

UNIVERSITE DE BAMAKO
Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-
Stomatologie

Année Universitaire 2007-2008

Thèse N° /...../

**PRESCRIPTION DE L'ASSOCIATION
3TC/D4T/NVP CHEZ UNE COHORTE DE
PATIENTS ADULTES INFECTES PAR LE VIH
DANS LE SERVICE D'HEPATO-GASTRO-
ENTEROLOGIE DU CHU GABRIEL TOURE
DE MAI 2006 à MARS 2007.**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le / /2008 à ...devant la Faculté de Médecine
de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie du Mali

Par Monsieur Ladjali Kalifa Doumbia
Pour obtenir le grade de Docteur en Pharmacie (Diplôme d'Etat)

Jury

Président : Professeur Flabou BOUGOUDOGO

Membre : Docteur Abdoulaye KALLE

Co-directeur : Docteur Dramane KONE

Directeur : Professeur Moussa Y MAIGA

DEDICACES ET REMERCIEMENTS

DEDICACES

Je dédie ce travail :

A ALLAH LE TOUT PUISSANT, LE CLEMENT, LE MISERICORDIEUX, AINSI QU'A SON ENVOYE, LE PROPHETE MOHAMED, PAIX ET SALUT SUR LUI.

A mon père Siaka Doumbia :

Tu as toujours été présent, dans les moments les plus importants de ma vie. Auprès de toi j'ai appris la crainte de Dieu, la rigueur dans le travail, le respect des autres, et l'honnêteté. Que Dieu vous garde (maman et toi) encore longtemps à nos côtés (mes frères et moi) afin qu'un jour, nous soyons à la hauteur de vos espérances.

A ma mère née Traoré Fatoumata Doumbia :

L'amour et l'éducation que j'ai reçus de toi, m'ont toujours guidé dans la vie. Ce travail est le fruit de ton amour filial, Je veux que tu saches que je t'aime très fort.

A feu El Hadj Kalifa Traoré :

Malgré ton absence tu restes et tu resteras présent dans nos esprits. Dors en paix et que Dieu te bénisse.

A ma grand mère chérie Bintou Traoré :

Merci pour ton affection, tes prières et tes conseils, que Dieu te garde encore longtemps auprès de nous. Je t'aime tellement.

A mes oncles et tantes Bakary Traoré, Assita Traoré, Bakary Koné, Morho Doumbia, Massandjé, Assita Maiga, Arafata Maiga, Yacouba santara :

Pour vos conseils, vos encouragements et pour le soutien moral, trouvez ici ma sincère reconnaissance.

A mes frères et sœurs Aboudramane Doumbia, Vassirki Doumbia, Djénéba Doumbia, Bintou Traoré, Aichatou Doumbia :

Merci pour votre soutien à tous, je n'oublierai jamais ce lien de fraternité qui nous unis. Ce travail est aussi le vôtre.

A Toumani Sidibé , Antarou Ly, Alou Maccalou , Dahirou Tall , :

Plus que des amis nous sommes devenus des frères, merci pour ces merveilleux moments passés ensemble. Restons solidaires et bonne carrière professionnelle à vous.

A Issa Sidibé et Alassane Sidibé :

Pour toutes ces années passées ensemble, pour votre soutien et vos conseils je vous dis merci.

A mes amis Modibo Sangaré, Dramane, Lacina Diallo, Ibrahim Koné, Abdoulaye Siby, Malick Fanny :

Je n'oublierai jamais, la joie de vivre qui régnait au sein du groupe, je vous aime et encore merci pour votre sympathie.

A mes amies Awa Traoré, Nina Soumahoro, Nicole Karaboylia, Saly, Coumba, Anna, Aida, Aicha Mariko, Nene Kouyaté, Kadi Mariko...

Votre amitié et vos encouragements m'ont été d'un grand réconfort.

À la promotion Drissa Diallo :

Pour toutes ces belles années, que nous avons passées ensemble au cours de notre formation. Courage et plein succès dans vos carrières respectives.

À la communauté Ivoirienne de Bamako

Au peuple Malien :

Pour l'accueil et l'hospitalité que m'a offert ce beau pays.

À tous mes cousins et cousines :

REMERCIEMENTS

*Au corps professoral de la faculté de médecine, de pharmacie et d'odontostomatologie (FMPOS) de Bamako,
Pour l'enseignement et la formation reçus.*

*Au Professeur Moussa Y. Maiga,
Pour m'avoir accepté dans votre service et pour l'encadrement reçu.*

*Au Docteur Dramane Koné,
Votre amour pour le travail et votre esprit d'ouverture ont suscité notre admiration, nous avons pu bénéficier de vos connaissances et de votre encadrement. Recevez toute notre gratitude et notre reconnaissance.*

*Aux Docteurs Kallé Awa Dembélé et Souaré Salimata Sissofo,
Sincères remerciements pour votre contribution à la réalisation de ce travail et pour l'ambiance qui a régné durant les mois que nous avons passés dans votre service.*

Au Docteur Abdoulaye Kallé,

Pour votre disponibilité et pour l'encadrement reçu.

*A tout le Personnel de la Pharmacie du CHU Gabriel Touré en l'occurrence **Tonton Bah, Tonton Salim, Moussa Traoré, Keïta, Camara, Mme Keïta, Angéline, Mariama Traoré, Major Maïga, Sidibé, Wara.***

*Au personnel de la pharmacie **Badji Sissoko**, en l'occurrence **Docteur Badji Sissoko, Adaman, Tantie Astan, Iso, Siaka Dembélé, Saly Dagnogo, Brahima Diarra, Ami, Diawara, Tahirou, Aboulaye, Touré, Maïga, Cherif.***

Merci pour votre soutien à tous.

A la famille Sidibé,

Vous m'avez accueilli comme si j'étais votre propre fils, et largement contribué à ce que je suis aujourd'hui, je vous en serai éternellement reconnaissant. Que Dieu vous bénisse.

*-A toute la famille **Doumbia** (Bamako)*

*-A la famille **DIANNE***

*-A la famille **Santara***

*-A la famille **Coulibaly***

*-A la famille **MAÏGA***

*- A mes aînées : **Dr Karim Coulibaly, dr Mariane , dr Diaby dr Ousmane Coulibaly, dr Fatou fofana, dr Dicko Alphadi;** merci pour vos conseils.*

HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY

Aux honorables membres du jury

A notre maître et président du jury le professeur Flabou Bougoudogo,

- **Professeur en Bactériologie et Virologie,**
- **Directeur général de l'INRSP,**
- **Responsable du cours de Bactériologie et de Virologie à la FMPOS.**

Cher maître,

C'est un grand plaisir et un honneur que vous nous faites en acceptant de présider ce jury de thèse malgré votre calendrier très chargé.

Nous avons été profondément marqués par votre abord facile, votre générosité, votre disponibilité et votre sollicitude.

Nous sommes fiers de l'enseignement de qualité que vous nous avez délivré.

Vos conseils et remarques ont été d'une grande utilité à l'amélioration de ce travail,

Qu'il nous soit permis cher maître de vous exprimer notre profonde gratitude.

A notre maître et juge le Docteur Kallé Abdoulaye,

- **Médecin spécialiste en Hépatogastroentérologie à l'hôpital Gabriel Touré.**

Cher maître,

Nous sommes très flattés de vous compter parmi les membres de ce jury. Votre rigueur, votre disponibilité, votre savoir faire et vos compétences ont contribué à l'amélioration de ce travail.

Veillez trouver ici cher maître l'expression de notre sincère reconnaissance.

A notre maître et Co-directeur de thèse le Docteur Dramane KONE,

- **Pharmacien hospitalier au CHU-Gabriel Touré de Bamako,**
- **Pharmacien dispensateur des antirétroviraux au CHU-Gabriel Touré de Bamako.**

Cher maître,

C'est un honneur et un grand plaisir que vous nous avez fait en acceptant de co-diriger ce travail dont vous êtes d'ailleurs l'initiateur.

Tout au long de notre formation vous nous avez montré l'intérêt, ainsi que le sens de la précision et de la rigueur dans le travail. Nous avons été fascinés par votre patience, votre sens de la responsabilité, votre disponibilité, votre amour du

travail bien fait. Chaque échange avec vous était une occasion d'enrichissements.

Soyez assuré cher maître de nos sentiments de profond respect.

A notre maître et Directeur de thèse le professeur Moussa Youssoufa Maiga,

- **Professeur titulaire en Hépatogastro-Entérologie,**
- **Chef de service de Médecine de l'hôpital Gabriel Touré,**
- **Chargé de cours d'Hépatogastro-Entérologie à la faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie.**

Cher maître,

Nous tenons à vous dire toute notre reconnaissance pour avoir accepté de diriger ce travail malgré vos multiples occupations.

Votre abord facile, votre simplicité, votre sollicitude ainsi que vos qualités humaines et scientifiques n'ont d'égal que notre haute admiration.

Soyez assuré ici de notre profonde gratitude.

ABREVIATIONS

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ARV: Antirétroviraux

AZT : Zidovudine

CCR5 : Récepteurs de β Chemokines

CD4: Cluster of differentiation

CPK: Créatine Phosphokinase

CXCR4 : Récepteurs de α Chemokines

DDC : Zalcitabine

DDI: Didanosine

D4T: Stavudine

EFZ: Efavirenz

gP: Glycoprotéine

HTLV: *Human T- Cell Leukemia Virus*

IDV: Indinavir

3TC: Lamivudine

LCR: Liquide Céphalo Rachidien

Nef: negative factor

NFS: Numération de Formule Sanguine

NVP : Névirapine

OH : Hydroxyde

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

pH : Potentiel d'Hydrogène

PPM : Pharmacie Populaire du Mali

Rev: Regulator Virus

Tat: Transactivator

USA: United States of America

VHB: Virus de l'Hépatite B

VHC: Virus de l'Hépatite C

Vif: Virus Infectivity Factor

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

EDS : Etude démographique et social

PVVIH : Patient vivant avec le VIH

SOMMAIRE

I- INTRODUCTION	1
Objectif Général	
Objectifs Spécifiques.....	
II- GENERALITES	4
A- RAPPELS	5
1- Historique et définition du VIH	
2- Structure du VIH	
3- Organisation génétique	
4- Stabilité physico-chimique	
5- Physiopathologie de l'infection à VIH	
5-a- Les cellules cibles du VIH.....	
5-b- Cycle de réplication du VIH.....	
B- LES ANTIRETROVIRAUX	
1- Définition des antiretroviraux	
2- Historique	
3- Classification	
C- TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL	21
1- Intérêt	
2- Conditions d'instauration du traitement	
3- Stratégies d'utilisation des ARV	
4- Résistance du VIH aux ARV	
5- Modification de la thérapeutique antirétrovirale	
D- OBSERVANCE	32
1 - Définition	
2- Les facteurs influençant la bonne observance	
III- METHODOLOGIE	34
IV- RESULTATS	37
V - COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS	76
VI - CONCLUSION-RECOMMANDATIONS	79
VII- BIBLIOGRAPHIE	82

ANNEXE
RESUME

INTRODUCTION

I- INTRODUCTION

Le VIH, est défini comme le virus de l'immuno déficience humaine ; élément de la famille des rétrovirus et de la sous famille des lentivirus, il a été identifié en 1983 par l'équipe du professeur Luc Montagnier à l'institut Pasteur [1].

Cette infection, constitue à l'heure actuelle un véritable problème de santé publique dans nos contrées ; puisque le rapport ONU/SIDA de juillet 2007 estime à 33,3 millions le nombre de personnes vivant avec ce virus [2]. A ce jour on estime à plus de 25 millions le nombre de personnes décédées suite à l'infection par le VIH. [3]

Selon les résultats de l'EDS IV en 2007, le Mali pourrait être considéré au premier regard comme un pays à faible prévalence (1,3%). [4]

L'avènement de molécules antiretrovirales efficaces, permet aujourd'hui de réduire significativement la mortalité par le VIH [5]. En effet, ces molécules utilisées en association (trithérapie), entraînent une diminution de la charge virale avec pour conséquence la restauration de l'immunité [6].

Ainsi, en 2001 la disponibilité des ARV à prix subventionné a été instituée au Mali, avec l'Initiative Malienne d'Accès aux ARV (IMAARV) [7,8]. Depuis Juillet 2004 le Mali a opté pour la gratuité des ARV. Cette politique nationale de prise en charge des patients vivant avec le VIH (PVVIH), a décidé en Mai 2005, de mettre 80% des nouvelles inclusions sous Triomune ; 1^{ère} ligne thérapeutique composée de Lamivudine /Stavudine / Nevirapine (3TC/D4T/NVP) [8].

L'utilisation de la Névirapine(NVP) et de la Stavudine(D4T), chez les personnes vivant avec le VIH, bien que jouant un rôle très important dans l'amélioration de la qualité de leur vie, possède certains effets secondaires parmi lesquels : le rash cutané, les troubles hépatiques, les fièvres, les nausées, les vomissements, les céphalées, les neuropathies périphériques, les cytolyses hépatiques, et les pancréatites. Compte tenu, de l'inconfort que procure cette association chez certains patients, ainsi que la complexité de l'utilisation de ce schéma ; nous avons entrepris une étude approfondie sur la prescription de 3TC/D4T/NVP chez les PVVIH.

OBJECTIFS

OBJECTIF GENERAL

Etudier la prescription de l'association 3TC/D4T/NVP chez les patients vivant avec le VIH dans le service d'hépatogastro-entérologie du CHU GABRIEL TOURE.

OBJECTIFS SPECIFIQUES

- Déterminer la fréquence de prescription de la 3TC/D4T/NVP.
- Identifier les effets secondaires chez les PVVIH.
- Identifier les motifs de changement de traitement et les molécules en cause dans l'association 3TC/D4T/NVP.
- Evaluer l'efficacité du traitement chez les PVVIH.

GENERALITES

II- GENERALITES

A- RAPPELS

1. Historique et définition du VIH

Le virus du

SIDA a été découvert en 1983 à l'institut Pasteur de Paris, par l'équipe du **Pr Luc MONTAGNIER** [1].

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

Il appartient à la famille des rétrovirus, appelés ainsi en raison de la présence de la transcriptase inverse ; qui a la propriété de 'retrotranscrire' 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.

2. Structure du VIH [9]

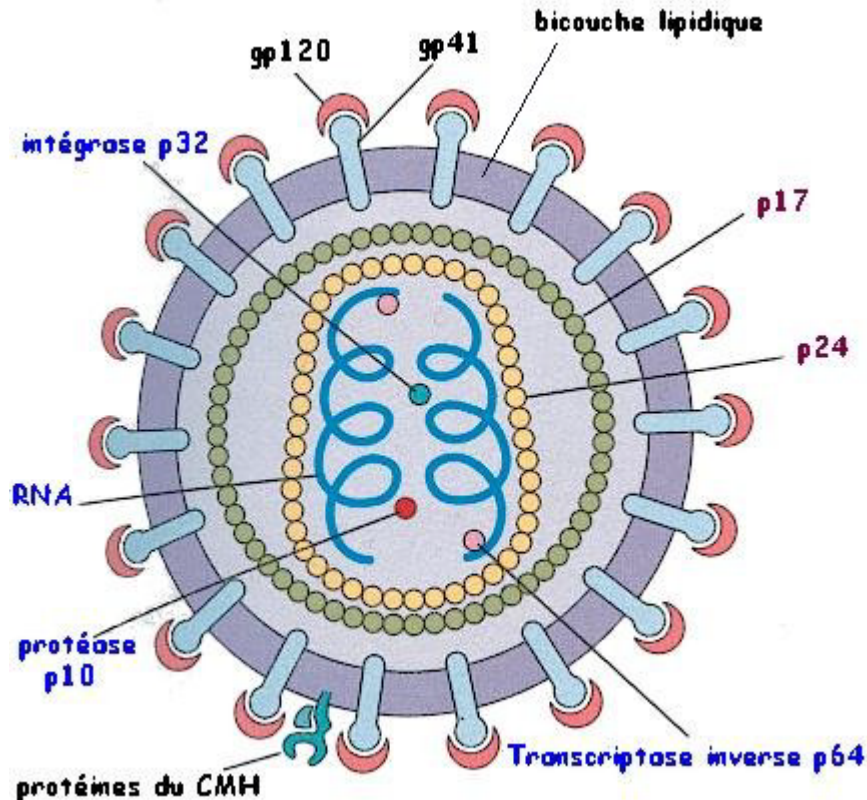
La structure du VIH comporte :

- Une **enveloppe virale** constituée d'une double couche lipidique et de deux sortes de glycoprotéines : gp120 et gp 41. La molécule gp 41 traverse la bicouche lipidique tandis que la molécule gp120 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 **génom**e 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 :



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 régulateurs.

Ces gènes sont : *tat*, *rev*, *nef*, *vif*, *vpr*, *vpu*

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.

5-Physiopathologie de l'infection à VIH :

5-a- 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].

5-b- Cycle de réplication du VIH

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 [14].

Etape A : fixation du virus sur les lymphocytes CD4.

Etape B : correspond à l'adsorption et à la pénétration du virus dans la cellule.

Cette étape nécessite la reconnaissance par l'enveloppe virale (gp 110/120) de molécules de surface cellulaire appelées récepteurs et co-récepteurs du VIH. Le récepteur de haute affinité pour le VIH a été identifié. Il s'agit de la molécule CD4.

Une dizaine de co-récepteurs 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).

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

Etape C : comporte plusieurs phases :

- la synthèse d'ADN pro viral résultant de la copie de l'ARN viral grâce à la transcriptase inverse (RT) au sein d'un complexe de pré intégration.
- l'intégration de l'ADN pro viral au génome de la cellule hôte grâce à l'intégrase virale.

Les étapes suivantes conduisent à l'expression de nouvelles particules virales et dépendent du type et de l'état de la cellule infectée, il s'agit :

Etape D : qui est la transcription du pro virus en ARN génomique par l'ARN polymérase II de l'hôte : le taux de cette synthèse est contrôlé par les protéines de régulation codées par les gènes tat et rev, cet ARN messenger viral migre alors du noyau vers le cytoplasme et est épissé en différents ARN messagers codant pour les protéines de régulation tat, rev et nef.

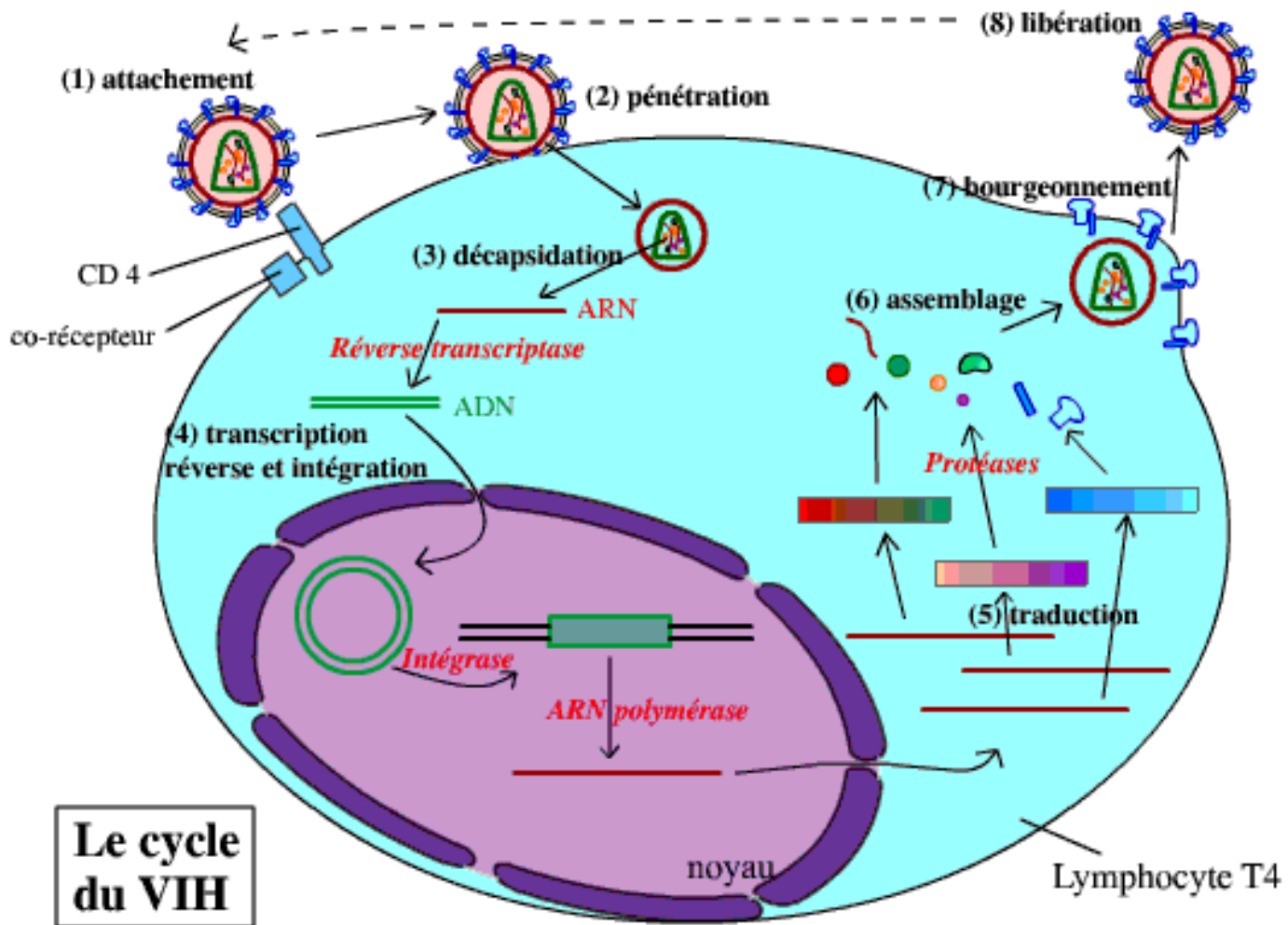
Etape E : c'est la synthèse des protéines virales à partir des ARN messagers Viraux.

Etape F : correspond à l'assemblage des poly protéines virales et de l'encapsidation de l'ARN virale.

Cette dernière étape conduit à la maturation des protéines virales et à la formation de nouvelles particules virales qui bourgeonnent à la surface de la cellule avant d'être libérées dans le milieu extracellulaire, prêt à infecter de nouvelles cellules cibles.

Chacune de ces étapes constitue une cible potentielle pour une thérapeutique anti rétrovirale [15].

Figure 2 : cycle de réplication du VIH [16]



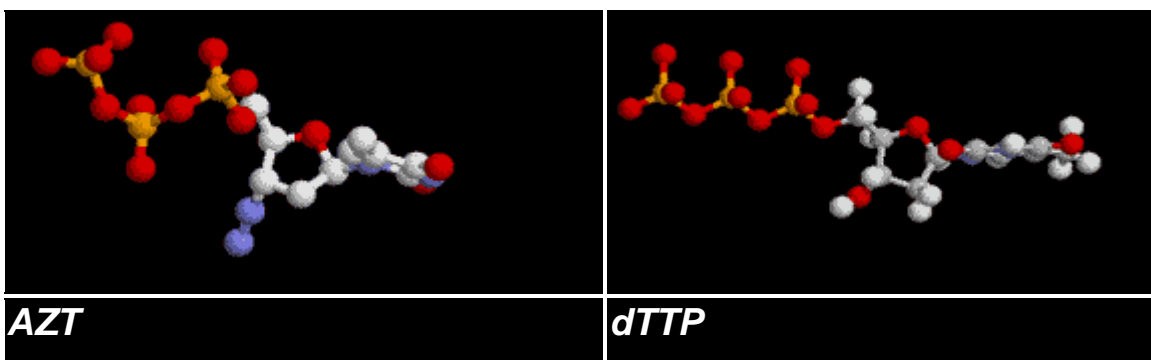
B - LES ANTIRETROVIRAUX. (ARV)

1. Définition des ARV

Les antirétroviraux constituent un groupe de médicaments anti-infectieux antiviraux actifs sur les virus du Syndrome de l'Immunodéficience Acquise (VIH1 et VIH2). Il s'agit de médicaments essentiellement virostatiques qui agissent par inhibition enzymatique [17].

2. Historique

La Zidovudine, premier antirétroviral à avoir été mis sur le marché, est connue depuis 1964 (étudiée pour ses propriétés anticancéreuses). Son activité antirétrovirale (sur le virus du Friend) fut démontrée en 1975 ; celle contre le VIH a été démontrée au National Cancer institute (USA). Puis son développement clinique subventionné conduit dans un temps record à une autorisation de mise sur le marché en 1987. Molécule simple dérivée de la thymidine, extraite de la laitance de hareng, la Zidovudine a bénéficié rapidement de mode de production moins coûteux, à partir de D-xylose.[18]



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

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

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

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

3- CLASSIFICATION DES ANTIRETROVIRAUX

Les antirétroviraux actuellement disponibles agissent au niveau de deux enzymes nécessaires à la réplication du VIH et de l'entrée du virus dans la cellule :

- Les inhibiteurs de la reverse transcriptase inverse
 - Les analogues nucléosidiques et nucléotidiques inhibiteurs de la transcriptase inverse (TI)
 - Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse

- **Les inhibiteurs de la protéase.**

- **Les inhibiteurs de fusion** : en phase d'évaluation clinique
 - Les Anti-intégrases
 - Les Anti-corecepteurs CCR5

3-a. INHIBITEURS NUCLEOSIDIQUES DE LA TI

Ces inhibiteurs nucléosidiques de la TI (INTI ou NRTI pour nucléoside reverse transcriptase inhibitor) sont des pro médicaments qui doivent être triphosphorylés dans la cellule pour être actifs. Ils entrent alors en compétition avec les nucléosides naturels et sont incorporés dans le premier brin d'ADN pro-viral lors de la synthèse par la TI. Ils n'ont pas de groupement OH en 3', de sorte que leur incorporation empêche la TI

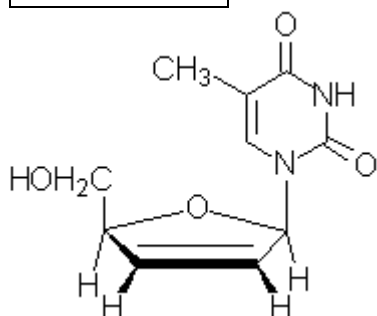
d'ajouter un nouveau nucléotide à l'ADN pro viral en formation, entraînant l'arrêt prématuré de l'élongation de l'ADN pro-viral.

Les analogues nucléosidiques sont, à des degrés divers, des inhibiteurs de l'ADN polymérase mitochondriale. D'où une toxicité mitochondriale mise en évidence dès les phases pré cliniques de leur développement. Cette toxicité a une expression clinique et biologique au niveau de plusieurs organes, se traduisant par des myopathies, des lipoatrophies, des neuropathies périphériques, des pancréatites, voire des défaillances polyviscérales par acidose lactique, parfois fatales. De rares cas de mitochondriopathies sévères ont été observés chez les enfants exposés aux ARV pendant la grossesse [15].

➤ **Les différentes molécules :**

- la Zidovudine
- la Didanosine
- la Lamivudine
- la Stavudine
- L'Abacavir
- La Ténofovir
- (Zidovudine300mg+Lamivudine 150mg) en une molécule fixe.
- la Zalcitabine

STAVUDINE



Stavudine: 2', 3'didehydro-2', 3'didéoxythymidine

DCI : Stavudine (D4T)

Classe : Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse.

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

- Poudre pour suspension buvable à 1mg/ml.

Posologie

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

	< 60 Kg	≥ 60 Kg
> 50 ml/min	30mg/12h	40mg/12h
26-49 ml/min	30mg/24h	40mg/24h
< 25 ml/min	15mg/24h	20mg/24h
Hémodialyse	15mg/24h	20mg /24h

Administration

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

Pharmacocinétique

La biodisponibilité est bonne (> 80%). La demi-vie plasmatique est de 1 heure 30 et la demi-vie intracellulaire nettement plus longue, soit 3 à 4 heures.

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

Principaux effets indésirables

Effets secondaires cliniques :

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

Effets secondaires biologiques :

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

Précautions d'emploi

Insuffisance rénale, insuffisance hépatique, neuropathie périphérique, pancréatite.

Interactions médicamenteuses

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

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

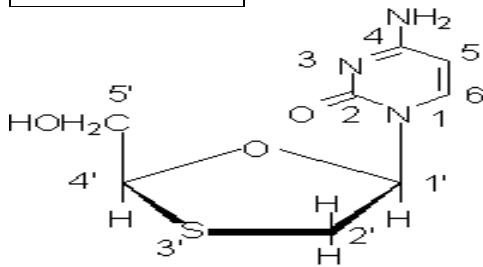
La Stavudine ne doit pas être utilisée en association avec la Doxorubicine car elle inhibe l'activation de la d4T.

L'association Stavudine + Didanosine n'est pas conseillée car elle entraîne une majoration des effets secondaires.

Contre-indications

- Hypersensibilité
- Transaminases hépatiques ou phosphatase alcaline cinq fois la limite supérieure à la normale.

LAMIVUDINE



Lamivudine: 2', 3'-didésoxy-3'-thiacytidine

DCI : Lamivudine (3TC)

Classe : Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse.

Présentation : comprimés pelliculés à 150 mg, 300 mg.

Solution buvable à 10 mg/ml.

Posologie recommandée :

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

> 50 ml/min	=> 300 mg/j
26 à 49 ml/min	=> 150 mg/j
≤ 25 ml/min}	=> une fois 150mg
Hémodialyse}	puis 25 à 50 mg/24h

Administration

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

Pharmacocinétique

La biodisponibilité de la Lamivudine par voie orale est de 80-85% chez l'adulte et de 65% chez l'enfant.

Elle est peu influencée par les prises alimentaires.

Son élimination se fait sous forme inchangée par voie rénale.

Sa demi-vie intracellulaire est de 12 heures.

Principaux effets Indésirables

Effets secondaires cliniques :

La lamivudine a une excellente tolérance clinique. Les effets indésirables suivants sont peu fréquents (fréquence entre 1 pour 1000 des patients traités) : nausée, vomissement, maux de tête, douleurs articulaires, troubles musculaires, fatigue, éruption cutanée.

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

Précautions d'emploi

Insuffisance hépatique, insuffisance rénale, antécédent de neuropathie périphérique.

Interactions médicamenteuses

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

Aucune interaction pharmacocinétique importante n'a été trouvée entre la Lamivudine et l'Interféron Alpha.

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

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

La Lamivudine ne doit pas être prise avec la Zalcitabine, injection de Ganciclovir ou de Foscarnet.

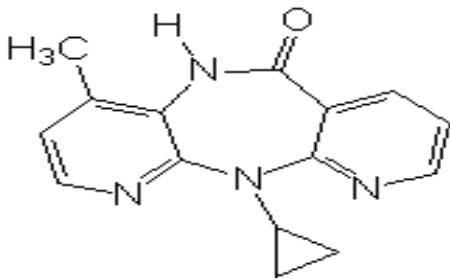
3-b. INHIBITEURS NON-NUCLEOSIDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE

Les INNTI (ou NNRTI pour non nucléoside reverse transcriptase inhibitor) constituent une famille d'antirétroviraux structurellement et fonctionnellement différents des INTI. En effet, c'est directement, sans transformation intracellulaire, qu'ils inhibent la RT, et cela de façon non compétitive en se fixant dans une petite poche hydrophobe située près du site actif de la RT. Ce sont des inhibiteurs puissants et très sélectifs de VIH-1, inactifs sur le VIH-2. Ces produits peuvent présenter une activité anti-rétrovirale importante mais ils se caractérisent tous par l'émergence rapide de résistance en situation d'échec virologique [19].

➤ **Les différentes molécules**

- Efavirenz
- Névirapine
- Delavirdine

NEVIRAPINE



Névirapine: 11-cyclopropyl-5, 11-dihydro-4-méthyl-6H-dipyrido [3, 2-b: 2, 3'- f] [1, 4] diazépine-6-one

DCI : Névirapine

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

Présentation : - Comprimés à 200 mg
- Suspension orale à 50 mg/5ml

Posologie (adulte) :

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

Administration

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

Pharmacocinétique

La Névirapine a une bonne pénétration dans le système nerveux.

L'absorption digestive est bonne (80%)

Principaux effets Indésirables :

Effets secondaires cliniques :

Ce sont : éruptions cutanées, fièvres, nausées, vomissements, diarrhées, douleurs gastriques, plaies dans la bouche, œdèmes, gonflement du visage, inflammation des yeux, douleurs musculaires.

Effets secondaires biologiques :

Ce sont : diminution du nombre de globules blancs (granulocytopenie), cytolyse hépatique, augmentation des enzymes gamma GT.

Précaution d'emploi

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

Interactions médicamenteuses

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

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

Contre indications

- Hypersensibilité connue au produit.

3-c. INHIBITEURS DE LA PROTEASE

Les inhibiteurs de la protéase (IP ou PI pour protéase inhibitor) bloquent la phase tardive de la maturation virale. La protéase du VIH clive les polypeptides précurseurs, produits des gènes *gag* et *pol* codant pour les protéines de structure et les enzymes du virion. Les virions produits sous IP sont immatures et donc incapables d'infecter de nouvelles cellules et sont éliminés de la circulation par un mécanisme encore mal connu [15]. Les inhibiteurs de protéase sont in vitro tous actifs sur le VIH1 et le VIH2 à des concentrations nanomolaires. Contrairement aux inhibiteurs de la reverse transcriptase, les IP sont directement actifs sans nécessité de passer par des étapes de phosphorylation intracellulaire [19].

➤ Les différentes molécules

- Indinavir
- Nelfinavir
- Ritonavir
- Saquinavir
- Amprénavir
- Lopinavir
- Atazanavir
- Fosamprenavir.
- Association Lopinavir+Ritonavir

C- Traitement anti-rétroviral

1- Intérêt :

Les ARV sont des molécules chimiques susceptibles d'entraver et de ralentir la réplication du VIH SIDA dans l'organisme. Le traitement anti-rétroviral 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 [20].

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 [19], mais n'exclut pas totalement la transmission du virus.

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.

Quand débiter le traitement ?

- La mise en route d'un traitement anti-rétroviral est recommandée chez tous les patients symptomatiques ou au stade SIDA [21].

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

On se fonde sur deux critères biologiques, le taux de CD4 et la charge virale pour débiter le traitement.

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].

L'instauration du traitement est recommandée :

Chez les patients ayant un taux de CD4 inférieur à 350/mm³, un taux de CD4 compris entre 350 et 500/mm³ avec la charge virale plasmatique croissante et supérieure à 100000 copies d'ARN-VIH/ml.

Chez les patients ayant un nombre de lymphocytes CD4 supérieure à 500/mm³ et une charge virale plasmatique supérieure à 300000 – 500000 copies d'ARN-VIH/ml [24].

3- Stratégies d'utilisation des ARV :

3-1. Les différents schémas thérapeutiques :

Un certain nombre d'éléments devraient être pris en compte dans le choix des schémas thérapeutiques anti-rétroviraux, 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 [22].

3-1-a. Associations recommandées [23, 24, 25]

Bien que l'objectif essentiel soit d'avoir une charge virale indétectable, les autres éléments pris en compte dans le choix du traitement sont la toxicité à long terme, les contraintes liées aux prises des médicaments ; leurs conséquences sur la vie quotidienne des patients et le risque de résistance croisée au sein d'une classe limitant les options thérapeutiques ultérieures. Le traitement initialement recommandé est une trithérapie associant 2 inhibiteurs nucléosidiques avec soit un antiprotéase soit un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse.

Schémas thérapeutiques

Schémas de première ligne pour le VIH 1

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

Le régime préférentiel en première intention et devant couvrir les besoins en traitement de 80% des malades est le suivant :

Stavudine (D4T) + Lamivudine (3TC) + Névirapine (NVP)
--

Les régimes alternatifs suivant sont possibles

- Zidovudine (ZDV) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV)
- Zidovudine (ZDV) + Lamivudine (3TC) + Névirapine (NVP)
- Stavudine (D4T) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV)

Ils seront utilisés en cas de contre-indication ou de toxicité à une ou plusieurs molécules du schéma préférentiel de première ligne.

La molécule incriminée sera ainsi remplacée selon les modalités suivantes, en tenant compte de la sévérité de l'effet secondaire :

- En cas de toxicité hépatique ou dermatologique imputable à la névirapine, cette molécule est remplacée par l'efavirenz.
- En cas de neuropathie imputable à la stavudine, cette molécule est remplacée par de la zidovudine.
- En cas de troubles neurologiques imputables à l'efavirenz cette molécule est remplacée par la névirapine.
- En cas d'anémie imputable à la zidovudine, cette molécule est remplacée par la stavudine.

Remarques :

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

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

Il faut éviter de prescrire dans une même association :

- La stavudine (d4T) et la zidovudine (AZT) en raison de leur effet antagoniste

- La stavudine (d4T) et la didanosine (DDI) en raison de leur toxicité neurologique et pancréatique
- L'utilisation de 3 INTI comme AZT/3TC/ABC est possible, mais n'est pas recommandée en première ligne, sauf :
 - en cas d'intolérance aux schémas de première ligne,
 - chez les patients VIH2
 - chez les patients co-infectés VIH/Tuberculose nécessitant un traitement par rifampicine.

Cas particuliers :

Traitement antituberculeux et antirétroviraux

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

Si le traitement antirétroviral doit être débuté en même temps que la rifampicine, on privilégiera donc l'efavirenz (EFV à 800 mg pour les patients de plus de 60 kg).

Stavudine (d4T) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV)
--

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

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">▪ taux de CD4 < 200/mm³ : débuter le traitement anti-tuberculeux ; dès que ce traitement est bien toléré (au bout de 10 à 15 jours), commencer les ARV▪ taux de CD4 compris entre 200 et 350/mm³ : terminer la phase intensive du traitement antituberculeux avant de débuter le traitement par les ARV,▪ taux de CD4 > 350/mm³ : traiter la tuberculose ; commencer les ARV à la fin du traitement antituberculeux. |
|---|

En cas de tuberculose chez un patient VIH2 ou une femme enceinte :

- retarder le début des ARV à la fin de l'utilisation de la rifampicine, si l'état du patient le permet
- utiliser une ligne temporaire composée de 3 INTI : AZT+3TC+ABC, si l'état du patient exige l'initiation rapide du traitement antirétroviral .

Prise en charge des patients infectés par le VIH 2 ou co-infection VIH 1 - VIH 2 (ou patients infectés par le VIH1 du groupe O)

Le choix thérapeutique doit exclure les inhibiteurs non nucléosidiques de la reverse transcriptase (efavirenz, névirapine) qui ne sont pas efficaces sur le virus VIH 2.

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

Le traitement de première ligne préférentiel est le suivant:

Stavudine (d4T) + Lamivudine (3TC) + Indinavir/Ritonavir (IDV/r)
--

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

- Zidovudine (AZT) + Lamivudine (3TC) + Indinavir/Ritonavir (IDV/r)
- Stavudine (d4T) + Lamivudine (3TC) + Saquinavir/Ritonavir (SQV/r)
- Zidovudine (AZT) + Lamivudine (3TC) + Abacavir (ABC)

Cas des patients non naïfs

Certains patients ont déjà reçu des ARV dans le passé (patient non naïf si > 1 mois de traitement ARV au cours des 2 années précédentes).

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

S'il n'y a pas de suspicion de résistance aux ARV, le traitement de 1^{ère} ligne sera utilisé.

Traitement de 2^{ème} ligne

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

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

Protocoles

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

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

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

préférentiel :

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

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

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

Abacavir + Didanosine GR ou Ténofovir + Lopinavir/Ritonavir [28].

3-1-b. Associations non recommandées

Du fait de leur toxicité neurologique, hépatique ou leur effet antagoniste certaines associations médicamenteuses sont déconseillées :

- la stavudine (D4T) associée à la didanosine (DDI) : majoration de la toxicité neurologique ;
- la didanosine (DDI) associée à la zalcitabine (DDC) : majoration de la toxicité neurologique.
- la didanosine (DDI) plus lamivudine (3TC) plus névirapine : toxicité hépatique.
- la stavudine (D4T) associée à la zidovudine (AZT) : phénomène de compétition sur le même site.
- La Lamivudine (3TC) associée à la Zalcitabine : effet antagoniste.
- L'Efavirenz+Rifampicine : diminution de la concentration de l'Efavirenz.

4. Résistance du VIH aux antirétroviraux :

1. Historique

La résistance à un antirétroviral a été rapportée pour la première fois il y a 12 ans chez des patients sous monothérapie par AZT. Depuis, les thérapies 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 [29].

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 [29].

Pour les inhibiteurs de protéase, la résistance ne se manifestera que lorsque plusieurs mutations se seront accumulées sur le gène de la protéase d'un même génome viral [30].

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

Le traitement anti-rétroviral peut réduire l'émergence de la résistance de deux manières :

- S'il maximalise et maintient l'inhibition de la réplication virale.
- Si les médicaments utilisés font que plusieurs mutations sont nécessaires pour que la résistance puisse apparaître.

La « barrière génétique » des inhibiteurs non 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 [30].

La meilleure prévention de l'apparition de la résistance aux ARV consiste à diminuer de façon profonde et durable la charge virale [31].

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 [32].

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 [33].

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 toutefois 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 l'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 [33].

Echec thérapeutique

Elle se définit par :

- 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.

- Echec immunologique défini par l'absence d'ascension des lymphocytes CD4 malgré un traitement antirétroviral efficace depuis au moins 6 mois. 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 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 [33].

D. OBSERVANCE :[34]

1. Définition :

C'est le strict respect par le patient des prescriptions et des Consignes de traitement. C'est un processus dynamique, Variable au cours du temps. Il est un facteur essentiel de la réussite du traitement, d'où l'importance d'identifier à chaque rendez-vous du patient les composantes pouvant influencer sur l'observance.

2. Les facteurs influençant la bonne observance

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

- ✚ La complexité des traitements (nombre élevé de comprimés et horaires difficiles à respecter).
- ✚ Le manque de moyens financiers.
- ✚ L'oubli.
- ✚ Le manque de temps ; personnes très occupées.
- ✚ Les effets secondaires.
- ✚ Les voyages.
- ✚ La dépression.
- ✚ La stigmatisation des malades.

METHODOLOGIE

III. Méthodologie

1. Cadre d'étude :

Notre étude a été réalisée dans les services : d'hépatogastro-entérologie où la prescription a été faite, et de pharmacie qui assure la dispensation des ARV du CHU Gabriel Touré.

2. Type et durée d'étude :

Il s'agit d'une étude prospective, allant de Mai 2006 à Mars 2007. Cette étude a porté sur de nouveaux malades, recrutés pendant 6 mois et suivis sur une période de 6 mois.

3. Population d'étude :

Les adultes des deux sexes vivant avec le VIH/ SIDA, sous l'association fixe (3TC/D4T/NVP) dans le service d'hépatogastro-entérologie du CHU Gabriel Touré

4. Critères d'inclusion :

Les patients vivant avec le VIH (PVVIH), mis sous l'association fixe 3TC/D4T/NVP et suivis pendant 6 mois dans les services d'hépatogastro-entérologie et de pharmacie du CHU Gabriel Touré.

5. Critères de non inclusion :

Les malades VIH naïfs, qui n'étaient pas sous l'association 3TC/D4T/NVP et suivis en dehors des services d'hépatogastro-entérologie du CHU de Gabriel Touré.

6. Méthode :

Cette enquête menée auprès des patients a permis de :

- ✚ Vérifier les modalités de prise de l'association
- ✚ Identifier les facteurs influençant la bonne prise des médicaments
- ✚ Identifier les effets secondaires et les motifs de changement de traitement
- ✚ Apprécier l'état général des patients soumis à ce traitement

7. Les médicaments utilisés dans notre étude :

a. INRT

- ✚ La Lamivudine 150 mg : 300mg en 2 prises, espacées de 12 h d'intervalle.
- ✚ La Stavudine 40mg : 80mg en 2 prises, espacées de 12h d'intervalle, si le poids supérieur ou égal à 60kg.
- ✚ La Stavudine 30 mg : 60mg en 2 prises, espacées de 12h d'intervalle, si le poids est inférieur à 60kg.

b. INNRT

- ✚ La Nevirapine 200mg: 200mg/jour pendant 2 semaines, puis 400mg en 2 prises, espacées de 12h d'intervalle.

8. Suivi des patients

Chaque patient, sous l'association 3TC/D4T/NVP à l'inclusion, était soumis à une bonne éducation thérapeutique et recevait 14 jours de traitement, dans le souci d'une meilleure adhésion des malades au traitement.

Passé ce délai, nous nous sommes assuré de la bonne compréhension des posologies, de l'observance, ainsi que des éventuelles apparitions d'effets indésirables.

Au sixième mois du traitement, nous avons apprécié l'observance des patients, les effets secondaires, et les changements de traitement.

9. Collecte des données :

Les données ont été colligées sur une fiche d'enquête individuelle

10. Analyse statistique :

Les données ont été saisies puis analysées sur le logiciel Epi-info.
Le document de thèse a été saisi sur Word.

RESULTATS

IV-RESULTATS

Durant notre étude, 300 patients ont été mis sous traitement ARV, parmi lesquels 212 étaient, sous l'association (3TC/D4T/NVP). La fréquence de prescription a été de 70,7%.

Tableau 1: Répartition des patients selon le sexe

Sexe	Effectif	Pourcentage (%)
Féminin	142	67
Masculin	70	33
Total	212	100

Le sex ratio était de **2,03** en faveur des femmes.

Tableau 2 : Répartition des patients selon l'âge

Tranche d'âge	Effectif	Pourcentage (%)
18-24	60	28,3
25-34	84	39,6
35-44	48	22,7
> 45	20	9,4
Total	212	100

La tranche d'âge la plus représentée a été de **25-34** ans avec **39,6%** des cas. La moyenne d'âge était de 36,11 ans avec des extrêmes de 18 et 67 ans. L'âge médian des patients était de 38 ans.

Tableau 3 : Répartition des patients selon l'activité menée

Activité menée	Effectif	Pourcentage (%)
Ménagères	90	42,5
Fonctionnaires	18	8,5
Commerçants	50	23,6
Etudiants	5	2,3
Sans emploi	9	4,2
Chauffeurs	6	2,9
Ouvriers	30	14,1
Cultivateurs	4	1,9
Total	212	100

Les **ménagères** ont été les plus représentées avec **42,5%**.

Tableau 4 : Répartition des patients selon la situation matrimoniale

Situation matrimoniale	Effectif	Pourcentage (%)
Marié(e)s	120	56,6
Veufs / Veuves	70	33
Célibataires	13	8,5
Divorcé(e)s	4	3,5
Total	212	100

Les patients mariés étaient les plus nombreux avec **56,6%** des cas.

Tableau 5 : Répartition des patients selon le poids à l'inclusion MO

Poids (Kg)	Effectif	Pourcentage (%)
< 60	145	68,4
> 60	67	31,6
Total	212	100

Les patients ayant un poids inférieur à 60kg (< **60kg**) étaient les plus nombreux, soit **68,4%**.

**Tableau 6 : Répartition des patients selon la prescription
de l'association 3TC₁₅₀mg / D4T (30mg ou 40mg) / NVP₂₀₀mg**

Prescription	Effectif	Pourcentage (%)
3TC₁₅₀mg / D4T₃₀mg / NVP₂₀₀mg	145	68,4
3TC ₁₅₀ mg / D4T ₄₀ mg / NVP ₂₀₀ mg	68	31,6
Total	212	100

La majorité des patients était sous **3TC₁₅₀mg / D4T₃₀mg / NVP₂₀₀mg**
soit **68,4%** des cas.

Tableau 7 : Répartition des patients selon l'apparition des effets secondaires à M1

Apparition d'effets secondaires	Effectif	Pourcentage (%)
Non	199	93,9
Oui	13	6,1
Total	212	100

A M1, les effets secondaires ont été observés chez **13** patients soit **6,1%** des cas.

Tableau 8 : Répartition des patients selon la nature des effets secondaires à M1

Effets secondaires observés	Effectif	Pourcentage (%)
Rash cutané	9	69,2
Cytolyse hépatique	2	15,4
Pancréatites	2	15,4
Total	13	100

Le rash cutané a été le plus observé avec **69,2%** des cas.

**Tableau 9 : Répartition des patients selon le délai
d'apparition des effets secondaires à M1**

Délai (Jour)	Effectif	Pourcentage (%)
0-7	3	23,1
8-14	8	61,5
15-30	2	15,4
Total	13	100

La majorité des effets secondaires a été observée dans les 2 premières semaines, soit **61,5%**.

Tableau 10 : Répartition des patients selon la molécule responsable d'effets secondaires à M1

Molécules	Effets secondaires	Effectif	Pourcentage (%)
Névirapine (NVP)	Rash cutané	9	69,2
	Cytolyse hépatique	2	15,4
Stavudine (D4T)	Pancréatites	2	15,4
Total		13	100

La **névirapine (NVP)** était responsable du **Rash cutané** et de la **cytolyse hépatique** avec respectivement **69,2%** et **15,4%** des cas.

Tableau 11 : Répartition des patients selon le changement de traitement à M1

Changement de traitement	Effectif	Pourcentage (%)
Non	194	91,5
Oui	18	8,5
Total	212	100

Le changement de traitement a été observé chez **18** patients, soit **8,5%** des cas.

Tableau 12 : Répartition des patients selon les motifs de changement à M1

Motifs	Effectif	Pourcentage (%)
Rash cutané	9	50
Rifampicine pour traitement antituberculeux	4	22,2
Pancréatite	2	11,1
Neuropathie périphérique	1	5,6
Cytolyse hépatique	2	11,1
Total	18	100

Le **Rash cutané** et le **traitement antituberculeux** comprenant la rifampicine ont été les motifs de changement les plus représentés, soit **50%** et **22,2%** de notre échantillon.

Tableau 13 : Répartition des patients selon la (les) molécule(s) substituée(s) à M1

Molécules en cause	Molécules substituant	Effectif	Pourcentage (%)
Névirapine (NVP)	Efavirenz (EFV)	11	61,1
Stavudine (D4T)	Zidovudine (AZT)	3	16,7
NVP/D4T	AZT/EFV	4	22,2
Total		18	100

La **Névirapine (NVP)** a été la molécule la plus substituée, avec **61,1%** des cas. L'Efavirenz (EFV), était utilisée dans la majorité des cas, comme substituant de la Névirapine (NVP) 61,1%.

Tableau 14 : Répartition selon le devenir des patients à M1

Devenir des patients	Effectif	Pourcentage (%)
Patients décédés	10	4,7
Perdus de vue	2	1
Vivants réguliers	200	94,3
Total	212	100

Le nombre des patients vivants réguliers était de **200**, soit **94,3%** de notre échantillon.

Tableau 15 : Répartition des patients selon l'observance à M1

Observance	Effectif (n=182)	Pourcentage (%)
Bonne	167	91,8
Mauvaise	15	8,2
Total	182	100

La majorité des patients était observants, **91,8%**.

Tableau 16 : Répartition des patients selon le motif de non observance à M1

Motifs de non observance	Effectif	Pourcentage (%)
Oubli	6	40
Voyage	3	20
Assistance à parent malade	2	13,3
Intolérance médicamenteuse	1	6,7
Mauvaise compréhension	2	13,3
Manque de moyen de transport	1	6,7
Total	15	100

L'oubli a été le principal motif de non observance **40%**.

Tableau 17 : Répartition des patients selon l'apparition des effets secondaires à M3

Apparition d'effets secondaires	Effectif	Pourcentage (%)
Non	174	95,6
Oui	8	4,4
Total	182	100

A M3, les effets secondaires ont été recensés chez **8** patients, soit **4,4%** des cas.

Tableau 18 : Répartition des patients selon la nature des effets secondaires à M3

Effets secondaires	Effectif	Pourcentage (%)
Neuropathies périphériques	4	50
Cytolyse hépatique	3	37,5
Pancréatites	1	12,5
Total	8	100

Les cas de **neuropathies périphériques** ont été les plus fréquents avec **50%**.

Tableau 19 : Répartition des patients selon la molécule responsable des effets secondaires à M3

Molécules	Effets secondaires	Effectif	Pourcentage (%)
Névirapine (NVP)	Cytolyse hépatique	3	37,5
Stavudine (D4T)	Neuropathies périphériques	4	50
	Pancréatite	1	12,5
Total		8	100

La Stavudine (D4T) était la cause des neuropathies périphériques et des pancréatites, avec respectivement **50** et **12,5%** des cas.

Tableau 20 : Répartition des patients selon le changement de traitement à M3

Changement	Effectif	Pourcentage (%)
Non	173	95,1
Oui	9	4,9
Total	182	100

Le changement de traitement a été observé chez **9** patients **4,9%**.

Tableau 21 : Répartition des patients selon les motifs de changement à M3

Motifs	Effectif	Pourcentage (%)
Neuropathie périphérique	4	44,5
Pancréatite	1	11,1
Cytolyse hépatique	3	33,3
Rifampicine pour traitement antituberculeux	1	11,1
Total	9	100

Les **neuropathies périphériques** ont été les motifs de changement les plus fréquents, **44,5%** des cas.

**Tableau 22 : Répartition des patients selon la (les)
molécule(s) substituée(s) à M3**

Molécules en cause	Molécules substituant	Effectif	Pourcentage (%)
Névirapine (NVP)	Efavirenz (EFV)	3	33,3
Stavudine (D4T)	Zidovudine (AZT)	5	55,6
(NVP/D4T)	AZT/EFV	1	11,1
Total		9	100

La molécule la plus substituée a été la **Stavudine (D4T)**, avec **55,6%** des cas. La Zidovudine était la plus utilisée comme substituant, 55,6%.

Tableau 23 : Répartition selon le devenir des patients à M3

Devenir	Effectif	Pourcentage (%)
Patients décédés	2	1,1
Perdus de vue	2	1,1
Vivants réguliers	178	97,8
Total	182	100

Les patients **vivants réguliers** étaient **178**, soit **97,8%**.

Tableau 24 : Répartition des patients selon l'observance à M3

Observance	Effectif (n=169)	Pourcentage (%)
Bonne	161	95,2
Mauvaise	8	4,8
Total	169	100

L'observance a été bonne chez **161** patients, soit **95,2%**.

Tableau 25 : Répartition des patients selon le motif de non observance à M3

Motifs	Effectif	Pourcentage (%)
Oubli	3	37,5
Voyage	1	12,5
Mauvaise compréhension	1	12,5
Intolérance médicamenteuse	1	12,5
Manque de moyen de transport	2	25
Total	8	100

L'oubli était le motif le plus recensé avec **37, 5%** des cas.

Tableau 26 : Répartition des patients selon l'apparition des effets secondaires à M6

Effets secondaires	Effectif	Pourcentage (%)
Non	165	97,6
Oui	4	2,4
Total	169	100

A M6, les effets secondaires ont été observés chez **4** patients, **2,4%**.

Tableau 27 : Répartition des patients selon la nature des effets secondaires à M6

Effets secondaires	Effectif	Pourcentage (%)
Neuropathies périphériques	3	75
Cytolyse hépatique	1	25
Total	4	100

Les **neuropathies périphériques** ont été les plus signalées avec **75%** des cas.

Tableau 28 : Répartition des patients selon la molécule responsable des effets secondaires à M6

Molécules	Effets secondaires	Effectif	Pourcentage (%)
Névirapine (NVP)	Cytolyse hépatique	1	25
Stavudine (D4T)	Neuropathies périphériques	3	75
Total		4	100

Les neuropathies périphériques recensées étaient en majorité dues à la **Stavudine (D4T)**.

Tableau 29 : Répartition des patients selon les changements de traitement à M6

Changement	Effectif	Pourcentage (%)
Non	164	97
Oui	5	3
Total	169	100

Les changements de traitement ont été signalés chez **5** patients, soit **3%**.

Tableau 30 : Répartition des patients selon les motifs de changement à M6

Observance	Effectif	Pourcentage (%)
Neuropathies périphériques	3	60
Cytolyse hépatique	1	20
Echec thérapeutique	1	20
Total	5	100

Les **neuropathies périphériques** ont été les plus recensées comme motifs de changement, avec **60%** des cas.

Tableau 31 : Répartition des patients selon la (les) molécule(s) substituée(s)

Molécules en cause	Molécules substituant	Effectif	Pourcentage (%)
Névirapine (NVP)	EFV	1	20
Stavudine (D4T)	AZT	3	60
Lamivudine/Stavudine/ Névirapine (3TC/D4T/NVP)	Abc,ddi,Idv,Rtv	1	20
Total		5	100

La **Stavudine (D4T)** était la molécule la plus substituée **60%** et la **zidovudine (AZT)** utilisée comme substituant.

Tableau 32 : Répartition selon le devenir des patients à M6

Devenir	Effectif	Pourcentage (%)
Patients décédés	1	0,6
Perdus de vue	5	3
Vivants réguliers	163	96,4
Total	169	100

Les **patients vivants réguliers** étaient les plus nombreux, **96,4%**.

Tableau 33 : Répartition des patients selon l'observance à M6

Observance	Effectif (n=158)	Pourcentage (%)
Bonne	153	96,8
Mauvaise	5	3,2
Total	158	100

Les plus observants étaient au nombre de **153**, soit **96,8%**.

Tableau 34 : Relation entre l'observance et les effets secondaires

Effets secondaires/Observance	Bonne	Mauvaise	total
Neuropathies périphériques	6 (85,7%)	1 (14,3%)	7 (100%)
Cytolyse hépatique	2 (50%)	2 (50%)	4 (100%)
Rash cutané	4 (44,4%)	5 (55,6%)	9 (100%)
Pancréatites	2 (66,6%)	1 (33,4%)	3 (100%)
Total	14 (60,9%)	9 (39,1%)	23 (100%)

Les neuropathies périphériques étaient remarquées chez la plupart des observants avec 85,7%.

Tableau 35 : Répartition des patients selon les motifs de non observance à M6

Motif de non observance	Effectif	Pourcentage (%)
Oubli	1	20
Voyage	3	60
Manque de moyen de transport	1	20
Total	5	100

Le principal motif de non observance était le **voyage, 60%** des cas.

Tableau 36 : Répartition selon le devenir des patients de M0 à M6

Devenir des patients	Effectif	Pourcentage (%)
Patients décédés	13	6,1
Perdus de vue	9	4,2
Patients ayant changé de traitement	32	15,1
Vivants réguliers	158	73,1
Total	212	100

Sur un échantillonnage de 212 patients, **158 patients (73,1%)** ont été finalement recensés, comme étant réguliers dans leur traitement au bout de 6 mois.

Tableau 37 : Répartition des patients décédés selon le taux de CD4 à l'inclusion

Tranche de CD4 (/mm³)	Effectif	Pourcentage (%)
0 – 50	5	38,4
51 – 100	3	23
101 – 150	1	7,7
151 – 200	2	15,4
201 – 250	1	7,7
251 – 300	1	7,7
Total	13	100

Les décès ont surtout été observés chez les patients au CD4 < à 100 mm³.

Tableau 38 : Répartition des décès selon la durée du traitement

Mois	Effectif	Pourcentage (%)
M1	10	76,9
M2	2	15,4
M3	1	7,7
Total	13	100

La majorité des décès a été constatée dans le premier mois **76,9%** des cas.

Tableau 39 : Répartition des patients selon le taux de CD4 à M0

Tranche de CD4 (/mm³)	Effectif	Pourcentage (%)
1 – 100	98	46,2
101 – 200	53	25
201 – 300	42	19,9
301 – 400	10	4,7
401 – 500	5	2,3
> 500	4	1,9
Total	212	100

La tranche de CD4 la plus représentée était de **1 – 100**, soit **46,2%** des cas. Le taux moyen de CD4 était de 173,91/mm³ avec des extrêmes de 1 et 631.

Tableau 40 : Répartition des patients selon le taux de CD4 à M6

Tranche de CD4 (/mm³)	Effectif	Pourcentage (%)
1 – 100	10	6,3
101 – 200	30	19
201 – 300	87	55
301 – 400	15	9,5
401 – 500	9	5,7
> 500	7	4,5
Total	158	100

La tranche de CD4 **201 - 300** a été la plus recensée, soit **55%** des cas.

Le taux moyen de CD4 était de 310,28 /mm³, avec des extrêmes de 55 et 832. Le gain de lymphocytes CD4 a été significatif entre M0 et M6 : 136,4/mm³,

soit 22,8 cellules/ mois/mm³.

COMMENTAIRES
ET
DISCUSSIONS

V- COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS

Au terme de notre étude 212 patients répondant aux critères d'inclusion ont été colligés. Par faute d'information, certains renseignements n'ont pas pu être développés. Néanmoins, l'échantillon analysé a rapporté des résultats pertinents quant à la prescription de l'association (3TC/D4T/NVP) chez les PVVIH.

Nous avons noté une prédominance féminine avec un sexe ratio de 2,03 comparable à celui obtenu par Siby et Sylla [35,36] ; la fréquence élevée de cette infection chez la femme est classiquement expliquée par les infections génitales récurrentes et la surface de contact génitale [37,38]. Cette constatation peut être liée à la prédominance du sexe féminin dans la population générale au Mali.

La tranche d'âge la plus représentée a été de 25-34 ans avec 39,6%. Kengné Nembot [39] avait constaté une tranche d'âge comparable à la nôtre. L'âge moyen de nos patients était de 36,11 ans avec des extrêmes de 18 à 67ans. Painsda [40] a rapporté un âge moyen de 38,06 ans avec comme extrêmes 20 à 67ans. L'activité sexuelle importante entre 18-49 ans pourrait bien expliquer cette moyenne. La prédominance des ménagères (42,5%) constatée par d'autres études [24,41, 42] peut être liée au sexe comme nous l'avons discuté plus haut, ainsi qu'à l'analphabétisme et au chômage.

Notre échantillon comportait (56,6%) de patient marié, résultat comparable à celui obtenu par Siby [35] et Kengné [39] ; ce qui est inquiétant à cause du risque de propagation du virus dans les familles polygames.

En ce qui concerne les effets indésirables, les rashes cutanés ont été les plus fréquents (69,2%) au premier mois ; ces effets étaient liés à la névirapine. Le délai d'apparition de 8-14 jours a été le plus constaté avec (61,5%) ; ceci pourrait s'expliquer par le fait que la névirapine soit essentiellement responsable des rashes cutanés dans les 6 premières semaines [40,43] du traitement.

Les troisième et sixième mois ont été dominés par des neuropathies périphériques (50 et 75%) ; ces neuropathies étaient dues à la toxicité de la stavudine, mais le rôle du VIH n'était pas exclu [39,22]. Les changements de traitement en majorité, étaient liés aux neuropathies périphériques.

Dans notre étude 96,8% des patients étaient observants au bout de 6 mois de traitement, résultat similaire à celui de Kengne[39] qui avait obtenu (88,14%). Il est établi qu'une observance continue garantit une meilleure réponse thérapeutique comme l'attestent certaines études [44,45].

Nous avons enregistré 9 perdus de vue (4,2%), survenus en majorité au sixième mois et dus à la décentralisation des sites de prescription et de dispensation, dans certaines régions du Mali. Les transferts non signalés, pourraient bien aussi en être la cause [35].

Durant la période de l'étude, 13 cas de décès ont été recensés. Décès constatés en majorité au premier mois du traitement (76,9%) et liés à l'évolution naturelle de la maladie.

Le gain de CD4 a été de 136,4 cellules/mm³ au bout des 6 mois de traitement, soit environ 22,8 cellules/ mm³/mois. Ce résultat est comparable à celui obtenu par Kengne [39] qui est de 145 cellules/ mm³.

CONCLUSION
ET
RECOMMANDATIONS

VI- CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

Le suivi de la prescription de l'association 3TC/D4T/NVP a été analysé sur un échantillon de 212 patients.

La moyenne d'âge des patients était de 36,11 ans avec un sexe ratio de (2,03) en faveur des femmes. Les ménagères ont été les plus nombreuses (42,5%).

Les effets indésirables, observés au cours du traitement ; à savoir les rashes cutanés, les neuropathies périphériques, les cytolyses hépatiques et les pancréatites ont été étroitement liés à la nevirapine et la stavudine. Malgré, ces effets secondaires ainsi que quelques cas de mauvaises observances, cette tri thérapie s'est avérée efficace et bénéfique pour nos malades. En effet, le gain significatif de CD4 a été quasi constant avec la durée du traitement.

Cette efficacité linéaire du traitement, auquel les malades s'adaptent dans le temps inspire quelques recommandations :

AUX MEDECINS PRESCRIPTEURS

- Une bonne préparation du malade au traitement, par une large information sur la prise des médicaments et les effets secondaires attendus.
- La disponibilité constante de la numération des CD4 et de la charge virale.
- La mise en place au sein du service hospitalier des programmes spécifiques d'écoute et d'aide aux patients par des conseillers thérapeutiques spécialement formés.
- Etre particulièrement attentif aux symptômes rapportés par les patients au cours du traitement, qu'ils soient dus ou non à une réelle toxicité objective des molécules prises.
- Etablir une relation de confiance avec les patients.
- Développer des stratégies thérapeutiques simplifiées et des programmes d'éducation thérapeutiques afin d'améliorer l'observance.
- Traiter efficacement les infections opportunistes.
- Ne pas immédiatement changer de traitement, dans le cas où le patient développe un rash cutané.

AUX PHARMACIENS

- Assurer une bonne dispensation et un bon suivi des malades, afin de pouvoir garantir leur observance.
- Créer une relation de confiance avec les malades.
- Le pharmacien, doit s'assurer de la bonne compréhension des malades quant à la posologie des médicaments.

AUX AUTORITES DU MALI

- La facilitation des conditions d'importation des ARV.
- Permettre la participation du personnel médical aux fora internationaux et nationaux pour une bonne formation et un enrichissement des pratiques de prescription et de dispensation.
- Encourager au dépistage volontaire.
- La disponibilité des médicaments contre les infections opportunistes.
- Création des structures adéquates afin d'assurer une bonne condition de prescription et de dispensation des ARV en toute confidentialité.
- Mettre des moyens à la disposition du corps médical, afin de permettre la mise en place de dispositif d'évaluation de l'impact des ARV sur la qualité de vie, la charge virale, et l'observance des patients.
- Renforcer les campagnes de prévention et de sensibilisation, afin d'éviter la stigmatisation des personnes vivant avec le VIH/SIDA.

BIBLIOGRAPHIE

VII- Bibliographie

1- HALIOUA B

Faculté de médecine de Créteil. Université Paris XII. L'infection à VIH : de la clinique au traitement. Edition 4^e trimestre 1993. 21-27.

2- ONUSIDA/OMS.

Le point sur l'épidémie de SIDA : Juillet 2007. Genève 2007.

www.unaids.org

3 - GR-Executive Summary Fr.pdf: ONUSIDA/OMS

www.data.unaids.org/put/Global/Report/2006/2006

4 - ONUSIDA/OMS

Rapport sur l'épidémie mondiale de sida 2006.

Edition spéciale 10^e anniversaire de l'ONUSIDA, Genève, 2006.

<http://www.ceped.cirad.fr/documentation/article.php3?id>

5- Delfrais J

Prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH

Médecine- Science

Flammarion, 2002 ; 384 p

6- ROUDAEREL

Antiretroviraux. Infc HUGUES, LE JEUNE C.

Thérapeutique. Paris :Masson,2000 : 124p.

7- INITIATIVE MALIENNE D'ACCES AUX ARV

Plan d'action, Atelier Bamako 2001

8- PNLS

Plan stratégique national de lutte contre le VIH/SIDA ;

Mali, 2001-2005

9- LA STRUCTURE DU VIH

<http://www.inrp.fr/acces/immuno/html/structvih.htm>

10- MAMETTE A

Virologie médicale à l'usage des étudiants et praticiens.
14^e édition, 1992.

11- BARRE S

Virologie fondamentale de l'infection VIH.
Paris : Doin, 2004 : 3-9.

12- COFFIN J

Structure and classification of retrovirus in levy J A.
The retroviridae. New York: plenum, 1992: 19-50

13- KLATZMANN D., BARRE S, NUGEYRE M et al.

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

14- COMPETENCES DE COUNSELLING.

En matière de VIH/SIDA accès sur la PTME, Bamako,
septembre 2003.

15- KATLAMA C, PIALOUX G, GIRARD P

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

16- ONU/SIDA-OMS

Le point sur l'épidémie de SIDA, Décembre
<http://www.acdi-cida.gc.ca/sida.htm>

17- GORE B

Suivi de la dispensation des ARV au service de maladies
infectieuses et tropicales du CHU-Trechville d'octobre 1998 à
décembre 2000.
Thèse, Phar, Abidjan 2001, n°560.

18- Chirac P

Médecins sans frontière Les enjeux économiques et
réglementaires de l'accès aux antirétroviraux Transcriptase,
hiver 2001 ; 6 : 34-38

19- GIMENZ F, BRAZIER M, COLOP J ET AL

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

20- DELFRAISY F

Traitement ARV dans la prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH.

Recommandation du groupe expert, Rapport 1999 ; 51-84.

21- ANONYME

Infection par le VIH, éléments pour la prise charge des patients.
Rev prescrire 1999 ; 19(201) ; 1-882.

22- DELFRAISY J

Prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH. Rapport 1999, ministère de l'emploi et de la solidarité, secrétariat d'état à la santé, Paris, Flammarion. Médecine science, 1999 ; P-53-62. science.

23- CARPENTE C, FISCHL M, HAMMER S et Al

Anti retroviral therapy for HIV infection in 1996.

Recommandation of an international panel. International AIDS Society. USA, JAMA 1996; 276 (2): 146-54.

24- DORMONT J

Stratégies d'utilisation des ARV dans l'infection par le VIH.

Paris : Flammarion, 1998, 275-286.

25- ANONYME

Traitement antirétroviral de l'infection par le VIH chez l'adulte.

Rev. Prescrire 2004; 24 (249): 280-288.

26- YOLY V, RACHINE A.

Les nouveaux antirétroviraux, ANTIBIOTIQUES, 2003; 5:77-82.

27- YOLY V, YERI P.

Stratégies de traitement et de surveillance de l'infection chronique par le VIH chez l'adulte. Rev du praticien, 1999, 49 : 1773-1780.

28- DOCUMENT DE LA POLITIQUE ET PROTOCOLES DE PRISE EN CHARGE ANTIRETROVIRALE DU VIH/SIDA AU MALI

Novembre 2005.

29- Molla A, KORNEYVA M, GAO Q et Al

Ordered accumulation of mutations in HIV protease confers resistance to ritonavir. *Nature Med* 1996; 2(7); 760-6.

30- DIABY D

Evaluation de l'efficacité immunitaire et virologique des traitements ARV en usage dans trois centres de soins accrédités en Côte d'Ivoire :

CIRBA, CAT d'Adjamé, Pédiatrie du CHU de Yopougon.
Thèse, Pharm., Bamako.2001, N°26.

31- KOHL N, EMINI E, SHILEIF N et Al

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

32- REMED, Octobre 2001 ; 25.

33- KATLAMA C, PIALOUX G

Suivi et prise en charge des patients .Paris : Doin, 2004 : 331-337.

34- CLAIRE M

Mise en œuvre et évaluation d'un programme d'éducation thérapeutique (2000-2001) pour les patients atteints du VIH à Casablanca, au Maroc.

Cahiers santé vol 15,n°2 Janvier Février Mars 2005.

35- SIBY M

Suivi de l'observance des patients sous traitement antiretroviral au service de médecine de l'hôpital Gabriel Touré Mali.

Thèse Pharm Bamako, 2006 P2.

36- SYLLA O, LANIECE T, SOW N, BALD, N'DIAYE M.

Antirétroviral treatment initiative in Senegal: financial accessibility of the national program and patients contributions levels.

XIIIème internationale conférence sur le SIDA. Durban 2000, 9-14 Jul; Abstract 4585.

37- ROZENBAUM W

Guide SIDA

Paris: impact médecin, 1997: 193p

38- GUY LA RUCHE, DJOHEWE H, BOKA Y A, BIG DEU N, COULIBALY I

Lutte contre les maladies sexuellement transmissibles en Côte d'Ivoire.

Quelles stratégies face au VIH.

Cahiers Santé 2000;10: 287- 92

39- KENGNE M

Evaluation de la trithérapie antirétrovirale au cours de l'infection par le virus de l'immuno déficience humaine de l'adulte.

Thèse med , Bamako , 2004 ;28

40- KEITA P

Les changements de schémas thérapeutiques au cours du traitement antirétroviral de l'infection par le VIH.

Thèse pharm, 2005-2006.

41- EHOUE P, KAKOU A , ZEPHYRA et al.

Association infection à VIH tuberculose: cause de décentralisation du traitement antituberculeux en Côte d'Ivoire.

Cahier Santé 1999; 5: 1-6.

42- ELCHED L, WUA, CHAISON R, MOORE R.

Adhérence to antiretroviral and pneumocystis prophylaxis in VIH disease.

JAIDS 1998; 18 : 1127- 25.

43- P. Leclercq et al. / Réanimation 13 (2004) 238-248.

44- PRADIER C, CARRIERI P, BENTZ L, SPIRE B et al.

Impact de l'observance à court terme sur le succès virologique et immunologique du traitement antirétroviral actif (HAART): une étude cas-temoin auprès de patients UDVI infectés par le VIH.

International journal of STD and AIDS, 2001, 12: 324-328 (manif 2000).

45- CARRIERI P, CAILLETON V, LEMOIN V, SPIRE B , DELLAMONICA P et al.

L'observance au traitement de type HAART: résultats de la cohorte nationale APROCO.

Prescription de l'association 3TC/D4T/NVP dans le service d'hépatogastro-entérologie du
CHU Gabriel Touré

Immune deficiency Syndrome, 2001,28:232-239.

ANNEXES

FICHE D'ENQUETE

Date :

IDENTIFICATION DU PATIENT

I-1- Numéro du patient : /_____/

I-2- Age: /___/

I-3- Sexe : /___/ (1= masculine, 2= féminine)

I-4- Activité menée: /__ /

(1= fonctionnaire, 2= ménagère, 3=scolaire, 4= paysan,
5= commerçant, 6= sans profession, 7= retraité, 8= conducteur
9= scolaire)

I-5- Poids : /___/

I-6- Situation matrimoniale : /___/

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

SUIVI DU PATIENT

II-1- Apparition d'effet secondaire: /___/ (1= oui, 2= non)

II-2- Si oui délai d'apparition : /___/

II-3- Nature des effets secondaires : /___/

1. Neuropathies périphériques
2. Pancréatites
3. Transaminases élevées
4. Rash cutané
5. Autres

III- CHANGEMENT DE TRAITEMENT

M1 /___/ **M3** /___/ **M6** /___/ (1.oui, 2. non)

III-1- Molécule(s) en cause : /___/

(1= NVP, 2= D4T)

III- 2- Motif de changement : **M1** /___/ **M3** /___/ **M6** /___/

(1= rash cutané, 2= neuropathie périphérique, 3= pancréatite
4= transaminases élevées, 5= autres)

IV- SUBSTITUTIONS

IV- 1- Molécule(s) substituée(s) : **M1** /___/ **M3** /___/ **M6** /___/

(1= NVP, 2= D4T, 3= NVP+D4T, 4= 3TC+D4T+NVP)

IV- 2- Molécules substituant : /___/

V- OBSERVANCE

V-1- Respect du renouvellement mensuel :

M1 /___/ **M3** /___/ **M6** /___/ (1. oui, 2. non)

V- 2- si non raison /___/ (1= oubli, 2= voyage, 3= insuffisance

d'information, 4= intolérance médicamenteuse, 5= manque
transport , 6= autres)

VI- DEVENIR DES PATIENTS

M1 /___/ **M3** /___/ **M6** /___/

(1= vivant, 2= abandon, 3= décédé, 4= perdu de vue)

Prescription de l'association 3TC/D4T/NVP dans le service d'hépatogastro-entérologie du
CHU Gabriel Touré

VI- 1- si abandon raison : /___/

VI- 2- Taux de CD4 : **M1** /___/ **M6** /___/

FICHE SIGNALÉTIQUE

Nom : Doumbia

Prénoms : Ladjji Kalifa

Titre : Prescription de l'association 3TC/D4T/NVP chez une cohorte de patients adultes infectés par le VIH au service d'Hépatogastro-Entérologie du CHU de l'hôpital Gabriel Touré de Mai 2006 à Mars 2007

Année académique : 2008-2009

Ville de soutenance : Bamako

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la Faculté de Médecine de Pharmacie et
d'Odontostomatologie .

Secteur d'intérêt : Service d'Hépatogastro Entérologie de l'Hôpital
Gabriel Touré

RESUME

Notre étude a été effectuée à l'Hôpital Gabriel Touré, dans le service d'Hépatogastro-Entérologie. Le but recherché était d'étudier les effets secondaires, ainsi que les changements de traitement observés chez les patients sous l'association 3TC/D4T/NVP.

Cette étude rétrospective, a été menée sur une période allant de Mai 2006 à Mars 2007.

Au total 212 patients dont 142 femmes et 70 hommes, avec un âge moyen de 36,11 ans ont été colligés. La majorité des patients était marié (56,6%) ; les ménagères (42,5%) ont été les plus représentées. Ces patients, pour la plupart avaient comme traitement (3TC150mg / D4T 30mg / NVP200mg), (68,4%).

Parmi les effets secondaires recensés, le rash cutané était majoritairement observé au premier mois (69,2%) ; tandis que les malades développaient des neuropathies périphériques entre les 3ème et 6ème mois du traitement avec respectivement (50%) et (75%).

L'augmentation des lymphocytes T CD4 a été significative durant le traitement avec une moyenne de 136,4/mm³ à M6. Les patients étaient observants dans 96,8% des cas au bout de 6 mois. L'oubli et le voyage ont été les principaux motifs de non observance. Le suivi de ces patients a révélé à 6 mois, 13 décès (6,1%) et 9 perdus de vue (4,2%).

Mots clés : **Motifs, effets secondaires, traitement, association fixe (3TC/D4T/NVP) hôpital Gabriel Touré.**

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