) ;
- Inhibiteurs de protéase (IP) ;
- Inhibiteurs de fusion (IF) ;
- Inhibiteurs du CCR5 ;
- Inhibiteurs d'intégrase (II).

Tableau I: Tableau synoptique des médicaments antirétroviraux [18].

DCI Spécialités	Doses habituelles chez l'adulte	Coût mensuel TTC (€)	Précautions d'emploi
INHIBITEURS NUCLEOSIDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE			
Abacavir Ziagen®	300 mg x 2/j ou 600 mg x 1/j	282,04 Ge 125,59	Patient négatif pour HLA-B*5701. En cas d'hypersensibilité avérée ou suspectée, l'abacavir doit être arrêté et sa réintroduction est formellement et définitivement contre-indiquée.
Emtricitabine Emtriva®	200 mg x 1/j	159,18	Tenir compte d'une éventuelle co-infection par le VHB.
Didanosine Videx®	≥ 60 kg : 400 mg x 1/j	208,67	A prendre à jeun Risque de neuropathie périphérique, de pancréatite Toxicité mitochondriale, lipoatrophie.
	< 60 kg : 250 mg x 1/j	131,88	
Lamivudine Epivir®	150 mg x 2/j ou 300mg X1/j	76,69 Ge 68,40	Tenir compte d'une éventuelle co-infection par le VHB.
Zidovudine Rétrovir®	300 mg x 2/j	234,49	Risque d'hématotoxicité, myopathie. Toxicité mitochondriale, lipoatrophie.
INHIBITEUR NUCLEOTIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE			
Ténofovir disoproxil fumarate (ténofovir DF) Viread®	300 mg x 1/j Equivalent à 245 mg de ténofovir disoproxil au cours d'un repas	294,34 Ge 143,01	Risque de néphrotoxicité (insuffisance rénale et syndrome de Fanconi). La surveillance rénale (clairance de la créatinine, protéinurie et mesure de la phosphorémie) est recommandée avant l'initiation du traitement, puis toutes les 4 semaines pendant la première année de traitement, puis tous les 3 mois les années suivantes. Tenir compte d'une éventuelle co-infection par le VHB.
Ténofovir alafenamide fumarate (TAF)	10 mg ou 25 mg de ténofovir alafenamide	Non disponible	Disponible uniquement dans des associations à dose fixe
INHIBITEURS NON NUCLEOSIDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE			
			Communes à la classe : Inactifs sur VIH-2 et VIH-1 du groupe O. Risque d'éruption cutanée et d'hypersensibilité.
Efavirenz Sustiva®	600 mg x 1/j au coucher	118,76 Ge 118,76	Signes neuropsychiques, souvent transitoires, à l'introduction du traitement. Contre-indiqué chez la femme enceinte pendant le 1 ^{er} trimestre.
Etravirine Intelence®	200 mg x 2/j ou 400 mg x 1/j	423,19	
Névirapine Viramune®	200 mg x 1/j pendant 14 jours	30,09 (14 j)	Non-recommandé si CD4 > 400/mm ³ chez les hommes et > 250/mm ³ chez les femmes en raison d'une majoration du risque d'hépatotoxicité. Au cours des 16 premières semaines de traitement, il est nécessaire de surveiller les transaminases tous les 15 jours en raison de la survenue possible d'une hépatite médicamenteuse.
	puis 200 mg x 2/j	113,29 Ge 106,30	
	ou forme LP 400 mg x 1/j	106,29 Ge 49,32	
Rilpivirine Edurant®	25 mg x 1/j au cours d'un repas	265,84	Interactions avec les inhibiteurs de la pompe à protons.
INHIBITEURS DE LA PROTEASE			
	Au cours d'un repas pour tous		Communes à la classe : dyslipidémie, hyperglycémie, lipodystrophie ; troubles digestifs. Interactions médicamenteuses à vérifier systématiquement (CYP 3A4 ou UGT1A1).
Atazanavir/ritonavir Reyataz®/Norvir®	300/100 mg x 1/j ou	420,74/ 25,41	Hyperbilirubinémie non conjuguée, lithiase rénale. Interactions avec les inhibiteurs de la pompe à protons Allongement de l'espace PR.
	400 mg x 1/j (sans ritonavir)	420,74	
Darunavir/ritonavir Prezista®/Norvir®	Patient naïf : 800/100 mg x 1/j	420,75/ 25,41	Risque de rash.
	Patient prétraité : 600/100 mg x 2/j	661,53/ 50,82	
Fosamprenavir/ritonavir Telzir®/Norvir®	700/100 mg x 2/j	373,16/ 50,82	Risque de rash.
Lopinavir/ritonavir Kaletra®	400/100 mg x 2/j	443,04	Douleurs abdominales. Allongement du QT.
Saquinavir/ritonavir Invirase®/Norvir®	1000/100 mg x 2/j	395,25/ 50,82	Allongement du QT.
Tipranavir/ritonavir Aptivus®/Norvir®	500/200 mg x 2/j	806,66/ 101,64	Cytolyse hépatique ; augmentation du risque hémorragique chez l'hémophile. Interactions médicamenteuses multiples.

Etude sur les changements des régimes thérapeutiques au cours du traitement antirétroviral au Centre Hospitalier Universitaire du Point-G

DCI Spécialités	Doses habituelles chez l'adulte	Coût mensuel TTC (€)	Précautions d'emploi
INHIBITEUR DE FUSION			
Enfuvirtide Fuzéon®	90 mg x 2/j SC	1680,00	Réactions au point d'injection. Myalgies, pneumonies.
INHIBITEUR DE CCR5			
Maraviroc Celsentri®	150 à 600 mg x 2/j	725,76 à 1451,52	Détermination préalable du tropisme de la souche virale pour le corécepteur CCR5. Dose à adapter en fonction des ARV et autres médicaments associés.
INHIBITEUR D'INTEGRASE			
Raltegravir Isentress®	400 mg x 2/j ou 2x600 mg x1/j	556,06	Bonne tolérance clinique et biologique. Ne pas associer aux anti acides topiques contenant du magnésium. A utiliser avec prudence en cas de co-administration avec inducteurs de l'UGT1A1.
Dolutegravir Tivicay®	Patient naïf d'INI : 50 mg x 1 Patient avec virus présentant des mutations de résistance aux autres INI : 50mg x 2/j	608,35 1216,70	Bonne tolérance clinique et biologique. Ne pas associer aux anti acides topiques contenant du magnésium. A utiliser avec prudence en cas de co-administration avec inducteurs de l'UGT1A1. A utiliser avec prudence avec la metformine (surveillance de la glycémie).
PRESENTATIONS COMBINEES			
Combivir®	1 cp x 2 /j	154,51	Association zidovudine + lamivudine. Cette association n'est plus recommandée.
Zidovudine + lamivudine Ge	1 cp x 2 /j	139,10	Cette association n'est plus recommandée.
Trizivir®	1 cp x 2 /j	505,08	Association zidovudine + lamivudine + abacavir. Cette association n'est plus recommandée.
Kivexa®	1 cp/j	291,06	Association abacavir+lamivudine Patient négatif pour HLA-B*5701 (voir abacavir-Ziagen® ci-dessus).
Abacavir+lamivudine Ge	1 cp/j	156,42	Patient négatif pour HLA-B*5701 (voir abacavir-Ziagen® ci-dessus).
Truvada®	1 cp/j	346,25	Association ténofovir DF + emtricitabine.
TénofovirDF + emtricitabine Ge	1 cp/j	176,02	
Descovy® 200/10 ou 200/25	1 cp/j	Non disponible en mars 2018	Association emtricitabine (200mg) + TAF (10mg ou 25mg). 10mg si+rítonavir ou cobicistat. 25 mg+autre ARV
Atripla®	1 cp/j	608,00	Association ténofovir DF+emtricitabine +efavirenz.
Efavirenz+tenofovirDF+emtricitabine Ge	1 cp/j	268,66	
Eviplera®	1 cp/j au cours d'un repas	626,28	Association ténofovir DF + emtricitabine + rilpivirine.
Odefsey®	1 cp/j au cours d'un repas	620,33	Association TAF 25mg + emtricitabine + rilpivirine.
Triumeq®	1cp/j	927,74	Association abacavir + lamivudine + dolutegravir Patient négatif pour HLA-B*5701 (voir abacavir-Ziagen® ci-dessus).
Stribild®	1 cp/j	882,49	Association elvitégravir+cobicistat+emtricitabine+ténofovir DF. Ne pas associer aux anti acides topiques contenant du magnésium. Interactions médicamenteuses liées au cobicistat, inhibiteur puissant du CYP3A.
Genvoya®	1cp/j	881,48	Association elvitégravir + cobicistat + emtricitabine +TAF 10mg Ne pas associer aux anti acides topiques contenant du magnésium. Interactions médicamenteuses liées au cobicistat, inhibiteur puissant du CYP3A.

I.3. Traitement Antirétroviral :

I.3.1. Intérêt :

Les ARV sont des molécules chimiques susceptibles d'entraver et de ralentir la réplication du VIH/SIDA dans l'organisme. Le traitement antirétroviral a pour but de réduire la charge virale plasmatique au niveau le plus bas possible, afin de la rendre<<indétectable>> par les tests de mesure les plus sensibles, le plus longtemps possible ainsi que de permettre l'augmentation du taux de CD4 du patient traité [19].

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

Par ailleurs, en cas de contact accidentel potentiellement infectant avec le VIH, le traitement anti-rétroviral permet de diminuer le risque de contamination [20].

I.3.2. Conditions d'instauration du traitement :

Avant d'initier le traitement anti-rétroviral, il convient de faire un bilan pré thérapeutique qui permet d'apprécier le retentissement de l'infection à VIH sur l'état général (poids, score de Karnofsky), sur le système immunitaire par la mesure du taux des lymphocytes CD4 (exprimé en nombre de lymphocytes CD4 /mm³), de quantifier l'ARN-VIH plasmatique (charge virale, exprimée en nombre de copies/ml ou en log 10) et de disposer d'éléments biologiques de référence tels que le taux d'hémoglobine, la NFS, la glycémie, les transaminases, la bilirubinémie, l'urémie et l'uricémie, paramètres pouvant être modifiés par le traitement antirétroviral.

Enfin, il offre l'occasion d'établir entre le patient, éventuellement son entourage et son médecin traitant une relation de confiance facilitant la suivie ultérieure, la compréhension et l'adhésion au traitement [21].

Quand débiter le traitement ?

Selon les nouvelles recommandations de 2019, le traitement antirétroviral pour toute PVVIH quels que soient le stade clinique OMS et le taux de lymphocytes TCD4 [35].

Les patients présentant une candidose oropharyngée récidivante, un zona multimétarmérique, un amaigrissement, des épisodes fébriles ou diarrhéiques prolongés inexplicables et attribués à l'infection VIH doit être traités.

Une tuberculose pulmonaire survenant à un taux de lymphocytes CD4 > 350/mm³ doit inciter à différer le début du traitement antirétroviral après la fin du traitement antituberculeux [22].

D'après certains travaux, la charge virale influence la vitesse d'évolution de l'infection à VIH. Plus la charge virale plasmatique est élevée, plus le taux des CD4/mm³ est bas et plus important est le risque d'évolution de la maladie vers le stade SIDA puis vers le décès du fait de la survenue d'infections opportunistes sévères [23].

I.3.3. Stratégies d'utilisation des ARV :

✓ Les différents schémas thérapeutiques :

Un certain nombre d'éléments devraient être pris en compte dans le choix des schémas thérapeutiques antirétroviraux, tant au niveau des programmes que de chacun des patients : activité du traitement, profil des effets secondaires, maintien des possibilités futures de traitement, observance présumée d'un schéma thérapeutique donné par la population de patients, état de santé (co-infection, anomalies métaboliques par exemple), grossesse ou risque de grossesse, traitements concomitants (en raison des risques d'interaction), risque d'infection primaire par des souches virales résistantes, coût et enfin accessibilité [25].

I.3.4. Résistance du VIH aux antirétroviraux :

✓ Historique :

La résistance à un antirétroviral a été rapportée pour la première fois en 1994 « il y a 25 ans » chez des patients sous monothérapie par AZT. Depuis, les thérapeutiques antirétrovirales se sont enrichies mais la résistance est une des principales causes de leurs échecs. En prévenir l'apparition est un des buts principaux des recommandations thérapeutiques régulièrement actualisées. De plus, sont entrés dans la pratique clinique les tests génotypiques de résistance aux antirétroviraux, dont on a démontré l'utilité pour optimiser le choix du traitement de seconde ligne en cas d'échec [26].

La résistance a été reconnue comme l'une des causes majeures d'échec thérapeutique.

La résistance est liée à l'apparition de mutations au niveau des gènes qui codent pour la reverse transcriptase (RT) et la protéase, entraînant des modifications de leur structure et une insensibilité aux ARV concernés.

La résistance aux ARV est une conséquence de la variabilité des différents types de VIH [26].

Pour les inhibiteurs de protéase, la résistance ne se manifesterait que lorsque plusieurs mutations se seront accumulées sur le gène de la protéase d'un même génome viral [23].

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

Le traitement antirétroviral peut réduire l'émergence de la résistance de deux manières :

- S'il maximalise et maintient l'inhibition de la réplication virale.

- Si les médicaments utilisés font que plusieurs mutations sont nécessaires pour que la résistance puisse apparaître.

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

Les anti-protéases et les inhibiteurs nucléosidiques sont plus robustes, dans la mesure où plusieurs mutations sont nécessaires pour qu'émerge une résistance aux médicaments de ces deux familles [23].

La meilleure prévention de l'apparition de la résistance aux ARV consiste à diminuer de façon profonde et durable la charge virale [16]. Il est donc primordial que les stratégies de traitement soient bien structurées et supervisées.

Une surveillance active des résistances doit accompagner tout programme de traitement ARV [27].

I.3.5. Modification de la thérapeutique antirétrovirale :

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

En présence d'une intolérance médicamenteuse, il est souvent utile de mesurer la concentration résiduelle plasmatique du médicament (ritonavir, lopinavir...), en particulier si le produit a un index thérapeutique relativement étroit, s'il existe un risque d'interactions médicamenteuses, en cas de co-infection par le VHC ou le VHB. Les modifications lipidiques, l'élévation de la glycémie doivent être prises en considération lorsque ces paramètres ont été mesurés strictement à jeun. En cas d'élévation significative, il faut évaluer le régime alimentaire du patient et proposer des conseils nutritionnels, surtout avec les inhibiteurs de protéase.

Les effets secondaires doivent être suffisamment sévères ou gênants et /ou durables malgré des traitements symptomatiques pour conduire à l'interruption du traitement. Il est important de mesurer les risques de changer une thérapeutique

antirétrovirale, le nombre d'antirétroviraux étant, par famille thérapeutique, relativement limitée [28].

Il faut distinguer :

- Les effets secondaires immédiats ou liés à un antirétroviral en particulier ;
- Les effets secondaires plus souvent liés à une classe thérapeutique ou à la durée du traitement (lipoatrophie, syndrome métabolique, fatigue chronique).

On peut être amené à tester la responsabilité d'un médicament en le suspendant transitoirement d'un régime thérapeutique et, selon certaines conditions, en le réintroduisant pour confirmer l'effet.

C'est une précaution supplémentaire pour vérifier la responsabilité d'un médicament dans la survenue d'un effet secondaire qui permet de ne pas écarter à tort de l'arsenal thérapeutique.

D'autres effets secondaires peuvent être gérés par un traitement symptomatique ou une réduction posologique, éventuellement en s'aidant de dosages plasmatiques (inhibiteur de protéase boosté). Après une première thérapie avec inhibiteur de protéase et succès immunovirologique, il est possible de maintenir cette efficacité immunovirologique en substituant l'IP par un inhibiteur non nucléosidique (efavirenz ou névirapine) ou l'abacavir, dans un souci d'épargne thérapeutique, de gestion d'effets indésirables, de simplification du schéma thérapeutique et d'amélioration de l'observance et de qualité de vie. Cette substitution expose toute fois à un risque d'échappement virologique supérieur chez les patients ayant un historique de monothérapie ou de bithérapie avec analogue(s) nucléosidique(s), en raison de l'accumulation de mutations de résistance, archivées dans les cellules. Un antécédent d'hypersensibilité à abacavir contre-indique définitivement toute réintroduction de ce produit.

La simplification thérapeutique doit s'accompagner d'un suivi rapproché tant sur le plan clinique (observance, tolérance) que biologique

(Tolérance, efficacité). En cas de survenue d'un rebond virologique, le retour au traitement antérieur (inhibiteur de protéase) est efficace, si cette modification est faite précocement et alors que la charge virale n'est pas encore très élevée (<10000 copies /ml).

La substitution d'un inhibiteur de protéase par la névirapine ou l'abacavir améliore le profil lipidique. En cas de lipoatrophie, une amélioration a été constatée avec la substitution de la stavudine par un autre nucléoside, ou de l'ensemble des nucléosides par un traitement sans nucléoside [28].

Echec thérapeutique

Elle se définit par :

- ✓ Echec virologique qui constitue la situation la plus fréquemment rencontrée. Il pourrait stricto sensu être défini comme toute valeur détectable de la charge virale plasmatique. Même si l'obtention d'une charge virale indétectable reste l'objectif de tout traitement antirétroviral, en pratique il est difficile de considérer comme un échec virologique toute valeur de charge virale immédiatement supérieure au seuil de détection, contrairement à ce qui est présenté dans les essais cliniques. En outre, lorsque la charge virale est inférieure à 1000 copies/ml, il faut discuter de la spécificité de la technique. En pratique on peut admettre que toute valeur de la charge virale supérieure à 5000 copies/ml constitue un critère d'échec virologique certain. La dynamique de la charge virale est un élément important et l'augmentation de celle-ci à 4 ou 8 semaines d'intervalle est un élément décisif du diagnostic de l'échec
- ✓ Echec immunologique défini par l'absence d'ascension des lymphocytes CD4 malgré un traitement antirétroviral efficace depuis au moins 6mois. Cette situation se rencontre plus volontiers chez les patients ayant initialement un taux de lymphocytes CD4 pré thérapeutique bas, un âge plus

avancé. Cet échec peut s'accompagner d'un succès virologique ou d'un échec virologique

- ✓ Echec clinique caractérisé par la survenue de manifestations cliniques, témoins de la progression maladie VIH (symptômes liés au VIH, nouvelle infection opportuniste ou rechute d'une infection préexistante, survenue de tumeurs). Habituellement ce stade d'échec clinique s'accompagne d'un échec biologique avec des lymphocytes CD4 effondrés et une charge virale élevée [28].

I.4. Protocoles : [29]

I.4.1. Prise en charge thérapeutique du VIH

- ✓ **Principes du traitement antirétroviral Objectif**

- ❖ **Objectif**

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

- ❖ **Principes**

C'est un traitement à vie, qui nécessite une excellente observance de la part des patients et un suivi régulier par le personnel soignant et par les organisations communautaires.

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 un inhibiteur de protéase (IP) et / ou un inhibiteur d'intégrase ou d'autres classes thérapeutiques. Les combinaisons thérapeutiques fixes doivent être privilégiées pour favoriser l'observance et diminuer le coût de la prise en charge.

Les molécules utilisées doivent figurer sur la liste des médicaments essentiels du Mali ou bénéficier d'une autorisation spéciale de mise sur le marché et doivent être nécessairement pré-qualifiées par l'OMS et le PEPFAR.

Le traitement prendra en compte la prise en charge des comorbidités.

✓ **Protocoles thérapeutiques antirétroviraux chez l'adulte.**

❖ **Indications du traitement**

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

Si la numération de Lymphocytes T CD4 est disponible, on se basera sur la clinique (et la NFS en se basant notamment sur le taux de lymphocytes totaux)

Stade II ou III ou IV OMS, quelque soit le taux de lymphocytes T CD4
Stade I OMS avec un taux de lymphocytes T CD4 $\leq 500 /\text{mm}^3$

Pour les patients stade I OMS ayant un taux de lymphocytes T CD4 supérieur à $500/\text{mm}^3$, le traitement sera instauré en fonction de :

L'évolution clinique

L'existence de comorbidité : Hépatite B, Hépatite C, néphropathie ou autre atteinte d'organe liée au VIH

La charge virale quand elle est disponible (charge virale supérieure ou égale à 100000 copies/ml à deux contrôles (à trois mois d'intervalle) la motivation du patient.

Pour les patients asymptomatiques avec des lymphocytes T CD4 supérieur à $500/\text{mm}^3$ et une charge virale $<100.000\text{copies/ml}$, le traitement n'est pas recommandé et l'on procédera à une surveillance des lymphocytes T CD4 et de la charge virale tous les 6 mois

❖ **Si la numération des lymphocytes T CD4 n'est pas disponible**

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

Stade IV ou III ou II de l'OMS quel que soit le taux des lymphocytes totaux
Stade I OMS avec un taux des lymphocytes totaux $< 2100/\text{mm}^3$

❖ **Schémas thérapeutiques**

Jusqu'en 2018, est considéré comme schéma de première ligne tout schéma de première intention prescrit chez un sujet naïf de tout traitement antirétroviral. 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 VIH1**

Il associe deux inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI) et un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI). Le régime préférentiel en première intention est le suivant :

Tenofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV)

Les régimes alternatifs suivants sont possibles :

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

Zidovudine (ZDV, AZT) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV)

Tenofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) + Névirapine (NVP)

Abacavir (ABC) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV)

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

ARV	1ère		
------------	-------------	--	--

Ligne	TOXICITE LA PLUS FREQUENTE	CHANGEMENT
ABC	Réaction d'hypersensibilité	AZT ou TDF
AZT	Anémie sévère ou neutropénie < 500/mm ³	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
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 :

- Ne pas utiliser le Tenofovir (TDF) en cas d'insuffisance rénale (IR)
- En cas de troubles neuropsychiatriques graves (hallucination et psychose) imputables à l'Efavirenz cette molécule est remplacée par la Névirapine
- 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.
- En cas de toxicité hépatique ou dermatologique imputable à la Névirapine, cette molécule est remplacée par l'Efavirenz (surveillance régulière)
- En cas d'anémie imputable à la zidovudine, cette molécule est remplacée par le Tenofovir (TDF) ou Abacavir (ABC) en tenant compte de leur compatibilité
- En cas d'association Abacavir + Névirapine/Efavirenz il faut une surveillance clinique accrue.
- En cas d'anémie et/ou de neuropathies utiliser un schéma à base d'Abacavir et Tenofovir ou d'Abacavir et Lamivudine.

Il faut proscrire les associations suivantes :

Tenofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) + Abacavir (ABC), en raison de la fréquence élevée des échecs virologiques précoces et de la toxicité pancréatique.
--

- **Cas particuliers**

- **Traitement de la coinfection VIH/TB**

Le traitement antirétroviral doit être systématique chez toute personne vivant avec le VIH et présentant une tuberculose active quel que soit le taux de lymphocyte T CD4.

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. L'Efavirenz (EFV) sera préféré parmi les INNTI.

Les schémas de 1^{ère} ligne proposés sont :

1ère option :

Tenofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV)

2eme option : Zidovudine (AZT) + Lamivudine (3TC) + 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 TARV dès que possible dans 8 jours.

En cas de découverte de la tuberculose sous traitement ARV, adapter le traitement

- Si deux INTI + EFV ne pas changer le schéma 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 VIH-2, utiliser préférentiellement **Tenofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) + LPV/r**

Une ligne temporaire composée de 3 INTI : AZT+3TC+ABC pendant les deux premiers mois pourrait être une alternative au schéma préférentiel.

Tableau III: Les schémas de 2 ème ligne suivants sont proposés :

Schéma 1ère ligne	Schéma 2 ^{ème} ligne	
	INTI	IP
TDF +3TC +EFV	AZT+3TC	PV/r ou ATV/r
AZT + 3TC + EFV	TDF + 3TC	
ABC+ 3TC + EFV	TDF + 3TC AZT+ 3TC	

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

Le choix thérapeutique doit exclure les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse qui ne sont pas efficaces sur le VIH-2 ou sur le VIH-1 de groupe O.

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

Le traitement préférentiel de première ligne est le suivant :

Tenofovir (TDF) + 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) + ATV/r ou

Abacavir (ABC) + Lamivudine (3TC) + ATV/r ou

Zidovudine (AZT) + Lamivudine (3TC) + Abacavir (ABC)

- **Cas des patients ayant déjà reçu un traitement antirétroviral**

Patients ayant interrompu leur traitement antirétroviral de 1^{ère} ligne 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, TCD4, charge virale) sera effectué afin de leur proposer le meilleur traitement en fonction des molécules disponibles.

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

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

- **Patients ayant interrompu leur traitement antirétroviral de 2^{ème} ligne (Cf échec 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 ou adaptés en tenant compte de la disponibilité des ARV.

- **Coïnfections VIH/ hépatites virales**

- **En cas de coïnfection VIH et hépatite virale B**

Un traitement antirétroviral doit être mis en route chez tout patient coinfecté par le VIH et le VHB quel que soit le stade clinique VIH quand le taux de lymphocytes TCD4 $\leq 500/\text{mm}^3$ ou le taux de lymphocytes TCD4 $> 500/\text{mm}^3$ en présence d'une maladie hépatique sévère.

La définition opérationnelle de la maladie hépatique sévère est l'association de 2 signes cliniques (ictère ou ascite* ou hépatomégalie) plus

- Un signe biologique (albumine basse, bloc beta gamma, TP<70%, ALAT>2 fois la limite supérieure de la normale, CV du VHB >2000 UI/ml, Bilirubinémie conjuguée >30 µmol/l)
- Et/ou échographie (HTP, dysmorphie hépatique).

On privilégiera également l'Efavirenz à la Névirapine pour le VIH-1 et un IP boosté pour le VIH-2.

- **Le schéma thérapeutique de 1^{ère} ligne recommandée est le :**

TDF+3TC +EFV, si VIH-1

TDF+3TC+LPV/r, si VIH-2

Le schéma thérapeutique de 2^{ème} ligne recommandé est le :

TDF+ AZT+3TC + (LPV/r ou ATV/r)

NB : ATV/r n'est pas efficace sur le VIH-2

Une vaccination contre le virus de l'hépatite B est recommandée aux patients.

- **Traitement de 2^{ème} ligne**

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

Depuis 2019, le Mali a changé ces directives de la prise en charge du VIH :
INDICATIONS DU TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL [35]

Le traitement antirétroviral est indiqué dès la découverte du statut VIH+.

SCHÉMAS DE PREMIÈRE LIGNE : VIH1 [35]

• **ADULTES ET ADOLESCENTS**

Ils associent deux inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI) et un inhibiteur d'intégrase, préférentiellement le Dolutégravir.

Le **schéma PREFERENTIEL** de première intention est le suivant :

Tenofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) + Dolutegravir (DTG)

Le **schéma ALTERNATIF** de première intention est le suivant :

Tenofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV) 400

TRAITEMENT DE DEUXIEME LIGNE [35]

Il est indiqué chez un patient en échec thérapeutique documenté (Cf. chapitre échec thérapeutique). Chez un patient en échec thérapeutique, il est recommandé de renforcer l'observance avant d'envisager tout changement de ligne thérapeutique.

Gestion de l'échec de 1ère ligne chez l'adulte :

Si la CV plasmatique est supérieure à 1000 copies/ml :

- Vérifier et renforcer l'observance ;
- Contrôler la CV trois mois plus tard.
 - Si la charge virale revient inférieure à 1000 copies/ml, maintenir le traitement de 1ère ligne.
 - Si la charge virale reste supérieure à 1000 copies/ml, modifier le traitement dès que possible et passer en 2ème ligne.

SCHEMAS PROPOSES

Le schéma de 2^{ème} ligne doit inclure au moins 2 nouvelles molécules dont l'une issue d'une famille différente des familles utilisées en première ligne. La lamivudine (3TC) doit être toujours maintenue en 2^{ème} ligne.

En cas d'échec thérapeutique confirmé VIH 1 et 2 de la 1^{ère} ligne, le schéma préférentiel de deuxième ligne suivant est recommandé :

<p>2 inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques + 1 inhibiteur de protéase boosté Les IP préférentiels sont : Atazanavir/ritonavir (ATV/r) ou Lopinavir/ritonavir (LPV/r),</p>
--

Tableau IV : Les alternatives de seconde ligne possibles en fonction des schémas utilisés en première ligne et en cas de contre-indication ou de toxicité de l'une des molécules du schéma préférentiel [35]

SCHEMAS 1^{ERE} LIGNE	SCHEMAS 2^{EME} LIGNE	SCHEMAS 2^{EME} LIGNE ALTERNATIFS
TDF + 3TC + DTG	AZT + 3TC + ATV/r (ou LPV/r)	AZT + 3TC + DRV/r
Tenofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV) 400	AZT + 3TC + DTG	AZT + 3TC + ATV/r (ou LPV/r ou DRV/r)
Tenofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) + Raltégravir (RAL)	AZT + 3TC + ATV/r	TDF + 3TC + ATV/r (ou LPV/r)

SCHEMAS 1 ^{ERE} LIGNE	SCHEMAS 2 ^{EME} LIGNE	SCHEMAS 2 ^{EME} LIGNE ALTERNATIFS
TDF + 3TC + DTG	AZT + 3TC +ATV/r (ou LPV/r)	AZT + 3TC + DRV/r
Tenofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV) 400	AZT + 3TC + DTG	AZT + 3TC + ATV/r (ou LPV/r ou DRV/r)
Tenofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) + Raltégravir (RAL)	AZT + 3TC + ATV/r	TDF + 3TC + ATV/r (ou LPV/r)

- **ADOLESCENTES ET FEMMES EN AGE DE PROCREER**

- Les adolescentes et les femmes en âge de procréer sous une contraception efficace.

Le schéma **PREFERENTIEL** est le même que celui des adultes et adolescents.

- Les adolescentes et les femmes en âge de procréer ayant des difficultés d'accès à la contraception ou un désir d'enfant (procréation).

Il leur sera proposé le schéma alternatif suivant :

Tenofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV) 400

Définition de l'échec thérapeutique [29]

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

Echec virologique

- Impossibilité de 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

Un échec thérapeutique sera documenté par deux mesures de la charge virale à trois mois d'intervalle, avec un renforcement de l'observance. Mais la

constatation d'un échec clinique et immunologique permettra d'affirmer
l'échec de la première ligne de traitement.

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 l'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 l'absence de survenue d'une infection concomitante pouvant expliquer cette baisse.

Remarque :

Si le patient est asymptomatique et que l'échec n'est évoqué que sur des critères immunologiques, une confirmation par un deuxième dosage des lymphocytes TCD4 est immédiatement indiquée.

Si le taux de lymphocytes TCD4 reste bas après deux dosages consécutifs, il faut considérer qu'il s'agit d'un échec immunologique.

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

Chez les patients sévèrement immunodéprimés, l'apparition de nouveaux signes au cours des 3 premiers mois de traitement ARV ne signifie pas obligatoirement un échec clinique. Il peut en effet s'agir d'un syndrome de restauration immunitaire (cf. annexes), qui doit être traité pour lui-même sans modification des ARV. La décision de changer de traitement devra donc également tenir compte de l'évolution immunologique (TCD4) et, virologique (CV).

❖ Schémas proposés

Echec de 1^{ère} ligne

Pour les échecs de 1^{ère} ligne

Si la CV plasmatique est inférieure à 1000 copies/ml :

- Vérifier et renforcer l'observance
- Contrôler la CV trois mois plus tard

Si la CV plasmatique est ≥ 1000 copies/ml, modifier le traitement dès que possible et passer en 2^{ème} ligne. Si la charge virale reste inférieure à 1000 copies/ml, maintenir le traitement de 1^{ère} ligne

Le schéma de 2^e ligne doit inclure au moins 2 nouvelles molécules dont l'une issue d'une famille différente des familles utilisées en première ligne. La lamivudine (3TC) doit être toujours maintenue en 2^{ème} ligne.

En cas d'échec thérapeutique confirmé VIH 1 et 2 de la 1^{ère} ligne, le schéma préférentiel de deuxième ligne suivant est recommandé :

2 inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques + 1 inhibiteur de protéase boosté

Les IP préférentiels sont : Lopinavir-r (LPV/r)

Atazanavir-r (ATV/r).

Tableau V: Les alternatives de seconde ligne possibles en fonction des schémas utilisés en première ligne et en cas de contre-indication ou de toxicité de l'une des molécules du schéma préférentiel.

Schéma 1ère ligne	Schéma 2ère ligne	
	INTI	IP
AZT +3TC + (EFV ou NVP)	(ABC ou TDF) + 3TC	LPV/r ou ATV/r
TDF + 3TC + (EFV ou NVP)	(AZT ou ABC) + 3TC	
ABC+ 3TC + (EFV ou NVP)	3TC + (AZT ou TDF)	
AZT +3TC + (ABC ou TDF)	EFV ou NVP	

Echec de 2^{ème} ligne thérapeutique

Pour les échecs de 2^{ème} ligne

Si la CV plasmatique est inférieure à 1000 copies/ml

- Vérifier et renforcer l'adhésion
- Contrôler la CV trois mois plus tard

Si la CV plasmatique est supérieure ou égale à 1000 copies/ml, modifier le traitement dès que possible en tenant compte du résultat du test de résistance :

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

- En cas de présence de mutation de résistance : remplacer par une combinaison de molécules actives (discussion multidisciplinaire) et renforcer l'observance
Si le contrôle de la CV plasmatique est inférieur à 1000 copies/ml, maintenir le traitement de 2^{ème} ligne
Objectif du nouveau traitement : réduction de la CV d'au moins 2log à M3 et indétectabilité à M 6.
- Utiliser 2 ou 3 molécules actives au sein de la nouvelle combinaison (y compris des molécules appartenant à des classes déjà utilisées)
- Toute combinaison doit comprendre au moins une molécule complètement active plus une nouvelle molécule comme le Darunavir/ritonavir (DRV/r) ou le Raltégravir (RAL) en fonction du résultat du test de résistance.
- Différer le changement si 2 molécules sont actives au vue du résultat du test de résistance sauf chez les patients très immunodéprimés et ceux ayant un risque élevé de dégradation clinique et/ou immunologique.
- Si les options thérapeutiques sont limitées demander une utilisation compassionnelle des nouvelles molécules et la participation des essais cliniques sur des nouvelles molécules.

Les patients en échec de seconde ligne sans nouvelles molécules doivent continuer avec une combinaison bien tolérée.

Choix des molécules de 3^e ligne :

Les patients en échec virologique de 2^e ligne doivent être gérés en fonction du résultat du test de géotypage de résistance

Optimisation de la nouvelle combinaison thérapeutique de 3^{ème} ligne

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

- o Envisager de maintenir la Lamivudine (3TC) même en cas de présence de résistance documentée (mutation M184V)

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

Le schéma de troisième ligne recommandé sera : en fonction des molécules actives issues du génotypage.

‘- Si absence du génotypage, le staff proposerait.

Darunavir/r (DRV/r) + 1INTI sensible (3TC) + Raltégravir (RAL)

○ **Traitements associés aux antirétroviraux**

Prophylaxie des infections opportunistes

Le cotrimoxazole doit être prescrit (faible 400/80 mg 2 comprimés par jour ou fort 800/160 mg un comprimé /jour) chez :

Tout adulte symptomatique (stade II, III et IV)

Tout patient ayant un taux de lymphocyte TCD4 $\leq 350 / \text{mm}^3$

En cas de réaction au Cotrimoxazole, on procèdera, sous étroite surveillance, à un test de réintroduction progressive à raison de $\frac{1}{4}$ de comprimé à augmenter progressivement de $\frac{1}{4}$ de comprimé tous les deux jours jusqu'à la dose normale. On y associera un traitement symptomatique antihistaminique.

NB : Si le taux des lymphocytes TCD4 est supérieur à $350/\text{mm}^3$ et reste stable pendant au moins 6 mois, la prophylaxie peut être interrompue.

La chimio prophylaxie à l'isoniazide 5 mg /kg/j pendant 6 mois chez les malades indemnes d'une tuberculose active.

Une vaccination contre le virus de l'hépatite B sera proposée si l'antigène HBs et les anti-HBc sont négatifs. En cas de Lymphocyte TCD4 $\leq 500 / \text{mm}^3$, une double dose du vaccin (40 μg =20 μg X2) en une seule injection intramusculaire dans le deltoïde est administrée à M0, M1, M6 et M12.

En cas de Lymphocyte TCD4 $>500/\text{mm}^3$, il est administré la dose standard de 20 μg en injection intramusculaire dans le deltoïde à M0, M1 et M6.

Traitement curatif des Infections Opportunistes

Les infections opportunistes doivent être diagnostiquées, traitées et stabilisées avant de débiter un traitement antirétroviral.

En pratique, il est préférable de ne pas débiter au même moment les traitements des infections opportunistes (prophylaxie ou traitement d'attaque) et les antirétroviraux. Par exemple, on évitera de débiter conjointement le Cotrimoxazole et la Névirapine/Abacavir (risque majoré de rash cutané). Toutefois, il n'est pas nécessaire d'attendre plus d'un mois pour prescrire la Névirapine après le début d'un traitement par le Cotrimoxazole.

Traitement prophylactique des infections opportunistes

Les pathologies opportunistes infectieuses (exemple : la toxoplasmose cérébrale, la cryptococcose, la pneumocystose) nécessitent une prophylaxie secondaire jusqu'à obtenir une stabilité du taux des lymphocytes TCD4 supérieur à $350/\text{mm}^3$ pendant au moins 6 mois.

❖ Suivi des patients adultes et adolescents

Information et préparation du patient

Compte tenu de la chronicité du traitement ARV et de l'importance de l'observance pour son efficacité, chaque patient recevra une éducation thérapeutique avant le début de son traitement. Au cours des consultations qui suivront, une évaluation et un soutien à l'observance seront régulièrement effectués.

Le dépistage intrafamilial doit être systématiquement proposé afin de connaître le statut de l'ensemble de la famille.

La prévention secondaire du patient doit être envisagée avec ses partenaires sexuels.

Bilan initial et de suivi du patient

Bilan clinique pré-thérapeutique : examen clinique minutieux (incluant poids, taille, IMC, pression artérielle) et recherche d'une grossesse chez les femmes en âge de procréer.

Pré inclusion : sérologie VIH (typage) et numération des lymphocytes TCD4 **Le bilan initial** recommandé à l'initiation du traitement est le suivant :

- Numération Formule Sanguine (NFS)
- Transaminases (ALAT + ASAT)
- Glycémie
- Protéinurie (quantitative ou qualitative)
- Créatininémie et calcul de la clairance, Lipasémie
- Radiographie du Thorax
- Recherche de BAAR en cas de suspicion TB
- Antigène HBs
- Ac anti-VHC ou HCV
- Groupage Rhésus
- CV pour les malades asymptomatiques qui ont des TCD4 > 500/mm³

L'éducation thérapeutique du patient est indispensable.

Jour 15 évaluation de l'observance et de la tolérance, transaminases chez les patients sous Névirapine, recherche de la protéinurie et de créatininémie chez les malades traités par le Tenofovir (TDF)

Mois 1 : examen clinique incluant le poids, évaluation de l'observance et le bilan biologique suivant :

- Numération Formule Sanguine (NFS)
- Transaminases (ALAT + ASAT)
- Protéinurie
- Créatininémie/Clairance
- Glycémie

– Recherche de BAAR systématique

Après le 1^{er} mois de traitement, le suivi clinique sera maintenu à un rythme mensuel jusqu'au 3^{ème} mois.

NB : chez les patients sous TDF surveillance régulière de la créatininémie et clairance tous les mois jusqu'au 3^{ème} mois puis trimestriellement.

Mois 2 : examen clinique incluant le poids, prise de la PA et l'évaluation de l'observance et de la tolérance.

Mois 3 : examen clinique incluant le poids, la prise de la PA, l'évaluation de l'observance, et le bilan biologique suivant

- Numération Formule Sanguine (NFS)
- Transaminases (ALAT)
- Protéinurie
- Créatinémie/clairance-Glycémie
- Cholestérol et triglycérides
- Recherche de BAAR en présence ou non de signes d'appel TB

Mois 6, M12 et tous les 6 mois : examen clinique incluant le poids, l'évaluation de l'IMC, la prise de la PA, l'évaluation de l'observance et de la tolérance, l'efficacité clinique, le bilan biologique standard.

Après le troisième mois de traitement, le suivi clinique sera maintenu à un rythme au maximum trimestriel.

L'évaluation de la réponse immuno-virologique (numération des lymphocytes T CD4 et CV) au cours du traitement ARV sera effectuée tous les six mois ou au moins une fois par an et au besoin.

I.4.2. Prophylaxie antirétrovirale de la transmission du VIH de la mère à l'enfant

❖ Objectif

La prophylaxie médicamenteuse a pour objectif de diminuer le risque de transmission du VIH de la mère infectée à son enfant pendant la grossesse, l'accouchement et le post-partum.

Elle doit s'intégrer dans un programme global qui comprend :

- La prévention primaire de l'infection par le VIH.
- La prévention des grossesses non désirées chez la femme infectée par le VIH.
- La prévention de la transmission du VIH de la femme infectée à son enfant.
- Le traitement, soins et soutien (nutritionnel et psychosocial) pour la femme infectée par le VIH, son enfant et sa famille.

La PTME doit être intégrée au paquet minimum d'activités dans les structures de santé.

METHODOLOGIE

II- Méthodologie

II.1. Cadre et lieu d'étude :

Notre étude a été réalisée à Bamako dans le service de la pharmacie hospitalière du Centre Hospitalier Universitaire du Point « G ».

II.2. Type et période d'étude :

Il s'agissait d'une étude de cohorte rétrospective à partir du logiciel de suivi pharma, d'une étude épidémiologique transversale avec collecte prospective des données en procédant par entretien individuel pour compléter les informations de soin à partir de la base. Elle s'est déroulée d'Aout 2018 à Janvier 2019.

II.3. Population d'étude :

Elle a pris en compte tous les patients atteints par le VIH sous traitement ARV au CHU Point G pouvant se présenter à la dispensation.

II.4. Critères d'inclusion :

Ont été inclus dans notre étude tous les patients atteints du VIH sous traitement ARV, reçus au niveau de la dispensation du CHU Point G avec une ordonnance sur laquelle un changement de schéma était indiqué et ayant accepté de participer à l'étude.

II.5 Les critères de non inclusion :

N'ont pas été inclus dans notre étude tous les patients atteints du VIH sous traitement ARV, reçus au niveau de la dispensation du CHU Point G avec une ordonnance sur laquelle un changement de schéma était indiqué et n'ayant pas accepté de participer à l'étude ainsi que les envoyés des patients.

II.6. Echantillonnage :

La taille de notre échantillon était exhaustive.

Le recrutement des patients a été fait selon le changement de traitement effectué au cours de notre étude, tous les patients atteints du VIH sous traitement ARV, reçus au niveau de la dispensation du CHU Point G avec une ordonnance sur laquelle un changement de schéma était indiqué ayant pas accepté de participer à l'étude ont été pris en compte.

II.7. La collecte des données :

Les données ont été collectés à partir d'une fiche d'enquête préétablie et analysées sur SPSS version 25.0.

II.8. Variables de notre étude :

Elles ont été relatives au profil sociodémographique du patient :

❖ Sexe :

C'est un caractère physique permanent de l'individu humain, permettant de distinguer des individus mâles et des individus femelles.

❖ Age :

Durée écoulée depuis la naissance d'un être vivant.

❖ Résidence :

Fait de demeurer habituellement en un lieu déterminé.

✓ Les antirétroviraux :

❖ Définition :

Un antirétroviral (ARV) est une classe de médicaments utilisés pour le traitement des infections liées aux rétrovirus.

✓ **Les motifs des changements :**

❖ **Echec thérapeutique :**

Un échec thérapeutique est une situation dans laquelle se trouve un malade dont le traitement médical n'a pas/plus d'effet thérapeutique.

❖ **Rupture :**

C'est le moment où les stocks des médicaments sont indisponibles.

❖ **L'effet indésirable :**

Un effet indésirable d'un médicament est un effet défavorable induit ou potentiellement induit par le traitement (gêne, allergie, complications graves, y compris le décès). Cet effet peut être immédiat ou différé.

❖ **Erreurs de prescription et de dispensation :**

○ **L'erreur médicamenteuse :**

Événement iatrogène médicamenteux, évitable résultat d'un dysfonctionnement non intentionnel dans l'organisation de la prise en charge thérapeutique médicamenteuse du patient.

○ **Switch Thérapeutique :**

En pratique clinique, on peut être amené à envisager de passer à une ligne thérapeutique à une autre pour diverses raisons : Une baisse ou une perte d'efficacité, une intolérance voir des ruptures.

II.9. Aspect éthique :

Pour des raisons d'éthique, des précautions ont été prises pour ne pas divulguer l'identité des patients. Aucun nom ni aucune orientation permettant d'identifier un patient ne ressort dans notre étude. Chaque patient est alors identifié par un code unique. Les données de cette étude ne seront utilisées que pour des fins scientifiques et en aucun cas ces données ne seront utilisées pour des intérêts personnels ou pour révéler une identité quelconque.

RESULTATS

III- RESULTAS

Au total 2101 patients infectés étaient enregistrés sous traitement antirétroviral. Parmi eux, 110 soit 5,2% des patients suivis avaient fait l'objectif de changement d'au moins une molécule voire plusieurs molécules ARV.

Les données relatives sont décrites selon les différentes variables ci-dessous.

- **Variables sociodémographiques**

- **Le sexe**

Tableau VI: Répartition des patients selon le sexe.

Sexe	Fréquence	Pourcentage (%)
Masculin	41	37,3
Féminin	69	62,7
Total	110	100

Le sexe féminin était représenté dans 62,7%.

L'âge

Tableau VII: Répartition des patients selon la tranche d'âge.

Âge	Fréquence	Pourcentage (%)
15-25	3	2,7
26-36	27	24,5
37-47	24	21,8
48-58	34	30,9
59	22	20,0
Total	110	100,0

La moyenne d'âge a été 46,9, écart type 1,14 et l'extrême [25-76 ans].

La tranche d'âge la plus représentée a été celle de 48-58 ans avec 30,9% des cas.

La résidence

Tableau VIII: Répartition selon la provenance

Résidence	Fréquence	Pourcentage (%)
Bamako	75	68,2
Hors Bamako	34	30,9
Hors Mali	1	0,9
Total	110	100

Dans notre population d'étude 68,2% résidait à Bamako.

Types de VIH

Tableau IX: Répartition des patients selon le type de VIH.

Types de VIH	Fréquence	Pourcentage (%)
VIH-1	99	90
VIH-2	10	9,1
VIH-1 + VIH-2	1	0,9
Total	110	100

Dans notre cohorte 90% des patients étaient infectés par le VIH de type 1.

Le VIH de type 2 représentait 9,1% des cas et le type 1+2 avec 0,9% des cas.

Les molécules et combinaisons impliquées

Tableau X: Répartition des patients selon les molécules et combinaisons impliquées.

Molécules et combinaisons	Fréquence	Pourcentage (%)
Tenofovir-Lamivudine-Efavirenz	40	36,4
Lopinavir/ritonavir	21	19,1
Abacavir-Lamivudine	17	15,5
Raltégravir	11	10
Duovir	8	7,3
Duovir-N	8	7,3
Tenofovir-Lamivudine	3	2,7
Atazanavir/ritonavir	2	1,8
Total	110	100

Les combinaisons TDF-3TC-EFV ont représentées 36,4% des schémas.

Les prédicateurs du changement

Tableau XI: Répartition des patients selon les prédicateurs du changement.

Prédicateurs du changement	Fréquence	Pourcentage (%)
Rupture	50	45,5
Echecs thérapeutiques	20	18,2
Effets indésirables	20	18,2
Erreurs de prescription	15	13,6
Erreurs de dispensation	05	4,5
Total	110	100

Dans notre série 45,5% des switch thérapeutiques étaient dû aux ruptures d'ARV. Elles étaient suivies par les échecs thérapeutiques et les effets secondaires avec

respectivement 18,2% chacun. Les autres motifs de changement ont été les erreurs de prescription 13,6% et les erreurs de dispensations 4,5%.

Le nombre de changement

Tableau XII: Répartition des patients selon le nombre de changement.

Nombre de changement	Fréquence	Pourcentage (%)
Une fois	47	42,7
Deux fois	32	29,1
Trois fois	13	11,8
Quatre fois	8	7,3
Plus	10	9,1
Total	110	100

La plupart des malades ont subi un seul changement soit 42,7%.

COMMENTAIRES ET DISCUSSION

VI- COMMENTAIRES ET DISCUSSION

Nous avons réalisé une analyse de la cohorte des PVVIH suivies au Point G sous traitement ARV soit une période de six (6) mois au sein du service de la pharmacie hospitalière du CHU point G.

Sur les 2101 patients, 110 soit 5,2% ont subi au moins un changement de traitement pendant notre période d'étude.

Certaines limites inhérentes à la collecte d'information ont été notées. Certains patients n'ont pas été interviewés car ne sont pas venus pour le renouvellement de l'ordonnance et avaient envoyé un parent pour prendre les ARV en lieu et leur place. Une prise de contact par appel téléphonique a été effectuée pour faire l'enquête mais une patiente n'a pas souhaité répondre aux questions posées.

Malgré, nous avons pu identifier les déterminants liés aux changements de traitement dans la file active du CHU du Point G.

Pendant notre période d'étude, tous les patients ayants subi un changement pour cause « d'échec thérapeutique » n'ont pas fait le « génotypage » ; il y'avait juste une question de suspicion de résistance (en général un échec thérapeutique, clinique et immunologique) et le changement était dans l'immédiat pour ceux ayants subi pour rupture.

Au cours de notre étude nous avons eu de cas dû aux ruptures et le switch thérapeutique était dans l'immédiat tandis qu'il ne doit pas être envisagé chez un patient en succès thérapeutique que lorsque la charge virale est inférieure à 50 copies/ml de sang depuis au moins six (6) mois [7].

✓ **Profils sociodémographiques :**

❖ **Sexe :**

Le sexe féminin était plus représenté dans notre échantillon avec 62,7% des cas avec un sex-ratio de 0,6. Notre résultat confirme la tendance à la féminisation de l'infection par le VIH décrit au Mali. Il est comparable à ceux rapportés par Koumaré [30] à Bamako au CHU Point G en 2010 et Thiam [31] au service Hépatogastro-Entérologie du CHU Gabriel Touré en 2006 qui ont respectivement retrouvés 60,2% et 57,6% de sujets de sexe féminin dans leurs séries. Cette prédominance féminine dans notre étude pourrait s'expliquer d'une part, par la manière dont l'appareil génital féminin est disposé et d'autre part par la récurrence des infections génitales [32]. Et également du fait que les femmes prédominent dans la société malienne et chez les PVVIH [5].

❖ **Age :**

L'âge moyen était de 46,9 ans avec les extrêmes de 25-76 ans. Il est connu que l'infection par le VIH touche plus les adultes jeunes au Mali. De même, avec le traitement anti rétroviral, les PVVIH vivent plus longtemps, donc nous assistons au vieillissement de notre cohorte. En effet, depuis juillet 2004, le Mali a adopté la gratuité de la prise en charge (ARV, bilan et traitement des infections opportunistes) à travers l'IMAARV. Ce qui a permis une décentralisation de la PEC du VIH et l'accès équitable aux ARV. Cela a conduit à augmenter nos files actives, améliorer la PEC et permettre aux patients de vivre longtemps avec une meilleure qualité [4].

La tranche d'âge la plus représentée était [48-58] ans avec 30,9%.

L'amélioration des stratégies de dépistage a conduit aussi à dépister d'avantage même les personnes de plus de 50 ans et cela indépendamment des signes en faveur d'une immunodépression. La proportion de personnes âgées (PVVIH de plus de 50 ans) augmente ainsi en raison de l'effet combiné de la trithérapie et du dépistage de nouveaux cas âgés. D'après Pialoux en France, contrairement à une idée reçue,

les sujets de plus 50 ans sont plus à risque d'être infectés par le VIH que le reste de la population. Il rapporte qu'une personne de plus 50 ans a plus de probabilité d'être contaminée et moins de probabilité d'être dépistée. Entre 2003 et 2011, la proportion des plus 50 ans parmi les découvertes de séropositivités est passée de 12% à 17%. Il rapporte aussi que les « Seniors » avaient globalement autant d'infections sexuellement transmissibles (IST) que les jeunes, presque autant de partenaires mais qu'ils utilisaient moins le préservatif [34].

❖ **Résidence :**

Les résidents de Bamako étaient les plus nombreux avec 68,2%, cette prédominance pourrait s'expliquer par le fait que l'étude a été menée ici à Bamako au CHU Point G. Malgré que l'accès soit difficile, la majorité de notre échantillon résidait à Bamako.

✓ **Biologie :**

❖ **Type de VIH :**

Les patients infectés par le VIH1 étaient les plus représentés avec 90% contre 9,91% pour le VIH2 et 0,9% pour VIH1+2. Au Mali, le type 1 est plus fréquent [36].

✓ **Les molécules et combinaisons impliquées dans les changements :**

Au moment de faire notre enquête, selon le protocole thérapeutique qui était en vigueur, il était recommandé en schéma de première ligne pour le VIH-1 d'associer 2 INTI + 1 INNTI, de préférence l'association Tenofovir/Lamivudine/Efavirenz, à raison surtout de la simplicité des prises avec un seul comprimé en combinaison fixe [29].

Dans le protocole thérapeutique actuel Le **schéma PREFERENTIEL** de première intention est le suivant : [35]

Tenofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) + Dolutegravir (DTG)

Le **schéma ALTERNATIF** de première intention est le suivant :

Tenofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV)
400

Dans notre série 36,4% des patients VIH type 1 qui étaient soumis à ce schéma ont connu au moins un changement d'une ou de plusieurs molécules. Concernant les changements avec ce schéma de première ligne avec cette combinaison : 2INTI+1INNTI, ce constat a été fait dans plusieurs autres études : Doumbia [5] à l'hôpital et à l'USAC du CSREF de Gao en 2010, Koumaré [30] à Bamako au CHU Point G en 2010 aussi, Thiam [31] au service Hépatogastro-Entérologie du CHU Gabriel Touré en 2006, Diarra [33] au CESAC de Mopti en 2008 au Mali.

Les motifs du changement :

- La rupture de stock était le motif de substitution le plus représenté avec 45,5% des cas.

D'après une étude réalisée par Koumaré en 2010 à Bamako au CHU point G, la rupture de stock était le motif de changement dans 90%. Une autre étude conduite en 2006 au service d'hépatogastro-entérologie du CHU Gabriel Touré par Thiam a rapporté que 18,9% des changements de molécules étaient attribuables à une rupture [31].

Les ruptures étaient liées généralement à un certain nombre de motifs à savoir :

Le pharmacien responsable doit établir une fiche de stock enfin de déterminer la sortie journalière des ARV.

La mise en jour du stock dans la machine enfin évalué le niveau de stock.

En ce qui concerne l'élaboration du bon de site, le pharmacien doit le faire une fois que le stock minimum est atteint.

- La lenteur administrative dans l'exécution du bon de commande des ARV : Itinéraire de commande et de livraison est complexe, en effet après l'élaboration du bon par le pharmacien responsable, il doit être validé par le chef de service, puis transmis au coordinateur du site (Point G est le site A) pour signature, après le coordinateur arrive au niveau de la direction de l'hôpital pour la signature du DG puis l'envoi au niveau de la cellule sectorielle du lutte contre le VIH au Ministère de la santé pour validation selon le besoin du dit site. Une fois validé par la cellule l'envoi est effectué à la PPM. Cette procédure de ravitaillement de la pharmacie hospitalière reste longue, il convient d'élaborer ou de réviser ce circuit de manière à ce que la structure soit ravitaillée à temps selon les besoins du moment.
- Le retard d'exécution des bons de commande à la PPM [31]

La livraison est sensée être effectuée par la PPM une semaine après l'envoi du bon mais elle peut durer jusqu'à deux mois dès fois et lors que la PPM est prête pour

la livraison, le pharmacien responsable de la dispensation est informé par un coût de fil téléphonique.

- Les échecs thérapeutiques et les effets indésirables occupent 18,2%, ce résultat est inférieur à celui de Thiam [31] avec 80,8% dû uniquement aux effets indésirables. Les cas de résistance observés dans notre étude étaient dû en général aux inobservances qui pouvaient être liés à plusieurs facteurs : le moyen de transport de la ville vers le site de Point G, la difficulté des prises des médicaments pour ceux dont les conjoints ne sont pas informés de leurs statuts VIH.

NB : Pendant notre période d'étude, tous les patients ayant subi un changement pour cause « d'échec thérapeutique » n'ont pas fait le « génotypage » ; il y'avait juste une question de suspicion de résistance (en général une étude clinique, virologique et immunologique). La réalisation du génotypage à chaque inclusion et en cas de changement pour échec thérapeutique est un très grand souhait dans la prise en charge du VIH/Sida au Mali.

- Dans nos effets indésirables : tous les patients insuffisants rénaux qui présentaient une intolérance à la Névirapine ont subi un changement dans lequel la Névirapine a été remplacée par l'Efavirenz. Les patients présentant une intolérance vis-à-vis à la Zidovudine ont également subi un changement : Zidovudine a été remplacée par Abacavir-Lamivudine. Un seul cas était dû à des réactions cutanées dans la première semaine du changement (l'intolérance à Abacavir-Lamivudine) et un autre cas dans un but de diminuer le nombre de prises par jour (Lopinavir-R 2cp×2/j a été remplacé par Atazanavir-R 1cp/j).

✓ **Le nombre de changement :**

La plupart de nos malades 42,7% n'ont subi qu'un seul changement. Ce constat a été fait dans plusieurs études :

Doumbia [5] avec 87,6% à l'hôpital et à l'USAC du CSREF de Gao en 2010,

Thiam [31] avec 94,2% au service Hépatogastro-entérologie du CHU Gabriel

Touré en 2006 et Diarra [33] avec 73,8% au CESAC de Mopti en 2008 au Mali.

Cette différence entre les valeurs pourrait s'expliquer par le lieu d'étude et le moment d'étude.

CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

➤ **CONCLUSION :**

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

La monopolisation de l'importation des ARV par la PPM ne permet pas un approvisionnement suffisant des sites, le retard d'exécution des bons de commande et la mauvaise gestion des ARV engendrent ainsi la rupture de stock.

Sur les 2101 patients, 110 soit 5,2% ont subi au moins un changement de traitement pendant notre période d'étude. Le sex-ratio a été en faveur des femmes (0,6), la moyenne d'âge a été 46,9 ans. 68,2% de notre population d'étude résidait à Bamako, les patients infectés par le VIH-1 étaient les plus représentés avec 90%. Les schémas thérapeutiques associant 2INTI + 1INNTI (TDF+3TC+EFV) ont été les plus prescrits soit 36,4%. La rupture de stock a été les motifs de changement les plus remarquables chez nos patients avec 45,5%. Nous avons constaté que la majorité de nos patients a subi un seul changement. Pendant notre période d'étude, tous les patients ayant subi un changement pour cause « d'échecs thérapeutiques » n'ont pas fait le « génotypage » ; il y'avait juste une question de suspicion d'échec thérapeutiques (en général une étude clinique, virologique et immunologique). Inclure donc le génotypage pour réellement justifier les résistances.

Malgré ces changements et quelques problèmes rencontrés, les résultats obtenus à la fin de notre étude encouragent à la prescription et incitent à l'utilisation adéquate des ARV par les patients.

➤ RECOMMANDATIONS

Ces résultats nous amènent à faire les recommandations suivantes :

Aux MEDECINS PRESCRIPTEURS

- Améliorer les outils de travail.
- Avoir une prescription adéquate dès la première prise en charge afin d'éviter le changement de traitement.
- Renforcer d'avantage les programmes d'informations.
- Etablir une relation de confiance avec son patient afin de permettre à celui-ci d'aborder sans tabous les éventuelles difficultés liées à la prise des médicaments.

AUX PHARMACIENS

- Passer les commandes au niveau de la PPM en ayant un stock minimum pour éviter les ruptures.
- Assister les étudiants stagiaires pour éviter les erreurs de dispensation.
- Dispenser avec des bons conseils d'utilisations à l'appui afin que les patients ne faillissent pas devant certains effets secondaires car ce sont des effets généralement passagers.
- Renforcer la communication.

AU GOUVERNEMENT DU MALI

- Permettre la participation du personnel médical aux fora internationaux et nationaux pour la formation et un enrichissement dans les bonnes pratiques de la prescription et de la dispensation.
- Trouver les moyens nationaux pour le génotypage.
- Avoir un agrément pour les laboratoires au Mali.

REFERENCES

REFERENCES

[1] - Organisation mondiale de la santé ; 2018. VIH/SIDA. In WWW.Who.int/topics/hiv_aids/fr. [Consulté : 20/03/2018 à 09h53mn].

[2] – ONUSIDA. Dernières statistiques sur l'état de l'épidémie de sida 2018. Fiche d'information 2018. In www.unaids.org/fr/resources/fact-sheet. [Consulté : 29/07/2019 à 20h09mn].

[3] – Cellule de planification et de statistiques (CPS/SSDSPF), Institut National de la Statistique (INSTAT), Centre d'études et d'Information Statistiques (INFO-STAT) (2012-2013). Enquête démographique et de santé au Mali (EDS-V) 2012-2013.

[4] – WORLD HEALTH ORGANIZATION, et al. Améliorer l'accès aux traitements antirétroviraux dans les pays à ressources limitées : recommandations pour une approche de santé publique. 2003.

[5] – **MB. DOUMBIA**. Les changements thérapeutiques chez les patients sous ARV à l'hôpital et à l'USAC du CSREF de Gao : septembre 2006 à septembre 2009. Thèse de Doctorat. Thèse de Pharmacie, Bamako 2010 ; N°65.

[6] – **ESSOMBA, Emmanuel Noel, ADIOGO, Dieudonné, KOUM, Danielle Christiane Kedy**, et al. Facteurs associés à la non observance thérapeutique des sujets adultes infectés par le VIH sous antirétroviraux dans un hôpital de référence à Douala. The Pan African Medical Journal, 2015, vol. 20.

[7] – **Marianne L'Henaff**. Les nouvelles recommandations de prise en charge des personnes infectées par le VIH. Journal du Sida n°189. 2006 Octobre.

[8] Wikipedia. Historique du VIH. In https://fr.wikipedia.org/wiki/Virus_de_l%27immunodéficience_humaine. Consulté : le 07/03/2020 à 11h10mn.

[9] – ENS Lyon. La structure du VIH. Consulté 24-02-2020 à 13H15mn. Disponible sur acces.ens-lyon.fr » html » strucvih.

[10] – **A. MAMETTE.** Virologie médicale : à l’usage des étudiants et praticiens. La Madeleine ; 14^e édition ; 1992 ; P469.

[11] – **B. SINOUSI.** Virologie fondamentale de l’infection VIH. DOIN ; Paris ; 2004: 3-9.

[12] –**JM. COFFIN.** Structure and classification of retrovirus in levy J A. The retroviridae. New York: plenum, 1992: 19-50.

[13] –**D KLATZMANN, F BARRE-SINOUSI, MT NUGEYRE, C DANQUET, E VILMER, C GRISCELLI et al.**

Selective tropism of lymphadenopathy associated virus for helper-inducer T lymphocytes. 1984 : Science, 6 ; 225(4657) ; 59-63.

[14] Wikipedia. La structure du VIH et son cycle de réplication. In <https://fr.wikipedia.org/wiki/structure-du-vih-et-son-cycle-de-replication>.

Consulté 14-03-2019 à 11H56mn.

[15] - **COMPETENCES DE COUNSELLING.** En matière de VIH/SIDA accès sur la PTME, Bamako, septembre 2003.

[16] – **C KATLAMA, G PIALOUX, PM GIRARD.** Traitements antirétroviraux. DOIN ; Paris ; 2004 :229-330.

[17] – **BI GORE.** Suivi de la dispensation des ARV au service de maladies infectieuses et tropicales du CHU-Treichville d’octobre 1998 à décembre 2000. Thèse, Pharm, Abidjan 2001, n°560.

[18] Conseil national du sida et des hépatites virales. Tableau synoptique des médicaments antirétroviraux. In

http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm_it/index.php?p_site=AMELI).

Consultés le 03/03/2020 à 13h00mn. Date mise en jour : mars 2018.

[19] -**JF DELFRAISY.** Traitement ARV dans la prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH. Recommandation du groupe expert, Rapport 1999 ; 51-84.

[20] – **F GIMENZ, M BRAZIER, COLOP J ET AL.** Pharmacie clinique et thérapeutique Paris : Masson, 2000 ; 10-6.

[21] -**ZH MAIGA.** Suivi à court terme des patients sous traitement ARV : six mois. 2003.

Thèse de Doctorat. Thèse de Pharmacie. Bamako 2003, N°44.

[22] -**JF DELFRAISY.** 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 ; Presse Med. 2000 ; 29(1) : 25-28 ; P5362.

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

Thèse, Pharm ; Bamako ; 2002 ; N°26.

[24] - **J DORMONT.** Stratégies d'utilisation des ARV dans l'infection par le VIH. Paris: Flammarion, 1998, 275-286.

[25] – **MS HIRCH, B CONWAY, D'AQUILART** et Al. Antiretroviral drug resistance testing in HIV infection of adults: implications for clinical management. JAMA; 1998; 279: 1984-91.

[26] - **A Molla, M KORNEYVA, Q GAO** et Al. Ordered accumulation of mutations in HIV protease confers resistance to ritonavir. Nature Med 1996 : 2(7) ; 760-6.

[27] - **M Salou.** Accessibilité au diagnostic précoce de l'infection à VIH et caractérisation moléculaire de la résistance aux ARV en milieu pédiatrique au Togo. 2016. These de doctorat. These, pharmD ; Lome ; N°576.

[28] -**C KATLAMA, G PIALOUX.** Suivi et prise en charge des patients. DOIN, Paris ; 2004 : 331-337.

[29] - Ministère de la santé et de l'hygiène publique, Secrétariat général, Cellule de coordination du comité sectoriel de lutte contre le sida. La politique et

protocoles de prise en charge antirétroviral du VIH/SIDA au MALI 11 Mars 2008. In www.who.int/hiv/ands/Mali-2008.pdf-11mars 2008.

[30] – **M KOUMARE**. Etude sur les changements des régimes thérapeutiques chez les personnes vivant avec le VIH/sida sous traitement ARV et suivies au centre Hospitalier Universitaire du Point-G. 2010. Thèse de doctorat. Thèse pharmacie, Bamako, N°95.

[31] – **P THIAM**. Les changements de schémas thérapeutiques au cours du traitement antirétroviral de l'infection par le VIH. 2006. Thèse de doctorat. Thèse pharmacie Bamako 2006, N°38.

[32] – **IB AMADOU**. La trithérapie antirétrovirale au cours de l'infection par le virus l'immunodéficience humaine de l'adulte : Novembre 2001 à Juin 2004. 2005. Thèse de doctorat. Thèse Med, Bamako 2005, N°220.

[33] – **Y DIARRA**. Les changements thérapeutiques chez les patients sous traitements antirétroviraux au CESAC de Mopti de Janvier 2006 à Décembre 2007. 2008. Thèse de doctorat. Thèse Pharmacie ; Bamako, N°72.

[34] – Journal de presse écrite par **Vincent Olivier**. VIH : L'âge ne protège pas du sida. 26/11/2014 à 14H00mn, mis à jour à 14H12mn. Disponible sur <https://www.lexpress.fr> » sante.

[35] - Ministère de la santé et de l'hygiène publique, Secrétariat général, Cellule de coordination du comité sectoriel de lutte contre le sida. La politique et protocoles de prise en charge antirétroviral du VIH/SIDA au MALI 08-10 octobre 2019.

[36] – Guide du savoir. Sida ; VIH1 et VIH2. Bibliothèque municipale de Lyon. Janvier 2006.

ANNEXE 1

ANNEXES

FICHE D'ENQUETE

Objet : Etude des changements de schémas thérapeutiques au cours du traitement antirétroviral chez les patients suivis au Centre Hospitalier Universitaire du Point « G ».

Fiche d'enquête :

❖ **Le profil des patients subissant les changements de traitement :**

Sexe : /___/

1. Masculin 2. Féminin

Age : /___/

1. [15-25] 2. [26-36] 3. [37-47]
4. [48-58] 5. [59+]

Résidence : /___/

1. Bamako 2. Hors Bamako 3. Hors Mali

❖ **Types de VIH : /___/**

- 1.VIH-1 2.VIH-2 3.VIH-1 + VIH-2

❖ **Les molécules et combinaisons impliquées dans les changements de traitement : /___/**

Nom des molécules ou combinaisons	Compositions	Dosages	Posologies	Commentaires
1. Atazanavir-R	Sulfate d'Atazanavir/ Ritonavir	300 mg/100 mg	1cp par jour	
2. Darunavir	Darunavir	600mg	1cp deux fois par jour	
3. Duovir	Lamivudine/Zidovudine	150 mg/300 mg	1cp deux fois par jour	
4. Duovir-N	Lamivudine/Zidovudine/ Nevirapine	150 mg/300mg/150 mg	1cp deux fois par jour	
5. Efavirenz 200 mg	Efavirenz	200 mg	1cp par jour	
6. Efavirenz 600 mg	Efavirenz	600 mg	1cp par jour	
7. Lopinavir/ritonavir	Lopinavir/ritonavir	200 mg/50 mg	2cp deux fois par jour	
8. Kivexa	Abacavir/Lamivudine	600 mg/300 mg	1cp par jour	
9. Nevirapine	Nevirapine	200 mg	1cp deux fois par jour	
10. Raltégravir	Raltégravir	400 mg	1cp deux fois par jour	
11. Ritonavir	Ritonavir	100 mg	1cp deux fois par jour	
12. Tenofovit/Lamividune	Fumarate de Tenofovir Disoproxil/Lamivudine	300 mg/300 mg	1cp par jour	
13. Tenofovir-Lamividine- Efavirenz	Fumarate de Tenofovir Disoproxil/ Lamivudine/Efavirenz	300 mg/ 300 mg/600 mg	1cp par jour	

❖ **Les prédateurs des changements : / ___ /**

1. Résistance
2. Rupture
3. Effets indésirables
4. Choix du malade
5. Erreurs de prescription
6. Erreurs de dispensation

Commentaires :

.....

.....

.....

.....

❖ **Le nombre de changements : / ___ /**

1. Une fois
2. Deux fois
3. Trois fois
4. Quatre fois
5. Plus

ANNEXE 2

Fiche signalétique

Nom : SACKO

Prénom : Binta M

Date et lieu de naissance : 01 octobre 1993 à Nara (Mali)

Contact : 00-223-74-76-28-69

Adresse email : sackobintam@gmail.com

Titre de thèse : étude des changements de schémas thérapeutiques au cours du traitement antirétroviral chez les patients suivis au Centre Hospitalier Universitaire du Point-G

Année Universitaire : 2019-2020

Ville de Soutenance : Bamako

Lieu de Dépôt : Bibliothèque de la FMOS-FAPH

Secteur d'intérêt : Pharmacologie, Santé publique, Virologie, Bactériologie.

Résumé : L'objectif de la présente étude était d'analyser les changements de régime thérapeutique au cours du traitement ARV au CHU du Point G.

Il s'agissait d'une étude de cohorte rétro-prospective qui s'est déroulée d'Aout 2018 à Janvier 2019. Sur les 2101 patients, 110 soit 5,2% des patients suivis avaient fait l'objectif de changement d'au moins une molécule voire plusieurs molécules ARV. Le sexe féminin était le plus représenté 62,7%.

La moyenne d'âge a été 46,9, écart type $\pm 1,14$ et l'extrême [25-76 ans].

Les combinaisons TDF-3TC-EFV ont représentées 36,4% des schémas. Dans notre série 45,5% des switch thérapeutiques étaient dû aux ruptures d'ARV.

La plupart des malades n'ont subi un seul changement soit 42,7%.

Malgré ces changements et quelques problèmes rencontrés, nos résultats encouragent à la prescription et incitent à l'utilisation adéquate des ARV par les patients.

Mots clés : Changement, Schémas thérapeutiques, Traitement antirétroviral, CHU Point-G.

Data sheet

Name: SACKO

First name: Binta M

Contact: 00-223-74-76-28-69

Email adress: sackobintam@gmail.om

Date and birthplace: 01 october 1993 in Nara (Mali)

Thesis topic: study of changes in therapeutic schema during antiretroviral treatment of patients followed at CHU Point-G

University year: 2019-2020

Town of defended: Bamako

Deposit local: FMOS-FAPH library

Focus Area: Pharmacology, Public Health, Virology, Bacteriology

Summary: The objective of this study was to analyze changes in therapeutic schema during ARV treatment at Point G Hospital.

This was a retro-prospective cohort study that ran from August 2018 to January 2019. Of the 2101 patients, 5.2% of the patients followed had changed at least one molecule or even several ARV molecules. The female sex was the most represented with 62.7%.

The average age was 46.9, standard deviation - 1.14 and extremes were [25-76 years].

TDF-3TC-EFV combinations represented 36.4% of the schematics. In our series 45.5% of therapeutic switches were due to lack of ARV.

Most patients have not undergone a single change, or 42.7%.

Despite these changes and some problems encountered, our results encourage prescribing and encouraging patients to use ARVs properly.

Key words: swithes, antiretroviral treatment, therapeutic schemas, CHU Point G

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 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'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

JE LE JURE

