

Ministère des Enseignements  
Secondaire Supérieur et de la  
Recherche Scientifique



RÉPUBLIQUE DU MALI  
In Peuple – Un But – Une Foi

\*\*\*\*\*  
UNIVERSITÉ DE BAMAKO

FACULTÉ DE MÉDECINE, DE PHARMACIE ET  
D'ODONTO – STOMATOLOGIE

ANNEE UNIVERSITAIRE : 2007-2008

N°...../

THÈSE

**ETUDE DE L'OBSERVANCE ET LES  
EFFETS SECONDAIRES DES  
ANTIRETROVIRAUX AU CHU DU  
POINT G.**

Présentée et soutenue publiquement le ...../...../2009

Devant la Faculté de Médecine, de Pharmacie  
et d'Odonto-Stomatologie

Par

**Mr Mana SIMAGA**

**Pour obtenir le Grade de Docteur en Médecine  
(DIPLOME D'ETAT)**

**Jury**

**PRESIDENT :**

**Professeur Abdoulaye Ag Rhaly**

**MEMBRES :**

**Docteur Seydou M. Coulibaly**

**CO-DIRECTEUR DE THESE :**

**Docteur Souleymane Ag Aboubacrine**

**DIRECTEUR DE THESE :**

**Professeur Abdel Kader Traoré**

## DEDICACES

Je dédie ce travail :

**AU NOM DE DIEU, LE TOUT MISÉRICORDIEUX, LE TRÈS MISÉRICORDIEUX**

*Louange à **DIEU**, révélateur des livres saints et du noble coran, seigneur des cieux et de la terre qui m'a donné la force, le courage mais aussi et surtout la santé pour mener à terme ce travail.*

*Et que la paix de **DIEU**, son salut ainsi que sa grâce et ses bénédictions soient sur notre Maître et Prophète Muhammad (PBDL), sur sa famille, sur ses compagnons et sur tous ceux qui le suivent sincèrement jusqu'au jour de la résurrection.*

**Au Prophète Muhammad :( paix et salut de Dieu sur lui)**

Paix et bénédictions sur le Prophète serviteur de **Dieu** le Miséricordieux.

**A mon père :**

*Les mots me manquent pour exprimer mes sentiments.*

*Vous m'avez fait confiance; vous avez cru en moi et vous n'avez jamais hésité à faire des sacrifices pour moi.*

*Vous m'avez appris le travail; l'honneur; la pitié; la simplicité; l'endurance dans le travail car on a rien sans peine. Et d'autres valeurs aussi nobles les unes que les autres. Vous avez toute mon admiration. Merci à vous pour cet amour lumineux. Que **Dieu** le Tout PUISSANT puisse vous donner une longue vie et de santé.*

**A ma mère :**

*La simple pensée vers vous remplit mon cœur de bien être et gaieté.*

*Vous m'avez soutenu sans cesse dans les moments difficiles, vous n'êtes que générosité; pardon; croyante; respect et amour. Vous m'avez appris le respect des autres. Votre courage n'a d'égale que votre générosité.*

*Je vous demande pardon pour larme versée et chaque inquiétude ressentie. Que **Dieu** le Miséricordieux puisse vous donner une longue vie remplie de santé, de succès, de pardon et de joie.*

**A la mémoire de mon homonyme, feu Mana COULIBALY**

*Que la terre lui soit légère, comme de son vivant était un père pour moi, un homme d'une dextérité très éloquente, son sens de l'honneur et de sagesse .Vous m'avez donné le meilleur de vous même .Je vous adresse mes considérations les plus sincères et toute ma reconnaissance du fond du cœur. Vous étiez une référence, un symbole.*

*Homonyme dors en paix puisse le bon **Dieu** vous accueille à son serein et vous accorde son pardon et le saint paradis. Je m'incline devant la mémoire de l'illustre disparu que nous vous porterons toujours dans notre cœur.*

*Dors en paix amen.*

*A mon frère aîné **Makan**, à mes grandes sœurs **Wandé ; Assa** ; à mes frères et sœurs **Adama ; Tenin ; Assetou et Yaye**.*

*A ma famille adoptive **Hatoupouné Diarisso; Mamou Magaguillé; Fatoumata; Koman; Assa; Mama; Mamadou; Amidou; Dalla; Ami; Sidi, Salimata; Oumou; Kadiatou et Rokiatou**.*

*Les mots me manquent pour exprimer mes sentiments.*

*Que **Dieu** le Miséricordieux vous assiste et vous accorde une longue vie remplie de succès, de santé et de bonheur.*

*A mes cousins **Sato; Bâté; Bandjoucou; Hamala** merci pour votre soutien moral.*

## REMERCIEMENT

Je tiens à remercier :

Mon pays d'origine le Mali.

Ma région Ségou.

Mon cercle de naissance San.

**Madame Traoré Fatim; Madame Dembélé Mama; Madame Sidibé Ami et Madame Camara Salimata** merci de m'avoir soutenu dans des moments difficiles, je vous remercie de tout mon cœur. Merci pour tout.

La famille **Yattara; Mama** et **Yayi** merci pour votre soutien moral.

Madame Coulibaly Thérèse Yattara merci pour votre courtoisie et votre considération.

Dr **Majou Sacko** merci pour ton aide.

Dr **Houda ; Dr Sango ; Dr Seydou ; Dr Bocoum ; Dr Idrissa .**

A la famille de **Mohamed Touré** merci pour votre soutien moral.

A la famille **d'Alou Macalou** merci pour votre soutien pendant les moments difficiles.

A la famille de **Rebeka Koné** merci pour votre amour.

A la famille de **Bamodi Simaga** merci pour aimabilité

Dr **René**; mohamed doucoure.

Dr **Souleymane**;

Dr **Bougou** :

Au coordinateur de l'AEEM docteur **Babi ; Safouné; Amadoum** merci pour votre considération, votre confiance et votre aide.

A mes confrères du service : **Ousmane; Gory; CLAUDE** et **Mahamane** merci pour votre fraternité; bonne chance et du courage.

A mes amis et amies : **Souleymane; Seydou Sokoba; Mohamed; Mady Émilien; Sékou; Yacou; Sophie; Sali; Assou; Gambi; Kadiatou; Oumou** et **Alima** merci .

A ma famille de la faculté :**Souheli; Touami; Assetou; Fifi; Ama ; Saha; TG; Adama** et **Bekerel** merci votre respect et votre considération.

Aux autres familles de la faculté : **Rasere** et **Bâtisseurs** merci.

A tous les renaissants et renaissantes merci votre courage et votre admiration.

A tout le personnel du service de médecine interne de l'hôpital du point G : les infirmiers, **major Coulibaly**, les aides merci pour votre considération.

### **À tous les malades atteints de VIH/SIDA**

Courage et endurance le combat vaut vraiment la peine, car dans cette vie, jalonnée de difficultés et où l'Homme dont la plus noble aspiration est le bonheur doit par conséquent se dire qu'il n'y a pas que de succès, de réussites et de joie, mais il y a également des échecs, des peines et des souffrances qu'on doit s'efforcer d'affronter et de surmonter. C'est ce qui fait la grandeur et la force d'un Homme.

Enfin de nombreuses personnes qui n'ont pas pu être citées ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail, je leur dis merci de tout cœur.

## **A mon maître et Président du jury :**

### ***Pr. Abdoulaye Ag Rhaly***

*Docteur Honoris Causa en sciences, Université de Laval (Quebec, Canada)*

*Professeur honoraire en médecine interne*

*Ancien Directeur général de l'INRSP*

*Ancien Secrétaire général de l'OCCGE*

*Secrétaire permanent du comité d'éthique national pour la santé et les sciences de la vie*

*Chevalier de l'ordre international des palmes académiques du conseil Africain et*

*Malgaches pour l'enseignement supérieur*

Cher maître,

C'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider ce jury malgré vos multiples occupations.

Nous avons été séduits par la qualité d'accueil et d'encadrement.

Votre humilité, votre sagesse, votre ouverture et l'étendue de votre connaissance ont forcé notre admiration et font de vous cet illustre professeur exemplaire.

Nous avons eu la chance de figurer parmi vos élèves et de bénéficier de vos remarquables qualités d'enseignant.

Nous vous renouvelons ici cher maître, notre profonde gratitude et que le Tout Puissant **Dieu** vous récompense sans cesse par ses bienfaits et qu'IL vous donne une vie meilleure pleine de santé, de succès, de bonheur et de prospérité.

## ***A notre Maître et membre du jury***

***Docteur Coulibaly Seydou Moussa***

***Pharmacien praticien hospitalier au CHU du Point G***

***Chargé de la dispensation des ARV au CHU du Point G***

***Chargé de cours de pharmacologie à l'I.NF.S.S.***

Cher maître

Nous sommes très honorés de vous compter parmi notre jury. Votre simplicité, votre entière disponibilité, votre esprit de collaboration et votre souci constant qui est de rendre chaque jour meilleur pour les PVVIH ont largement contribué à améliorer la qualité de ce travail.

Trouvez ici l'expression de notre profonde reconnaissance et notre estime.

Que **Dieu** vous honore de toutes vos bonnes actions.

**A mon maître et co-directeur de thèse  
Docteur SOULEYMANE AG ABOUBACRINE**

Médecin généraliste, chargé du programme de prise en charge à la Cellule de coordination du Comité Sectoriel de lutte Contre le Sida.

Cher maître,

Nous vous remercions de la confiance que vous nous avez accordée en nous proposant ce travail.

Votre assiduité, votre rigueur, vos qualités humaines irréprochables font de vous un encadreur admiré des étudiants et très sollicité.

Recevez par ce travail l'expression de mon admiration et de ma profonde gratitude.

## **A notre maitre et Directeur de thèse Professeur Abdel Kader Traoré**

*Maitre de conférences Agrégé en Médecine*

*Chargé de cours de Sémiologies et d'endocrinologie à la FMPOS*

*Ancien Directeur du Centre National d'Appui à la Lutte contre la Maladie*

*Diplômé en communication scientifique.*

**Cher maitre,**

*Au-delà du bon accueil que vous nous avez réservé, vous avez su nous orienter avec sagesse et éveiller notre intérêt pour le sujet.*

Votre logique rigoureuse, votre compétence, votre souci constant de transmettre non seulement le savoir faire, le savoir être et le savoir vivre mais aussi et surtout l'honnêteté intellectuelle font de vous un être exceptionnel, une sommité en médecine.

*Nous sommes fiers de compter parmi vos élèves.*

*Puisse **Dieu** vous rendre vos bienfaits et nous permettre de vous rendre hommage en ayant la force et le courage de suivre vos pas.*

## **ABREVIATIONS ET SIGLES**

**ABC** : Abacavir

**ADN** : Acide Désoxyribonucléique

**ARN**: Acide Ribonucléique

**AZT**: Zidovudine

**CBV**: Combivir

**CDC**: Center of disease Control

**CSLS**: Cellule Sectorielle de lutte Contre le Sida

**DDI**: Didanosine

**D4T**: Stavudine

**EFV**: Efavirenz

**ELISA** : Enzyme Linked Immunosorbent Assay

**IMAARV** : Initiative Malienne d' Accès aux Antirétroviraux

**IND** : Indinavir

**INNRT** : Inhibiteur non nucléoside de la reverse transcriptase

**INRT**: Inhibiteur nucléoside de la reverse transcriptase

**IP**:Inhibiteur de protéase

**IST**: Infections sexuellement transmissibles

**IV**: Intraveineuse

**NVP**: Nevirapine

**OMS**: Organisation Mondiale de la Santé

**PVVIH**: Personne vivant avec le VIH

**SIDA**: Syndrome de l'Immunodéficience Acquis

**3TC**: Lamivudine

**VIH** : Virus de l'Immunodéficience humaine

**ZDV** : Zidovudine

**HCNLS** : Haut Conseil National de Lutte contre le Sida.

**ISAARV** : Initiative Sénégalaise d' Accès aux Antirétroviraux.

**INFSS** : Institut national de formation en science de la santé

**OCCGE** :

**CAMES** : Conseil Africain et Malgache pour l'enseignement supérieur

**TNF** : Facteur non tissulaire

**ARN** : Acide Ribonucleique

**ARV** : Antiretroviral.

# **TABLES DES MATIERES**

Introduction.....	2
Objectifs.....	4
1. Généralités.....	5
1.1. Le Virus de l'immunodéficience humaine.....	6
1.2. Les antirétroviraux (ARV).....	21
1.3. Les antirétroviraux au Mali.....	26
2. Méthodologie.....	34
3. Résultats.....	36
4. Commentaires et Discussion.....	40
5. Conclusion et Recommandations.....	43
6. Références bibliographiques.....	45
Annexe .....	50

## **INTRODUCTION**

Décrit en 1983 par le Professeur Luc Montagnier et ses collaborateurs à l'institut Pasteur, le syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) est devenu un problème majeur de santé publique [1]. Dans le monde l'épidémie de VIH s'est stabilisée, mais à des niveaux inacceptables de nouvelles infections à VIH et de décès dus au SIDA. En 2007 33 millions de personnes vivaient avec le VIH [2]

Le nombre annuel des nouvelles infections à VIH a baissé de 3,0 millions en 2001 à 2,7 millions en 2007[2]. Globalement 2,0 millions de personnes sont décédées à cause du SIDA en 2007 par rapport à l'estimation de 1,7 millions en 2001[2]. Les femmes représentent la moitié de toutes les personnes vivant avec le VIH dans le monde et plus de 60% des infections à VIH vivent en Afrique Subsaharienne [2].

Au cours des 10 dernières années, la proportion de femmes parmi les personnes vivant avec le VIH est restée stable à l'échelle mondiale mais a augmenté en Afrique Subsaharienne [2].

Les jeunes entre 15 à 25 ans représentent environ 45% des nouvelles infections à VIH à l'échelle mondiale [2]. On estime que 370.000 enfants de moins de 15 ans ont été infectés par le VIH en 2007[2]. Le nombre d'enfants de moins de 15 ans vivant avec le VIH a passé de 1,6 millions en 2001 à 2.2 millions en 2007[2]. Près 90% d'entre eux vivent en Afrique Subsaharienne. Le niveau de prévalence du VIH des adultes est stable. Le nombre de nouvelles infections a diminué. Le nombre de décès a diminué (partiellement attribuable à l'accès universel du traitement).

Le nombre d'enfants vivant avec le VIH a augmenté. En Afrique Subsaharienne de 2001 à 2007, la prévalence était de 20,9 à 22,5 millions de personnes avec 5,0 à 5,8 %, l'incidence était de 2,2 à 1,7 millions et les décès étaient 1,4 à 1,6 millions [2].

L'Afrique Subsaharienne reste la région la plus affectée.

2 /3 de toutes les PVVIH; 90 % de tous les enfants vivant avec le VIH; 3/4 de tous les décès dus au SIDA; 1,7 millions des nouvelles infections; 61% des PVVIH sont des femmes [2].

Les épidémies en Afrique de l'Ouest sont stables dans l'ensemble à l'exception du Burkina Faso, de la Côte d'Ivoire, et le Mali où la prévalence est en baisse. Les rapports sexuels non protégés sont la cause majeure de la transmission du VIH dans la plupart des régions d'Afrique de l'Ouest.

Les signes de changements de comportement à moindre risque ont été observés au Burkina, en Côte d'Ivoire et le Mali [2]. Si des efforts plus soutenus ne sont pas déployés, le Mali comptera en 2010 avec 500.000 vivant avec le VIH ,170.000 de décès dus au VIH, 150.000

orphelins [2]. Le fléau se traduirait par une diminution de l'espérance de vie de près de 6 ans [2].

La prévalence au Mali est de 1,3 % au sein de la population adulte [2]. On estime à 165.100 le nombre de PVVIH dont 20% ont besoin d'un traitement [2]. Au Mali, avec la gratuité des médicaments antirétroviraux le nombre de personnes sous traitement a considérablement augmenté. Ce qui a nécessité la décentralisation des soins et du traitement ARV. En fin 2006 toutes les régions du Mali disposaient de centres de traitement antirétroviraux .21000 patients étaient initiés au traitement ARV avec 7000 patients vivant suivis régulièrement à Bamako en 2008[2].

L'année 2007 était celle de l'accélération de la décentralisation des soins et du traitement antirétroviral [2].

L'observance au long cours nécessite un soutien sans cesse renouvelable à chaque consultation .Il faut aménager un espace de parole pour le patient qui l'aide à exprimer ses difficultés : grand nombre de comprimés; contraintes diététiques; symptômes d'intolérance; interactions médicamenteuses; traitement à vie .L'observance est en général moins bonne pour les traitements préventifs que pour les traitements curatifs, pour les pathologies chroniques que pour les pathologies aiguës, pour les traitements de longue durée et chez les patients asymptomatiques (par rapport aux symptomatiques).

Toutefois une bonne observance au traitement s'avère indispensable pour le succès thérapeutique. Le danger d'une mauvaise observance est l'émergence de résistance du virus. En effet les antirétroviraux entraînent une chute de la charge virale avec pour conséquence une restauration de l'immunité et l'amélioration de l'état de santé [3].

Devant le nombre croissant de malades inclus, la complexité de certains schémas thérapeutiques, la compréhension moindre de plusieurs patients et les effets secondaires qui nuisent l'observance, nous avons entrepris une étude sur l'observance et les effets secondaires de ces patients sous traitement antirétroviral.

## **OBJECTIFS DE L'ETUDE**

### **OBJECTIF GENERAL :**

Évaluer l'observance et les effets secondaires des antirétroviraux

### **OBJECTIFS SPECIFIQUES**

- Décrire les caractéristiques sociodémographiques des patients Vivant avec le VIH/Sida ;
- Identifier le type de virus le plus prédominant chez les patients;
- Mesurer l'observance thérapeutique des antirétroviraux ;
- Décrire les effets secondaires liés aux ARV.

# 1. GENERALITES

## 1. 1 - Le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH)

### 1. 1.1. Historique

En 1983, Luc Montagnier et son équipe de l'Institut Pasteur de Paris isolèrent, à partir de ganglions lymphatiques, ce qui se révéla être un nouveau rétrovirus humain. Un peu plus tard, l'équipe de Robert Gallo au National Cancer Institute (NCI) et celle de Jay Levy à l'Université de Californie à San Francisco isolèrent un rétrovirus sur des patients atteints du VIH SIDA et des personnes en contact avec des malades. Un second virus du Sida humain (HIV-2) sera découvert trois ans plus tard par l'équipe de l'Institut Pasteur.

### 1. 1.2. Classification

#### 1. 1.2.1. Famille

Le virus de l'immunodéficience appartient à la famille des *Retroviridae* ou des *Rétrovirus*, car il possède la transcriptase inverse, qui a la propriété de "rétro transcrire" le matériel génétique viral (ARN) en ADN appelé proviral.

#### 1. 1.2.2. Genre

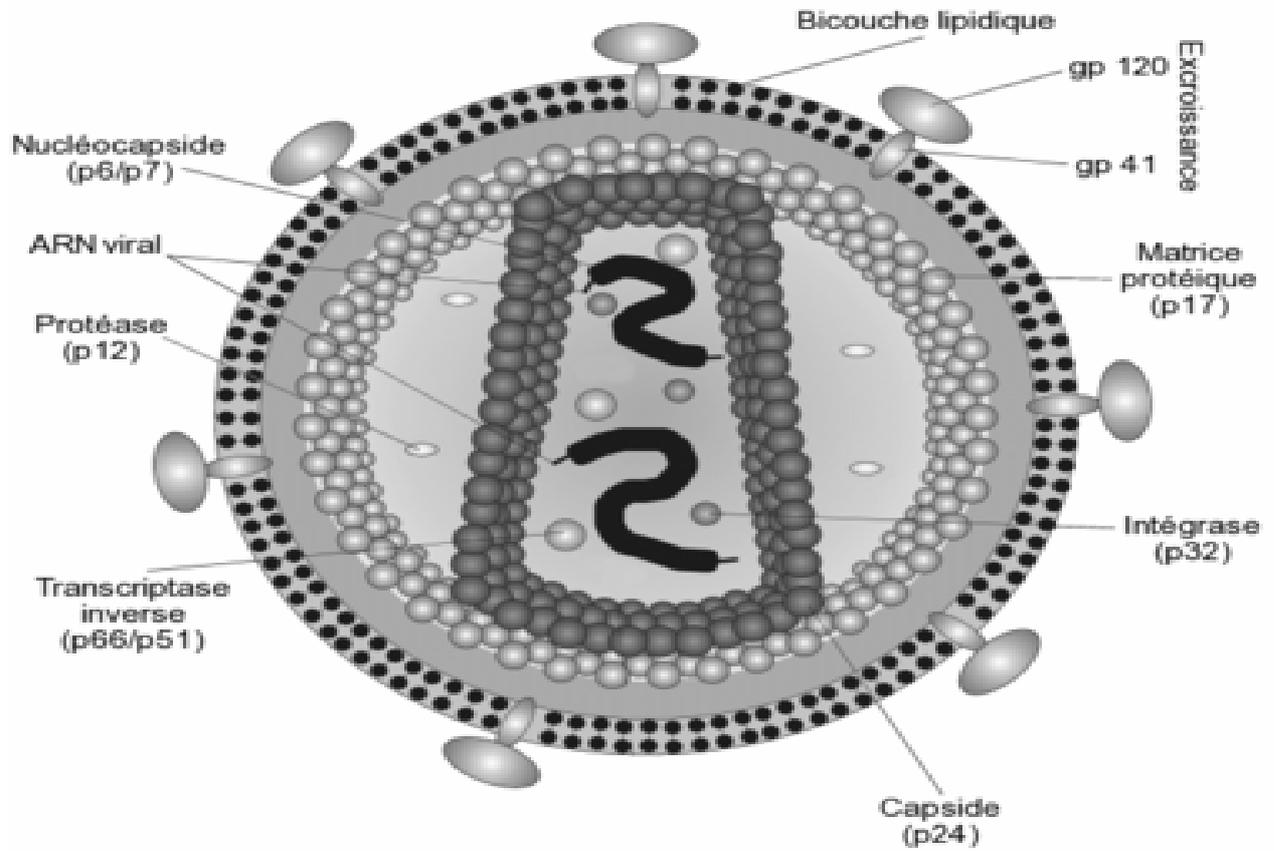
Son genre est celui des **lentivirus** c'est à dire les virus qui provoquent une maladie à évolution lente.

### 1. 1.3. Structure du VIH [4]

Le VIH possède une enveloppe virale constituée d'une double bicouche lipidique et de deux 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 hôte. 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 reverse (p64) et à d'autres protéines enzymatiques (protéase p10 et intégrase p32).



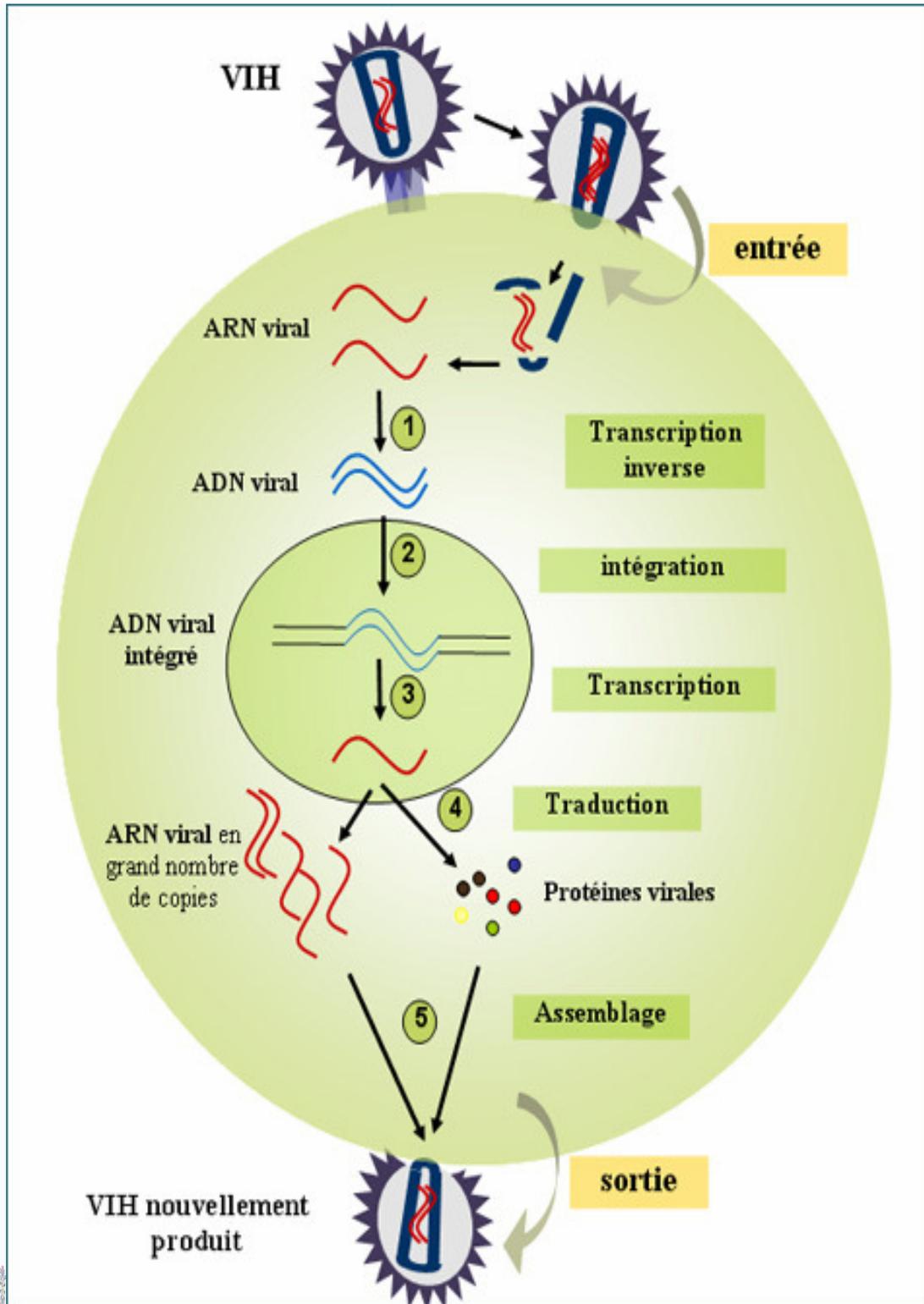
**Schema n°1: structure du VIH .Translated by Raul654 [4]**

### **1. 1.4. Structure du génome viral [5]**

Le génome du virus du SIDA se compose d'un ARN simple brin de 9181 nucléotides. Il comporte trois gènes principaux (Gag, Pol, et Env.), ainsi que quelques gènes de régulation, de petite taille. Il comporte de plus des séquences spécifiques, situées à ses extrémités (5'UTR et 3'UTR - UTR = région non transcrite "UnTranscribed Région").

Une fois rétro transcrit sous la forme d'un ADN double brin (voir cycle), il s'exprime par le biais de deux ARN messagers, qui aboutissent à la synthèse de trois protéines. Ces protéines sont ensuite clivées par des protéases, pour aboutir aux différentes protéines virales.

En plus des trois gènes "de structure" (gag, Pol et env.), le virus du SIDA possède six gènes codant pour des protéines régulatrices. Ces protéines sont particulièrement importantes dans l'accomplissement de la réplication, de la transcription, de l'export des ARN viraux du noyau, etc. Leur expression est complexe. Ces six gènes sont caractéristiques de la famille des lentivirus, à laquelle appartient le VIH.



**Schéma n°2:** stratégie de détournement de la machinerie cellulaire  
*Joseph M., Watts., Kristen K., Dang., Robert J., Gorelick., Christopher W., Leonard., Julian W., Bess Jr., Ronald Swanstrom., Christina L., Burch.et Kevin M. [5]*

### **1. 1.5. Cycle du VIH [6]**

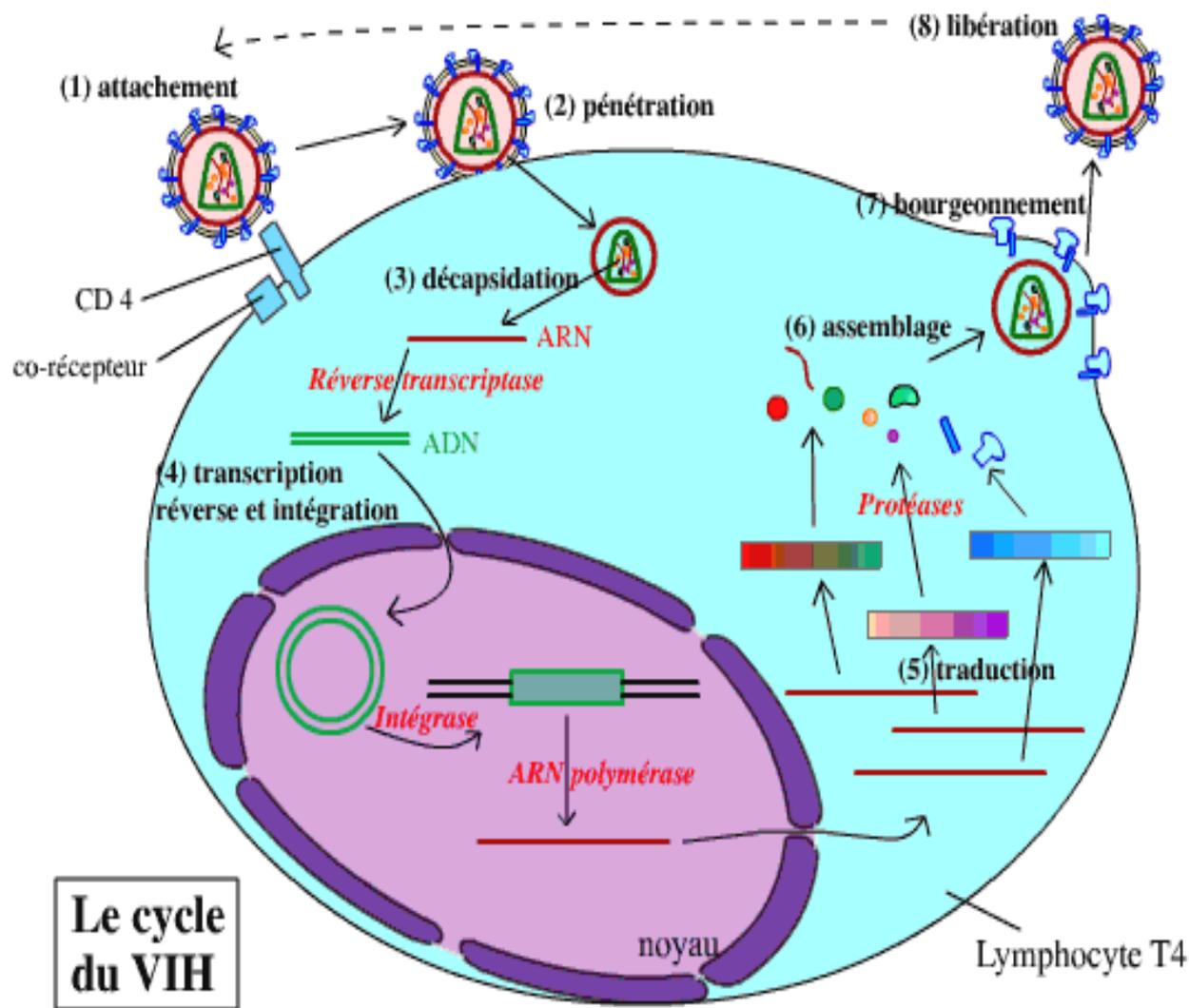
Le virus du SIDA présent dans le sang est capable de se fixer à des cellules particulières du système immunitaire: les lymphocytes T4. Ces lymphocytes sont ainsi nommés, car porteurs de la protéine transmembranaire CD4. La fixation du virus à ces cellules fait intervenir CD4 (reconnu par la protéine gp120 du virus), ainsi que d'autres protéines membranaires (les corécepteurs) (voir "entrée du virus"). A partir de cette fixation, le matériel génétique du VIH peut pénétrer dans le lymphocyte.

Une fois dans le cytoplasme, l'ARN du virus est rétro transcrit en ADNc double brin. Cet ADNc pénètre dans le noyau, et s'intègre au génome de la cellule hôte.

L'expression des gènes du virus permet alors la fabrication des protéines du virus.

Assemblées, elles permettent la formation de nouveaux virions, qui bourgeonnent de la cellule, en s'entourant au passage d'une membrane (héritée de la cellule infectée). Ceci permet la libération de nouveaux virus dans le sang de l'organisme infecté. Il est à noter que l'expression du génome viral se réalise grâce à la machinerie de transcription (puis de traduction) de la cellule infectée.

Le schéma ci-dessous résume ce cycle. Les légendes sont détaillées juste en dessous.



**Schéma n°3** : Mécanismes d'entrée du VIH dans les cellules  
Furelaud G.et al. [6]

## LEGENDE DU SCHEMA CYCLE DU VIH

<p><b>(1) attachement :</b> Le virus se fixe sur le lymphocyte T4, par reconnaissance entre la protéine virale gp120 et la protéine CD4 du lymphocyte (ainsi qu'un corécepteur).</p>	<p><b>(5) traduction :</b> Après avoir été transcrits par l'ARN polymérase de la cellule, les ARN messagers viraux sont traduits en trois précurseurs protéiques. Ces précurseurs sont clivés par des protéases, pour donner les différentes protéines du virus.</p>
<p><b>(2) pénétration :</b> Les deux membranes (du virus et du lymphocyte) fusionnent, ce qui permet la pénétration de la nucléocapside (les deux capsides + le matériel génétique, etc.) du virus dans le cytoplasme.</p>	<p><b>(6) assemblage :</b> Les protéines virales et l'ARN viral (transcrit par ailleurs) sont associés pour reformer des virus (sans la membrane). Les protéines virales membranaires sont intégrées à la membrane du lymphocyte.</p>
<p><b>(3) décapsidation :</b> Les deux capsides se dissocient, libérant l'ARN viral dans le cytoplasme.</p>	<p><b>(7) bourgeonnement :</b> Le virus bourgeonne, emportant un fragment de la membrane plasmique du lymphocyte (qui contient uniquement les protéines membranaires virales).</p>
<p><b>(4) réverse transcription et intégration :</b> Grâce à la réverse transcriptase virale, l'ARN viral est rétro transcrit en ADN double brin. Cet ADN pénètre dans le noyau, où il s'intègre au génome du lymphocyte. Il est ensuite transcrit en ARN.</p>	<p><b>(8) libération :</b> Les nouveaux virus sont libérés dans le milieu intérieur. Ils peuvent infecter de nouveaux lymphocytes T4.</p>

## **1. 1.6. Phases de l'infection à VIH [6].**

L'infection par le VIH passe par trois phases successives

### **1. 1.6.1 Phase d'incubation**

Cette période suit l'infection et peut durer de 3 semaines à 6 mois. Cette phase ne se traduit pas par des signes ou des maux spécifiques. En effet ceux-ci évoquent la grippe ou une affection comme la mononucléose, alors que les sujets atteints ne connaissent aucun trouble. Les sujets qui sont infectés fabriquent contre le VIH des anticorps. C'est en fait la détection de ces anticorps par un test sérologique qui va révéler la séropositivité.

### **1. 1.6.2 Phase d'imprégnation silencieuse**

Dans les 10 années suivant la découverte de leur séropositivité :

60% des sujets infectés développeront un véritable Sida.

20% des sujets contaminés ne présentent aucun signe de la phase sida au bout de 10 ans.

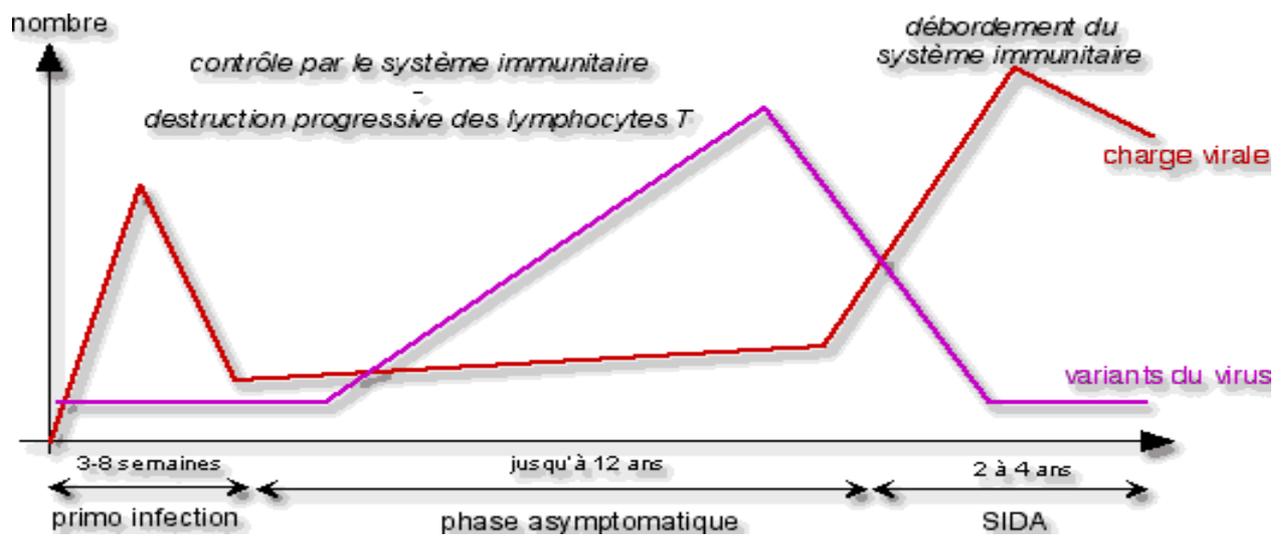
20% connaîtront des syndromes mineurs.

### **1. 1.6.3 Phase sida**

Il y a une très grande diversité de symptômes de la maladie. Cependant, il y a trois grands groupes de symptômes

- Les cancers,
- Les infections opportunistes, appelées ainsi car les microbes profitent de l'amoindrissement des défenses immunitaires pour envahir l'organisme,
- Les manifestations neurologiques quand le VIH pénètre dans le cerveau, se caractérisent par des pertes de mémoire, une certaine confusion de langage, une diminution de l'acuité visuelle, et divers troubles d'ordres psychiques nécessitant l'intervention de psychiatres.

Le SIDA n'a pas une évolution continue. En effet, il évolue par poussées successives qui sont séparées par des phases de latences. Il arrive même parfois que le malade semble totalement guéri mais malheureusement, pour l'instant, ces périodes sont suivies de rechutes.



**Schéma n°4 :** Évolution de l'infection par le VIH  
Furelaud G .et al. [6]

## **1. 1.7. Transmission du VIH [6]**

Le VIH se transmet exclusivement par les sécrétions sexuelles et par le sang. Il est cependant vrai que l'on peut arriver à déceler la présence du virus dans d'autres liquides corporels comme par exemple : la salive et les larmes, mais il est en si faibles quantités que l'on n'a pu trouver aucun cas de SIDA transmis par cette voie.

### **1. 1.7.1 Transmission par voie sexuelle**

L'acte d'amour est un acte merveilleux qui unit deux êtres peut être celui de tous les dangers même si celui-ci n'est accompli qu'une fois.

Toutes les relations sexuelles, qu'elles soient vaginales ou anales, homosexuelles ou hétérosexuelles, peuvent transmettre le VIH. La transmission du VIH se fait, dans les couples hétérosexuels, aussi bien dans le sens homme-femme que femme-homme.

En raison de la plus grande fragilité des muqueuses, les relations anales sont plus "infectantes" que les relations vaginales. Toutes les infections génitales de l'un des partenaires augmentent considérablement le risque de transmission de la maladie, quelles soient situées sur le gland ou le vagin.

Les contacts oraux-génitaux et oraux-anaux comportent eux aussi des risques. De ce fait, il est recommandé d'utiliser un préservatif.

### **1. 1.7. 2 Transmission par voie sanguine**

La Transmission du VIH par le sang peut avoir lieu à différentes occasions. Lors d'une transfusion ou de l'injection de produits sanguins. Mais celle-ci est devenue très rare depuis la nouvelle réglementation qui est en application depuis le 1er Août 1985.

Cette transmission peut se faire également par des seringues et des aiguilles souillées. C'est en fait le problème des drogués qui utilisent du matériel déjà servi. En revanche, dans le milieu médical, les seringues, les aiguilles ou autres instruments ne présentent plus aucun risque, tant sont rigoureuses les précautions qui entourent leur usage.

Au cours de la grossesse. En effet le *VIH peut se transmettre de la maman à son bébé*, soit à travers le placenta pendant la grossesse soit au moment de l'accouchement ou soit par le lait maternel.

### **NB : Remarque pour la vie courante**

- Acupuncture : le risque est nul. Les aiguilles sont stérilisées ou les patients apportent leurs aiguilles stériles.
- Dentiste : le risque est nul. Parlez à votre dentiste des procédures d'hygiène à respecter.
- Coiffeur : risque nul.

- Sport : risque nul cependant pour la boxe et les sports violents, traitement des plaies en cours de combat.
- Au travail : risque nul.
- A l'école/crèche : risque nul.

### 1. 1.8. Les modes de protection

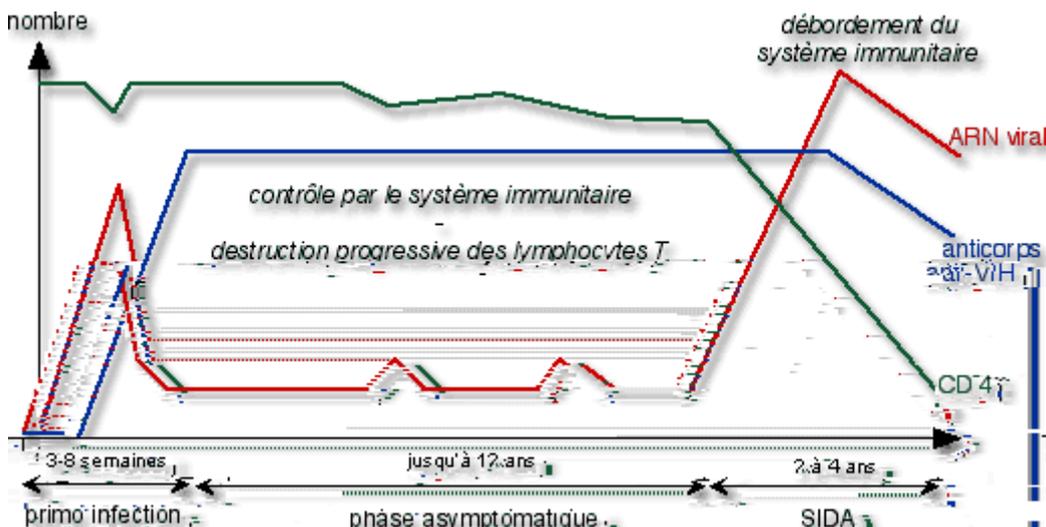
Pour éviter la contamination par le VIH lors des rapports sexuels, l'utilisation des préservatifs est indispensable. Cette protection doit être maintenue tant qu'une relation stable et durable n'est pas engagée et que les deux partenaires n'ont pas fait chacun un test de dépistage. Il existe de ce fait deux types de préservatif, le préservatif masculin et le préservatif féminin. En cas d'usage de drogue par voie intraveineuse, le meilleur moyen de protection est l'utilisation systématique, pour chaque injection, de matériel de préparation neuf et d'une seringue stérile neuve.

### 1. 1.9. Méthodes de diagnostic

Le diagnostic du SIDA se fait par la clinique et par la biologie.

#### 1. 1.9.1. Diagnostic biologique [6]

Parallèlement à l'évolution de l'infection, un certain nombre de paramètres varient. La quantité de TCD4 (correspondant au nombre de lymphocytes - elle diminue donc pendant la phase asymptomatique), la quantité d'ARN viral (correspondant au nombre de virus), et les anticorps anti-VIH. Ces derniers montrent la réaction du système immunitaire face à l'infection par le VIH.



**Schéma n°5** : Évolution de quelques paramètres lors de l'infection

Furelaud G.et al. [6]

### **1. 1.9.1.1. Diagnostic indirect**

#### **- Les méthodes immuno-enzymatiques ou ELISA**

Leur principe consiste à piéger les anticorps spécifiques du sérum par les antigènes du VIH fixés au fond des cupules et à utiliser un système enzymatique révélateur de cette réaction Ag-AC. Il existe actuellement de nombreuses techniques, par exemple :

- La technique ELAVIA1, destinée au dépistage des AC anti VIH1.
- La technique ELAVIA2, destinée au dépistage des AC anti VIH2.
- La technique ELAVIA mixte pour la recherche des deux types d'AC VIH 1 et VIH2.

#### **- Les méthodes immuno-blotting**

Ce sont des méthodes dites de confirmation. Leur principe consiste, à partir du virus purifié et inactivé, à fractionner ses protéines spécifiques et à les faire migrer par électrophorèse en fonction de leur poids moléculaire, puis à les transférer par incubation électrophoretique du gel à une bandelette de nitrocellulose.

Ces bandelettes sont ensuite incubées individuellement avec des échantillons de sérum ou de plasma. Les AC anti VIH éventuellement présents dans un échantillon vont se fixer aux Ag viraux liés au support de nitrocellulose, donnant lieu à une réaction Ag-AC spécifique visualisée par coloration. On voit ainsi apparaître sur la bandelette des bandes transversales correspondant à une ou plusieurs protéines (P) ou glycoprotéines (gp) du VIH : p17, p24, p31, gp41, gp51, gp55, gp66, gp120, gp160.

Un Western Blot positif se définit par la présence d'anticorps dirigés contre au moins l'une des glycoprotéines d'enveloppe, associés au moins un des anticorps dirigés contre une protéine interne du virus.

#### **- La radio immunoprécipitation (RIPA)**

C'est une technique de confirmation très sensible mais d'emploi délicat réservé quelques laboratoires agréés.

#### **- Les techniques de seconde génération :**

Elles utilisent comme Ag des protéines recombinantes obtenues par génie génétique. Ce sont des tests de dépistage rapide (ex : le HIV-check) mais nécessitant un test de confirmation.

### **1. 1.9.1.2 .Diagnostic direct**

#### **- Recherche du virus**

Elle peut se faire en microscopie électronique, à partir du sang ou des ganglions. Cette technique n'est pas très appliquée à cause de son coût élevé.

#### **- Recherche des Ag viraux**

Elle utilise la méthode immuno-enzymatique mettant en évidence les antigènes (essentiellement les protéines P25). Elle donne 50% de taux négatif et n'est pas recommandée en Afrique à cause de son coût élevé.

### **1. 1.9.2. Diagnostic clinique [7]**

Le diagnostic clinique de l'infection VIH se fait partir de la définition du SIDA.

#### **1. 1.9.2.1. Définition du Sida en Afrique**

Le sida a été défini lors de la réunion atelier de BANGUI du 22 au 25 octobre 1985. Cette définition a été scindée en deux : chez l'adulte et chez l'enfant.

– **chez l'adulte** : Le SIDA est défini par l'existence d'au moins deux signes majeurs associés à un signe mineur en l'absence de toutes autres causes d'immunodépression, telles que les cancers, la malnutrition sévère etc. De même la présence d'un sarcome de Kaposi généralisé ou d'une méningite à cryptococque est suffisante pour affirmer le diagnostic du SIDA.

- **chez l'enfant** : Le sida pédiatrique est suspecté chez un enfant présentant au moins deux signes majeurs associés à au moins deux signes mineurs en l'absence de causes connues d'immunodépression.

Signes majeurs : perte de poids ou courbe de poids anormale, diarrhées supérieures à un mois, fièvre prolongée supérieure à un mois. Signes mineurs : toux persistante supérieure à un mois, dermatoses prurigineuses généralisées, candidoses oropharyngées, adénopathies généralisées, infection maternelle à VIH confirmée.

**TABLEAU I: Manifestations cliniques du Sida selon l'OMS 1993[7]**

STADE CLINIQUES et / ou DEGRES	MANIFESTATION CLINIQUES
Stade 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>- patient asymptomatique</li> <li>- adénopathie persistante généralisée</li> </ul>
Degré d'activité 1	Patient asymptomatique activité normale
Stade 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>- perte de poids supérieur à 10% du poids corporel</li> <li>- manifestation cutané muqueuse mineur (dermatite séborrhéique, purigio, atteinte fongique des ongles, ulcération buccale récurrente, chéilite angulaire)</li> </ul>
Degré d'activité 2	Zona au cours des cinq dernières années
Stade 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>- perte de poids supérieur à 10% du poids corporel</li> <li>- diarrhée chronique inexplicée pendant plus de 1 mois</li> <li>- fièvre prolongée inexplicée (intermittente ou constante) pendant plus de 1 mois</li> <li>- candidose buccale (muguet)</li> <li>- leucoplasie chevelue buccale</li> <li>- tuberculose pulmonaire dans l'annexe précédente</li> <li>- infections bactériennes sévères (pneumopathie pyomyos)</li> </ul>
Degré d'activité 3	Patient alité moins de la moitié de la journée
Stade 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>- syndrome cachectique du VIH</li> <li>- pneumopathie à pneumocystis carinii</li> <li>- toxoplasmose cérébrale</li> <li>- cryptosporidie, accompagnée de diarrhée de plus de 1 m</li> <li>- cryptococcose extra pulmonaire</li> <li>- cytomégalovirus (CMV) touchant un autre organe que l</li> <li>foi, la rate ou les ganglions lymphatiques</li> <li>- herpes cutanée muqueux pendant plus de 1 mois ou viscéral quelle qu'en soi la durée</li> <li>- leuco-encéphalopathie multifocale progressive</li> <li>- toutes mycoses endémiques généralisées (histoplasmos</li> <li>coccidiodomycose, par exemple)</li> <li>- candidose de l'œsophage, de la trachée, des bronches o</li> <li>des poumons</li> <li>- mycobactériose atypique généralisée</li> <li>- septicémies à salmonelle non typiques</li> <li>- tuberculose extra pulmonaire</li> <li>- lymphome</li> <li>- sarcome de kaposi</li> <li>- encéphalopathie à VIH</li> </ul>
Degré d'activité 4	Patient alité plus de la moitié de la journée pendant le dernier mois

**TABEAUII : Classification CDC (Center for Diseases Control) modifiée en 1993[7]**

Catégorie A	<ul style="list-style-type: none"><li>• Séroposivité aux anticorps du VIH en l'absence de symptômes (avant 1993, la séroposivité au VIH asymptomatique ne rentrait pas dans la classification « sida »)</li><li>• Lymphadénopathie généralisée persistante</li><li>• Primo-infection symptomatique</li></ul>
Catégorie B	<ul style="list-style-type: none"><li>• Manifestations cliniques chez un patient infecté par le VIH, ne faisant pas partie de la catégorie C et qui répondent au moins à l'une des conditions suivantes :<ul style="list-style-type: none"><li>◦ elles sont liées au VIH ou indicatives d'un déficit immunitaire ;</li></ul></li></ul> <p>elles ont une évolution clinique ou une prise en charge thérapeutique compliquée par l'infection VIH. (Cette catégorie correspond aux stades cliniques 2 et 3 de l'OMS).</p>
Catégorie C	<ul style="list-style-type: none"><li>• Cette catégorie correspond à la définition du sida chez l'adulte. Les critères cliniques sont les mêmes que le stade clinique 4 de l'OMS</li></ul>

## **1. 2 .Les Antirétroviraux (ARV) [8]**

Les acquis en matière de thérapeutique antirétrovirale ont bouleversé favorablement le pronostic et le cours de la maladie à VIH. Ainsi les associations thérapeutiques comportant deux analogues nucléosidiques et un inhibiteur de la protéase, communément dénommées trithérapies ont, en permettant une réduction profonde de la charge virale et une augmentation des lymphocytes CD4, conduit à la réduction de 80% de la mortalité, et de 85% des infections opportunistes.

Cette puissante inhibition de la réplication du VIH chez les premiers patients recevant une combinaison thérapeutique triple composée d'un inhibiteur de la protéase (IP) et de deux analogues nucléosidiques inhibiteurs de la transcriptase inverse avait autorisé l'espoir d'obtenir chez les répondeurs (patients ayant une charge virale indétectable dans le sang périphérique) une éradication du VIH. La mise en évidence par plusieurs équipes de la présence de cellules infectées de façon latente et contenant l'ADN pro viral du VIH ainsi que la possibilité d'une réplication continue à bas bruit chez les patients parfaitement contrôlés sous traitement ont tempéré ces objectifs.

La mise en évidence de la résistance du VIH aux différentes molécules qui lui sont opposées ne fut pas une surprise. Cependant cette réalité devient inquiétante si l'on considère que la charge virale reste détectable chez 40% des patients bénéficiant d'un traitement antirétroviral, et que le nombre de patients en échec thérapeutique tend à augmenter avec le temps [12]. De plein pied dans le 21ème siècle d'autres défis sont lancés aux thérapeutes et à la recherche clinique:

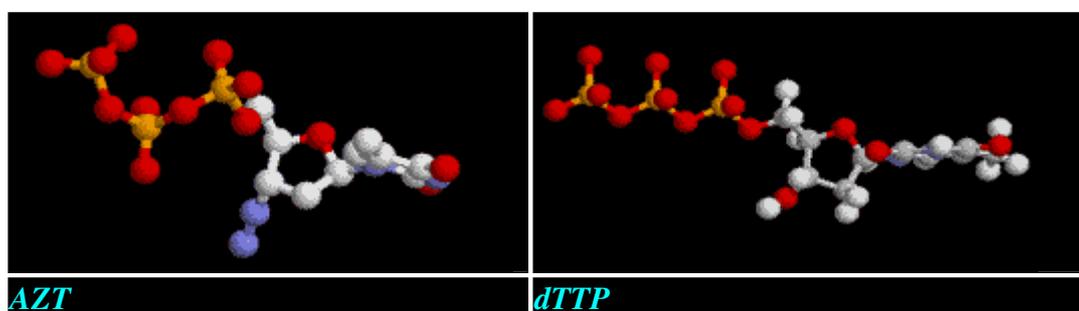
- La tolérance des traitements s'amenuisent avec le temps; apparaissent des effets secondaires sévères, qui peuvent à terme compromettre certains traitements si aucune solution n'est envisagée.
- En l'absence d'éradication, la thérapeutique devra être maintenue durant des années. La toxicité au long cours des traitements, la lassitude des patients envers ceux- ci, nous imposent de réfléchir à d'autres voies thérapeutiques, recherche de molécules agissant sur d'autres cibles du cycle du rétrovirus, immunothérapie avec en particulier, pour objectif la recherche d'une immunisation spécifique contre le VIH permettant d'envisager peut être la suspension des traitements.

### **1. 2.1. Définition des A.R.V.**

Les antirétroviraux constituent un ensemble de médicaments anti-infectieux 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.

## 1. 2.2. Historique

La zidovudine premier antirétroviral a été mis sur le marché, est une molécule connue depuis 1964 (étudiée pour ses propriétés anticancéreuses). Son activité antirétrovirale (sur le virus du freind) fut démontrée en 1975 ; Son activité 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.



**Schéma n°6:** Comparaison entre la Zidovudine et la thymidine triphosphate.

**Germanaud D et al. [8]**

En 1987, la 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.

### **1. 2.3. Objectifs du traitement antirétroviral**

Les objectifs du traitement antirétroviral sont :

Au plan clinique : Prolongation et Meilleure qualité de la vie.

Au plan virologique : Réduction de la charge virale au stade de l'indetectabilité aussi longtemps que possible.

Au plan immunologique : Reconstitution tant qualitative que quantitative du système immunitaire.

Au plan thérapeutique : Atteinte virologique avec peu d'effets secondaires corollaire d'une meilleure adhérence au traitement.

Au plan épidémiologique : Réduire la transmission du VIH.

### **1. 2.4. Les moyens thérapeutiques**

Il existe actuellement quinze molécules antirétrovirales disponibles pour le traitement de l'infection par le VIH. Celles-ci ont pour cible deux des enzymes nécessaires à la réplication du virus :

- La transcriptase inverse, sur laquelle agissent deux familles thérapeutiques, les inhibiteurs nucléosidiques [IN] (analogues nucléosidiques) et les inhibiteurs non nucléosidiques [INN] de cette transcriptase.

- La protéase sur laquelle agissent les inhibiteurs de la protéase [IP]. Des molécules ciblant d'autres étapes de la diffusion ou multiplication virale sont en cours de développement.

En théorie, de nombreuses combinaisons thérapeutiques sont donc possibles. Celles-ci doivent tenir compte des interactions pharmacologiques, des effets secondaires, des données de résistances croisées entre les molécules, de la complémentarité d'activité et de puissance des molécules utilisées.

### **1. 2.5. Rappels physiopathologiques et niveau d'action des A.R.V**

#### **1. 2.5.1. Les huit étapes de la réplication du VIH**

Première étape : Fixation du virus sur les récepteurs spécifiques de la membrane des CD4.

Deuxième étape : Fusion entre le virus et la cellule hôte, le matériel génétique viral est "injecté " sous forme d'ARN (d'où le nom de Rétrovirus) donc encore illisible par les enzymes de la cellule infectée.

Troisième étape : La *transcriptase inverse* transforme l'ARN en ADN monobrin, donc toujours pas lisible.

Quatrième étape : L'ADN monobrin est doublé afin d'être intégré au matériel génétique de la cellule.

Cinquième étape : Intégration de l'ADN dans le noyau de la cellule grâce à une enzyme l'*intégrase*.

Sixième étape : Activation de la synthèse des protéines virales à l'aide des nutriments et des enzymes cellulaires.

Septième étape : Assemblage des protéines virales en enveloppe par les *protéases*, et maturation en vue de l'intégration de l'ARN nouvellement formé.

Huitième étape : Bourgeonnement de la membrane cellulaire qui se lyse en laissant échapper les nouveaux virus.

### **1. 2.5.2. Les stades au niveau desquels agissent les médicaments**

Il existe aujourd'hui cinq stades sur lesquels peuvent agir les traitements

- Inhibiteurs de la fusion (stade1).
- Inhibiteurs de la Transcriptase Inverse (stade 3) par les inhibiteurs nucléosidiques et les inhibiteurs non nucléosidiques.
- Inhibiteurs de l'intégrase (stade 5) par thérapie génique.
- Inhibiteurs de la Transcription par les ARNm viraux par thérapie génique.
- Inhibiteurs de l'assemblage (Stade 7) par les inhibiteurs de la protéase.

### **1. 2.5.3. Les traitements disponibles à ce jour**

Ils appartiennent à quatre grandes familles :

- Les Inhibiteurs Nucléosidiques qui sont utilisés par la Transcriptase Inverse pour fabriquer une malfaçon d'ADN (stade 2).
- Les Inhibiteurs Non Nucléosidiques qui agissent également au niveau du stade 2.
- Les Inhibiteurs de Protéases agissent au stade 7, en empêchant les protéines virales fabriquées de s'assembler pour former d'autres virus.
- Les Inhibiteurs de la fusion peu nombreux bloquent l'attachement et la pénétration du virus dans la cellule (stade1).

Les autres traitements (thérapies géniques, Interféron) font l'objet d'essais thérapeutiques à très petite échelle.

### **1. 3. Les antirétroviraux au Mali [9]**

Au Mali l'analyse de la situation de l'épidémie en 1999 a permis de révéler dans le cadre de la réponse nationale que le traitement antirétroviral est resté largement défavorisé par rapport aux autres aspects de la lutte. Cependant cette thérapie est reconnue être partie intégrante de la prévention et a donné des résultats satisfaisant à travers certaines initiatives africaines.

L'engagement des chefs d'état et de gouvernement face à l'épidémie en Afrique, et la possibilité d'avoir les ARV à coût inférieur à 90% comparé aux pays du Nord par les pays africains, l'engagement personnel du chef de l'état du Mali dans les activités de lutte contre le SIDA et la volonté politique de son gouvernement se sont traduits par la mise en place d'une ligne budgétaire pour les activités de prise en charge des malades pour l'année 2001. L'IMAARV née de cette volonté vise à l'utilisation des ARV à une large échelle à travers la promotion des prix de ces molécules.

#### **1.3.1. L'accès aux antirétroviraux**

L'accès aux ARV au Mali a connu une évolution à deux phases, car les ARV étaient sur commande avec le laborex et suivie avant même la mise en place de L'IMAARV.

L'avènement de l'IMAARV a favorisé l'acceptation des patients à être mis sous traitement antirétroviral, et a facilité le bon déroulement du traitement.

##### **1.3.1.1 L'IMAARV**

###### **1.3.1.1.1. Historique**

Un document intitulé Initiative Malienne d'accès aux antirétroviraux (IMAARV) a été élaboré en juin 2001, sous forme d'un plan d'action, validé par le conseil élargi du cabinet du ministre de la santé.

Des négociations furent engagées avec les firmes pharmacocinétiques productrices d'antirétroviraux, afin d'obtenir une réduction de leur prix de vente. Une décision ministérielle a mis en place quatre commissions techniques pour la gestion de l'initiative :

- Un comité médical chargé des schémas de traitement et de la formation du personnel ;
- Un comité pour les aspects sociaux ;
- Un comité d'éligibilité au traitement et de suivi ;
- Un comité de gestion de médicaments et réactifs.

L'accord signé avec G-W et MSD le 26 avril 2001 met un accent particulier sur la maîtrise du circuit des médicaments pour éviter qu'ils ne se retrouvent dans la rue ou dans d'autres pays.

Le lancement officiel de cette initiative a lieu début avril 2001 par le ministère de la santé.

Trois sites ont été retenus pour le démarrage, deux centres hospitaliers et un centre spécialisé communautaire, le CESAC tous à Bamako.

### **1.3.1.1.2. Objectifs [9]**

#### **1.3.1.1.2.1. Prise en charge thérapeutique du VIH**

##### **Principes du traitement antirétroviral**

###### **Objectif**

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

###### **Principes**

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

Le traitement antirétroviral est une trithérapie associant généralement deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) à un inhibiteur non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) ou un inhibiteur de protéase (IP).

Les combinaisons thérapeutiques fixes doivent être privilégiées pour favoriser l'observance et diminuer le coût de la prise en charge pour le pays.

Les molécules utilisées doivent figurer sur la liste des médicaments essentiels du Mali ou bénéficier d'une autorisation spéciale et seront nécessairement pré-qualifiés par l'OMS.

Protocoles thérapeutiques antirétroviraux chez l'adulte et l'adolescent.

###### **Indications du traitement**

L'indication du traitement sera fonction de l'état clinique, immunologique et/ou virologique du patient (cf. classification OMS révisée en annexe).

Si la numération des lymphocytes TCD4 est disponible.

On se basera sur la clinique et/ou le comptage des lymphocytes TCD4

Stade III ou IV OMS, quelque soit le taux de lymphocytes TCD4

Stade I ou II OMS avec un taux de lymphocytes TCD4  $< 350 /\text{mm}^3$

Pour les patients asymptomatiques ou peu symptomatiques ayant un taux de lymphocytes TCD4 entre 350 et 500/ $\text{mm}^3$ , le traitement sera discuté en fonction de :

L'évolutivité clinique

La charge virale quand elle est disponible (charge virale supérieure à 100000 copies/ml) à deux contrôles.

La motivation du patient.

Taux de TCD4  $< 15\%$  des lymphocytes totaux.

Pour les patients asymptomatiques avec des TCD4 entre 350 et 500/ $\text{mm}^3$  et une charge virale  $< 100.000$  copies/ml, le traitement n'est pas recommandé et l'on surveillera les lymphocytes TCD4 tous les 3 à 6 mois.

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

Stade IV et III de l'OMS quelque soit le taux des lymphocytes totaux

Stade II OMS avec un taux des lymphocytes totaux < 1200/mm<sup>3</sup>

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

Schémas thérapeutiques :

Est considéré comme schéma de première ligne tout schéma de première intention chez un sujet naïf de tout traitement antirétroviral. Toute substitution en cas d'intolérance par exemple est aussi considérée comme un schéma de première ligne.

Est considéré comme schéma de deuxième ligne tout schéma après échec thérapeutique.

Schémas de première ligne pour le VIH 1 :

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

Les régimes préférentiels en première intention sont les suivants

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

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

Ténofovir (TDF) + Emtricitabine (FTC) + Efavirenz (EFV)

Les régimes alternatifs suivants sont possibles :

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

Stavudine (D4T) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV)

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

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

Ténofovir (TDF) + 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 :

**TABLEAU III :** toxicité des antirétroviraux de première ligne et substitutions recommandées (OMS).

ARV 1ère ligne	TOXICITE LA PLUS FREQUENTE	CHANGEMENT
ABC	Réaction hypersensibilité	AZT ou TDF ou d4T
AZT	Anémie sévère ou neutropénie < 500/mm <sup>3</sup>	TDF ou D4T ou ABC
	Intolérance gastro-intestinale sévère	D4T ou ABC
	Acidose lactique	TDF ou ABC
D4T	Acidose lactique	TDF ou ABC
	Neuropathie périphérique	AZT ou TDF ou ABC
	Pancréatite	
	Lipoatrophie/syndrome métabolique	TDF ou ABC
TDF	Toxicité rénale	AZT ou ABC ou d4T
EFV	Toxicité du système nerveux central persistante et sévère	NVP ou TDF ou ABC
	Tératogénicité (femme au 1er trimestre de grossesse ou en âge de procréer sans contraception adéquate)	NVP ou ABC
NVP	Hépatite	EFV ou TDF ou ABC
	Réaction d'hypersensibilité	TDF ou ABC
	Rash sévère ou mettant la vie en danger (syndrome de Stevens-Johnson et Lyell)	

## **Remarque**

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

En cas d'arrêt de la Névirapine pour une durée excédant 7 jours, sa réintroduction doit toujours se faire à dose progressive.

Si un traitement contenant un INNTI (longue demi-vie) doit être arrêté, les deux INTI doivent être poursuivis pendant 15 jours.

Éviter l'utilisation de la Stavudine (D4T) en première intention.

Substituer la Stavudine D4T 40 mg par la D4T 30 mg.

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

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

En cas de troubles neuropsychiatriques graves (hallucination et psychose) 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.

En cas d'anémie et de neuropathies associées utiliser un schéma à base de d'Abacavir et Ténofovir ou d'Abacavir et Lamivudine.

Ne pas utiliser le Ténofovir (TDF) en cas d'insuffisance rénale (IR).

Il faut proscrire les associations suivantes :

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.

Ténofovir (TDF) + Lamivudine 3TC + Abacavir, TDF+3TC+ ddi, TDF+Dodi+INNTI en raison de la fréquence élevée des échecs virologiques précoces et de la toxicité pancréatique.

Abacavir (ABC) + Didanosine (DDI) en raison des risques d'accidents cardiovasculaires (infarctus du myocarde).

## **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 donnera désormais l'Efavirenz à la dose de 600 mg.

Zidovudine (AZT) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV).

Ténofovir (TDF) + Emtricitabine (FTC) + Efavirenz (EFV).

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

Taux de TCD4 < 200/mm<sup>3</sup> : débiter le traitement antituberculeux ; dès que ce traitement est bien toléré (au bout de 10 à 15 jours), commencer les ARV

Taux de TCD4 compris entre 200 et 350/mm<sup>3</sup> : terminer la phase intensive du traitement antituberculeux avant de débiter le traitement par les ARV,

Taux de TCD4 > 350/mm<sup>3</sup> : traiter la tuberculose ; commencer les ARV à la fin du traitement antituberculeux.

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 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 en proscrivant l'utilisation de l'Efavirenz chez la femme enceinte.

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 transcriptase inverse (Efavirenz, Névirapine) qui ne sont pas efficaces sur le virus VIH 2 ou sur le VIH1 de groupe O.

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

Le traitement de première ligne préférentiel est le suivant:

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

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

Zidovudine (AZT) + Lamivudine (3TC) + Indinavir / Ritonavir (IDV/r);

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

Abacavir (ABC) + Lamivudine (3TC) + Indinavir/Ritonavir (IDV/r);

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

Cas des patients ayant déjà reçu un traitement antirétroviral ;

Patients ayant interrompu leur traitement antirétroviral;

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

Un bilan approfondi (histoire thérapeutique, clinique, TCD4, charge virale et si possible test de résistance) sera effectué afin de leur proposer le meilleur traitement en fonction des molécules disponibles.

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

S'il y a suspicion de résistance, il faut le considérer comme en échec thérapeutique et proposer un schéma de 2<sup>ème</sup> ligne.

Patients déjà sous traitement avec d'autres régimes ARV.

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

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

De même, pour tous les patients qui sont sous un schéma contenant la Stavudine depuis 24 mois et plus, il faut substituer la Stavudine par une autre molécule.

## **2.METHODOLOGIE**

### **2. 1. Cadre d'étude :**

Notre étude s'est déroulée dans le service de médecine interne (Site A de l'I.M.A.A.R.V) du C.H.U. du Point G.

### **2. 2. Type d'étude :**

Il s'agit d'une étude prospective à visée descriptive.

### **2. 3. Période d'étude :**

Notre étude s'est déroulée du 01 janvier 2007 au 31 décembre 2008.

### **2. 4. Population d'étude :**

Patients à H.I.V. positifs sous traitement A.R.V. vus en consultation en médecine interne.

### **2. 5. Échantillonnage :**

#### **2. 5. 1. Critères d'Échantillonnage :**

Ont été retenus les patients âgés (e) s d'au moins 18 ans H.I.V. positifs sous traitement A.R.V. depuis au moins 6 mois suivis au service de médecine interne du C.H.U du Point G.

#### **2. 5. 2. Autres critères d'Échantillonnage :**

Patients ayant donné leurs accords pour faire partir de l'étude.

### **2. 6. Critères de non inclusion :**

- Patients à V.I.H. non suivis dans le service de médecine interne du C.H.U. du Point G.

- Patients ayant refusés de participer à l'étude,

- Patients à V.I.H. positifs sans traitement A.R.V.

Au total 120 patients ont été retenus, interrogés, examinés, explorés, traités et suivis sur une période de 12 mois (une année). Un bilan minimum standard d'évaluation fait de : **Type de virus, Taux de CD4, Charge virale.**

## **2.7. Recueil des données :**

Les données ont été recueillies à partir d'un questionnaire porté à l'annexe.

## **2.8. Saisie et analyse :**

Les données ont été saisies avec le logiciel Word et analysées par le logiciel SPSS version 12.0 for Windows.

## **2.9. Aspects éthiques :**

La participation à cette étude était volontaire. Le consentement était libre, éclairé mais seulement verbal. Il a été dit aux patients que s'ils acceptaient de participer à cette étude un questionnaire leur sera administré. L'identité d'aucun patient ne sera divulguée. Le patient qui a accepté librement d'être recruté pouvant se retirer de l'étude à n'importe quel moment sans aucun préjugé.

## **2.10. Observance thérapeutique :**

L'observance est la capacité d'un patient à respecter le traitement le traitement qui lui a été prescrit. Elle est indispensable pour obtenir une suppression de la multiplication virale, la restauration de l'immunité, l'amélioration de la qualité de vie, l'élongation de la durée de vie et la réduction du risque de sélection de souches résistantes aux ARV.

Cette observance peut être influencée par beaucoup de facteurs qui sont les déterminants de l'observance.

## 3. RESULTATS

### 3. 1. CARACTERISTIQUES SOCIO-DEMOGRAPHIQUES

**TABLEAU IV : Répartition des patients selon le sexe**

Sexe	Fréquence	Pourcentage
<b>Féminin</b>	<b>70</b>	<b>58,4%</b>
Masculin	50	41,6%
<b>TOTAL</b>	<b>120</b>	<b>100%</b>

Le sexe féminin représentait 58,3% dans notre série avec un sex ratio de 1,4 en faveur des femmes.

**TABLEAU V : Répartition des patients selon la tranche d'âge**

Age	Fréquence	Pourcentage
18-25	12	10%
<b>26-35</b>	<b>45</b>	<b>37,5 %</b>
36-45	40	33,3%
46-55	15	12,5%
56 et Plus	8	6,6%
<b>TOTAL</b>	<b>120</b>	<b>100%</b>

La tranche d'âge de 26 à 35 ans représentait 37,5 % et l'âge moyen était de 31,5 ans +ou - avec les extrêmes à 26 et 35ans.

**TABLEAU VI : Répartition des patients selon le statut matrimonial**

<b>Statut Matrimonial</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage</b>
<b>Marié(e) polygame</b>	<b>64</b>	<b>53,3%</b>
Célibataire	18	15%
Marié(e) monogame	22	18,3%
Veuf/veuve	16	13,3%
<b>TOTAL</b>	<b>120</b>	<b>100%</b>

Les patient(e)s marié(e)s polygames représentaient 53,3 %

**TABLEAU VII : Répartition des patients selon la profession**

<b>Profession</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage</b>
<b>Femme au foyer</b>	<b>55</b>	<b>45,8%</b>
Fonctionnaire	20	16,0%
Artisan/Ouvrier	12	10,0%
Commerçant	15	1,2%
Sans emploi	6	0,5%
Étudiant	5	0,4%
Homme de Tenue	4	0,3%
Agent de santé	3	0,2%
<b>TOTAL</b>	<b>120</b>	<b>100%</b>

Les femmes au foyer représentaient 45,8%.

### 3. 2. CARACTERISTIQUES CLINIQUES ET PARACLINIQUES :

#### 3. 2. 1. CARACTERISTIQUES PARACLINIQUES :

**TABLEAU VIII: Répartition des patients selon le type de virus en cause**

Type de virus	Fréquence	Pourcentage
VIH1	99	82,5%
VIH2	15	12,5%
VIH1+VIH2	6	5%
<b>TOTAL</b>	120	100.0%

Le serotype 1 représentait 82,5 % des cas.

**TABLEAU IX : Répartition des patients selon la dynamique du taux de CD4 avant le traitement**

Taux de CD4 en cellule par mm <sup>3</sup>	Fréquence	Pourcentage
< 200	54	45%
200 - 499	41	34,2%
> 500	25	20,8%
<b>TOTAL</b>	120	100%

Quarante cinq pourcent (45%) de nos patients avaient un taux de CD4 <200 cellule/mm<sup>3</sup> avant le traitement.

**TABLEAU X: Répartition des patients selon la charge virale avant le traitement.**

<b>Charge virale avant le traitement (en copie/ml)</b>	<b>Fréquence</b>	<b>pourcentage</b>
< 50	7	5%
51- 499	18	15%
<b>&gt; 500</b>	<b>95</b>	<b>80%</b>
<b>Total</b>	120	100%

Quatre-vingts pourcent (80%) de nos patients avaient **une charge virale >500 copie/ml**

### **3. 2. 2. TYPE DE TRAITEMENT INSTAURE :**

**TABLEAU XI : Répartition des patients selon le schéma thérapeutique instauré**

<b>Schémas thérapeutiques instaurés</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage</b>
<b>Stavudine-Lamivudine- Nevirapine</b>	<b>51</b>	<b>42,5%</b>
Combivir-Efavirenz	25	20,8%
Stavudine-Lamivudine-Efavirenz	23	19,6%
Zidovudine-Lamivudine-Indinavir	15	12,5%
Zidovudine-Lamivudine-Indinavir/Ritonavir	6	5%
<b>TOTAL</b>	120	100%

Quarante deux virgule cinq pourcent (42,5%) de nos patients étaient sous la combinaison thérapeutique Stavudine-Lamivudine-Névirapine.

**TABLEAU XII : Répartition des patients selon l'observance thérapeutique**

<b>l'observance thérapeutique</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage</b>
<b>observance</b>	<b>102</b>	<b>85%</b>
inobservance	18	15%
<b>TOTAL</b>	<b>120</b>	<b>100.0%</b>

Quatre-vingt cinq pourcent (85%) des patients étaient réguliers et corrects dans la prise des médicaments antirétroviraux.

**TABLEAU XIII : Répartition des patients selon les causes de l'inobservance thérapeutique**

<b>Causes de l'inobservance thérapeutique</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage</b>
<b>Oubli</b>	<b>7</b>	<b>38,8%</b>
Effets secondaires	5	27,7%
irrégularité	4	22,2%
Autre	2	11,1%
<b>Total</b>	<b>18</b>	<b>100%</b>

L'oubli était la plus importante cause de l'inobservance thérapeutique avec 38,8% des cas.

**TABLEAU XIV: Répartition des patients selon le taux de CD4 (3) trois mois après le traitement**

<b>Taux de CD4 en cellule par mm<sup>3</sup></b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage</b>
< 200	20	16,7%
200 - 499	41	34,1%
<b>&gt; 500</b>	<b>59</b>	<b>49,2%</b>
<b>TOTAL</b>	120	100%

Quarante neuf virgule deux pourcent (49,2%) de nos patients avaient leur taux de CD4 > 500 cellule /mm (3) trois mois après le traitement.

**TABLEAU XV: Répartition des patients selon la charge virale (3) trois mois après le traitement.**

<b>Charge virale( 3) mois après le traitement (en copie/ml)</b>	<b>Fréquence</b>	<b>pourcentage</b>
< 50	<b>88</b>	<b>73,3%</b>
51- 499	20	16 ,7%
> 500	12	10,0%
<b>Total</b>	120	100%

Soixante treize virgule trois pourcent (73,3%) des patients avaient leur charge virale indétectable trois mois après le traitement.

### 3. 2. 3. CARACTERISTIQUES CLINIQUES :

**TABLEAU XVI: Répartition des patients selon la durée de mise sous traitement**

<b>Durée de mise sous traitement</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage</b>
<b>1 à 12 mois</b>	<b>90</b>	<b>75%</b>
13 à 24 mois	15	12,5%
25 à 36 mois	10	8,3%
> 36 mois	5	4,2%
<b>TOTAL</b>	<b>120</b>	<b>100%</b>

Soixante quinze pourcent (75%) des patients avaient une durée de mise sous traitement comprise entre 1 et 12 mois.

**TABLEAU XVII: Répartition des patients selon les effets secondaires liés aux A.R.V. et leur chronologie d'apparition à type de :**

Types d'effet secondaires liés aux A.R.V.	Période d'apparition		
	<1 Mois après traitement	3 Mois après traitement	Tout le temps
<b>Effets secondaires neurosensoriels</b>	<b>40</b>	<b>3</b>	<b>2</b>
Effets secondaires cutanéomuqueux	35	15	5
Effets secondaires musculaires	35	5	5
Troubles digestifs liés au traitement	30	5	10
Effets secondaires génito-urinaires	15	10	5
Effets secondaires cardio-pulmonaires	25	5	0
Effets secondaires métaboliques	0	0	20

**Les effets secondaires neurosensoriels** de type **vertiges + cauchemars + paresthésies** étaient les plus fréquents dès le premier mois après l'instauration du traitement A.R.V. chez **40 patients**.

## **4.1. COMMENTAIRES ET DISCUSSION**

Notre étude a été réalisée au service de médecine interne (SITE A DE L'I.M.A.A.R.V.) du C.H.U du Point G qui nous semble le cadre le plus approprié pour la prise en charge jour pour jour des patients à V.I.H. positif. Une étude prospective nous a paru la mieux indiquée car permet un suivi correct et régulier de nos patients, d'avoir des informations complètes de chaque malade.

### **SUR LE PLAN EPIDEMIOLOGIQUE :**

**Sexe féminin :** Plus de la moitié de nos patients était des femmes. La grande surface de contact génital et les infections génitales récurrentes rendent les femmes vulnérables à cette infection [10-11]. La vulnérabilité de la femme à l'infection par le VIH s'explique par sa constitution biologique, l'exposition prolongée des muqueuses cervicales et vaginales au sperme infecté par Faucy A.S. et al [12]. Au Mali le niveau de connaissances liées au VIH des jeunes femmes est estimé à moins de 10%. Cette constatation peut être aussi liée à la prédominance féminine dans la population Malienne et à la polygamie. Cette prédominance féminine a été aussi retrouvée dans les études de Kengne Nembot [13], de Sylla O. et al [14] et de Idrissa B.A. [15] qui ont rapportés respectivement des sex ratio de 1,18 ; 1,20 ; 0,95 en faveur des femmes. Elle a aussi été retrouvée par Costagliola D. et al, par Seyler C. et al et Sarna A. et al [16, 17, 18].

**Age :** La tranche d'âge de 26 à 35 ans représentait 37,5 % et l'âge moyen était de 31,5 ans+ou- avec les extrêmes à 26 et 35ans.

Cette période correspond à celle d'une activité génitale maximale exposant au risque de transmission des infections sexuellement transmissibles. Cette tranche de la population correspond au groupe sexuellement actif. Ces résultats sont comparables à ceux retrouvés par Saliou M. à l'hôpital du point G [19], par Ouedrago à OUAGA [20], par Catherine et al en Côte d'Ivoire [21]. La même moyenne d'âge a été retrouvée dans une étude en Côte d'Ivoire par Diaby [22]. Sarna A et al ont trouvés 37 ans au Kenya, Saindou 41 ans au Sénégal [23].

**Statut matrimonial :** Notre étude a montré que 53,3% des patients étaient marié(e)s polygames. Ceci pose un problème majeur inquiétant à cause du risque de propagation du virus dans les familles polygames. Ce taux est comparable à ceux obtenus par Diaby et Idrissa B.A., il est proche de ceux retrouvés par Houda soit 60 % [24], 48% a été retrouvé dans l'évaluation de l'I.S.A.A.R.V. au Sénégal par Saindou.

**Profession :** Les femmes au foyer représentaient 45,8% des cas.

## **SUR LE PLAN CLINIQUE :**

**Type de virus :** le V.I.H. de type 1 était le plus fréquent au cours de cette étude.

Il est de même au Sénégal par Diouf [25].

**Combinaison thérapeutique :** Le choix de la combinaison thérapeutique a été l'association 2 INRT + 1 INNRT chez 82,5% des patients. Ce choix est conforme aux recommandations actuelles de l'OMS relative à la prise en charge thérapeutique du H.I.V. Elle est de même pour Houda M.A.L avec un taux d'utilisation de 81,1%.

**Observance Thérapeutique :** était de 85% dans notre étude. Des taux élevés d'observances thérapeutiques à 90% ont été trouvés au Sénégal [26] par Desclaux A. et al., en Espagne [27] par Knobel H. et al et par Costagliola D. et al. Par contre notre étude rapporte un taux d'inobservance thérapeutique de 15%. Ce taux est comparable à ceux de Keita [28] et de Maiga [29] qui étaient respectivement de 13,3 et 8,9 %. En Espagne ou l'observance est estimée à 90%, cet état de fait s'explique par l'accessibilité des A.R.V. dans des zones reculées, rurales et pauvres. Ces chiffres montrent clairement l'intérêt de l'observance et d'une décentralisation de la prise en charge par Moreno A. et al [30].

**Causes d'inobservances :** ces causes ont été dominées par l'oubli et constitue la principale cause soit 38,8%. Cet oubli constaté peut être expliqué par la phase d'adaptation du patient au traitement à son début. Elle est de même pour Haidara R., Houda et Boukari I.A [31].

**Le type d'effets secondaires et leur chronologie d'apparition :** Au cours de cette étude un nombre considérable de patients ont présentés des effets secondaires durant les quatre premières semaines de traitement à type d'effets secondaires neurosensoriels, cutanéo muqueux, musculaires, digestifs, génito urinaires, cardio pulmonaires et métaboliques.

Les effets secondaires neurosensoriels ont été remarqués chez 40 patients et dominés par des vertiges, des cauchemars, et des paresthésies dus à la stavudine et/ou l'efavirenz. Les effets secondaires cutaneo-muqueux les plus remarquables ont été l'urticaire associée à la sécheresse des muqueuses chez 35 patients dus soit à la nevirapine et/ou soit à l'efavirenz. Des cas de myalgie et de faiblesse musculaire ont été rapportés par 35 patients comme effets secondaires musculaires dus à la zidovudine.

Les troubles digestifs, de nausées et de ballonnements ont été présents chez 30 patients dus à l'indinavir et/ou à la zidovudine. Les effets secondaires génito-urinaires, de polyurie dus à l'indinavir ont été rapportés par 15 patients; les effets secondaires cardio-pulmonaires, de palpitation dus à la zidovudine ont été rapportés par 25 patients, les effets secondaires métaboliques ont été rapportés par 20 patients avec une accumulation de graisses sur le tronc et l'abdomen, et à une fonte des graisses du visage et des membres. Il peut apparaître une « bosse de bison », au sommet du dos. Ces modifications engendrent à terme des difficultés sociales qui peuvent compromettre l'adhésion du patient à son traitement. Selon les patients traités par trithérapie au long court seraient concernés par ce syndrome métabolique dus à l'indinavir. Ce chiffre est comparable à celui de Piscitelli SC et al chez 30 patients [32]. Sur le plan biologique, il ressort que 83,3 % des patients avaient un gain de CD4 trois mois après l'instauration du traitement. Le nombre de lymphocytes CD4 reflète l'importance de la destruction du système immunitaire par le VIH.

## **5. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS**

### **5.1. CONCLUSION**

Cette étude sur l'observance et les effets secondaires des A.R.V. a été particulièrement intéressante par :

- L'estimation de la fréquence de cette affection dans la population féminine. Cette vulnérabilité féminine à l'infection par le VIH s'explique par sa constitution biologique, l'exposition prolongée des muqueuses cervicales et vaginales au sperme infecté, leur faible niveau socio économique.
- La tranche d'âge de 26 à 35 ans représentait 37,5 % et l'âge moyen était de 31,5 ans+ou - avec les extrêmes à 26 et 35 ans.

Cette tranche de la population correspond au groupe sexuellement actif.

Notre étude a montré que 53,3% des patients étaient marié(e)s polygames.

L'infection par le virus de type I était la plus fréquente au cours de cette étude.

- La combinaison thérapeutique largement utilisée a été l'association 2 INRT + 1 INNRT soit 82,5 % d'utilisation, selon les recommandations dans la prise en charge des infections à V.I.H. positif.

Cette combinaison thérapeutique a entraîné une adhérence (observance) chez 85% des patients au cours notre étude.

- Cette étude a démontré qu'un nombre considérable de patients ont présentés des effets secondaires tant cliniques que biologiques durant les quatre premières semaines de traitement à type d'effets secondaires neurosensoriels, cutaneo muqueux, musculaires, digestifs, génito-urinaires et cardio-pulmonaires d'une part et 83,3 % des patients avaient un gain du taux de CD4 trois mois après l'instauration du traitement d'autre part.

Cette étude montre que le traitement antirétroviral est rentable dans l'amélioration de la qualité de la vie et surtout le but d'espace voir éviter l'hospitalisation pour une décompensation évolutive surtout par la gratuité des A.R.V. Malgré cette stratégie de prise en charge de nos patients est émaillée de problématiques d'effets secondaires liées aux A.R.V. dont leur résolution doit faire partie intégrante du programme de prise en charge globale des patients à H.I.V. positif.

## **5.2. RECOMMANDATIONS :**

Au terme de cette étude les recommandations suivantes sont proposées. Elles s'adressent respectivement :

### **AU MINISTERE DE LA SANTE :**

- Développer des stratégies de prise en charge globale en tenant compte des effets secondaires des A.R.V. rendant accessible sur le plan financier les moyens de lutte contre ces effets secondaires.

### **AUX PERSONNELS DE SANTE :**

- Réduire les doses de médicaments à une semaine d'intervalle pendant la phase d'inclusion permettant une bonne observance thérapeutique.

- Donner des fiches de pointages à chaque malade où ils peuvent cocher le nombre de prise dans la journée qu'ils présentent à chaque consultation.

- Donner des gadgets muni d'alarme, qui l'indiquera l'horaire de la prise des ARV.

### **AUX PATIENTS :**

- Signaler au cours des consultations, les moindres anomalies observées durant le traitement par les A.R.V., car la meilleure combinaison thérapeutique est celle tolérée par le patient tant sur le plan biologique, que clinique.

## 6. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

### 1. Guyader M., Emerman M., Sonigo P., Clavel F., Montagnier L. et Alizon M.

Historique sur le VIH ,1983.

Document électronique : [www.pasteur.fr/actu./presse/com./dossiers/Sida/découverte.htm](http://www.pasteur.fr/actu./presse/com./dossiers/Sida/découverte.htm)

Consulté en. Novembre 2006

### 2. ONUSIDA/L.Rahn.

Estimations et données VIH et sida, 2007 et 2001

[http://whqlibdoc.who.int/unaid/2008/9789291737123\\_fre\\_chap7-end.pdf](http://whqlibdoc.who.int/unaid/2008/9789291737123_fre_chap7-end.pdf)

Consulté le 8 mai 2008.

### 3. Slama L., C Camus Le., Amiel C., Pialoux G. et Gharakhanian S.

L'observance thérapeutique au cours de l'infection VIH, une approche multidisciplinaire

*Médecine et Maladies Infectieuses, Volume 36, Issue 1, January 2006, Pages 16-26.*

Document électrique : <http://www.sciencedirect.com/science/journal/0399077X>

Consulté en mars 2010.

### 4. Translated by Raul654

*Structure du VIH.*

Document électronique : [http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Hiv\\_gross.png](http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Hiv_gross.png)

Consulté le 21.12.2009.

### 5. Joseph M. Watts, Kristen K. Dang, Robert J. Gorelick, Christopher W. Leonard, Julian W. Bess Jr, Ronald Swanstrom, Christina L. Burch, Kevin M.

**Structure du génome viral** (schéma: stratégie de détournement de la machinerie cellulaire)

Document électronique : <http://www.sidablog.fr/articles/21/structure-genome-VIH.ph>

Consulté le .16-31.Aout.2009.

### 6. Furelaud G. et Benjamin Pavie

Schéma: Cycle du VIH.

Vie \_la biologie au lycée .Avril 2002.

Document électronique : [www.snv.jussieu.fr/vie/dossier](http://www.snv.jussieu.fr/vie/dossier)

Consulté le 06.03.2010.

## **7. Luc Montagnier, colloque à Bruxelles**

### **Forum de la santé en Afrique**

Décembre 2003.

Document électronique : <http://www.santétropicale.com/forum/forumsanté>.

Consulté le 17 septembre 2008.

## **8. Germanaud D. Mise en ligne et figures : Furelaud G.**

Dossiers les trithérapies ARV.

[www.snv.jussieu.fr/vie/dossiers/trithérapie](http://www.snv.jussieu.fr/vie/dossiers/trithérapie)

Consulté le 06.03.2010.

## **9. Sylla A.**

**Politique et protocoles thérapeutiques de prise en charge antirétrovirale au Mali.** 15 avril 2008.

Consulté le 25.07.2009.

[www.remed.org/Politique\\_et\\_protocoles\\_therapeutiques\\_de\\_prise\\_en\\_charge\\_final\\_avril\\_2008.doc](http://www.remed.org/Politique_et_protocoles_therapeutiques_de_prise_en_charge_final_avril_2008.doc)

## **10. Siby M.**

Suivi de l'observance des patients sous traitements antirétroviraux au service de médecine de l'hôpital Gabriel Touré

Thèse pharmacie, Bamako, 2006

## **11. Haidara R.**

Étude de l'observance aux antirétroviraux dans le service des maladies infectieuses à l'hôpital du Point G.

A propos de 270 cas. Thèse de médecine, Bamako, 2006 : 115p.

## **12. Faucy A.S. et Clifford lane H.**

Infection par le virus de l'immunodéficience humaine .VIH/SIDA et maladies associées.

Flammarion, 2002 : Paris.

[www.lasalud.com](http://www.lasalud.com) > [Pacientes](#) -

## **13. Kengne Membot G.G.**

Évaluation de la trithérapie au cours de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de l'adulte

Thèse Médecine, Bamako, 2004: 28.

## **14. Sylla O., Laniece I., Sow N.K., Bald N. et Diagne M.**

Antiretroviral treatment initiative in Senegal: financial accessibility of the national program and patients contribution levels

XIII international AIDS conférence

Durban 2000 :9-14 juillet ;[ABSTRACT4585].

**15. Idrissa B.A.**

La trithérapie antirétrovirale au cours de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de l'adulte.

Thèse médecine, Bamako, 2004 : p31-32.

**16. Costagliola D. et Barberousse G.**

*De la recherche à l'intervention sur l'observance thérapeutique: contributions*

*et perspectives des sciences sociales. In: l'observance aux traitements contre*

*Le VIH/sida. Mesure, déterminants, évolution. Collection Sciences Sociales et Sida.*

Paris: ANRS, 2001.

[paca.lecrips.net/IMG/pdf/observance\\_avril\\_2003.pdf](http://paca.lecrips.net/IMG/pdf/observance_avril_2003.pdf) –

Consulté le 06.03.2010.

**17. Seyler C., Angarett X., Dakoury-Dogbo N., Daniel C. et al.**

Medium-term survival, morbidity and immunovirological evolution in HIV-infected adults receiving antiretroviral therapy, Abidjan, Côte d'Ivoire.

International Medical Press 2003: 02:1359-6535.

**18. Sarna A., Luchters S., Kaai S. et al.**

Does being treated with HAART affect the sexual behaviour of people with HIV/AIDS Insights Mombasa, Kenya?

Horizons Research Update from population council September 2005.

[www.popcouncil.org/pdfs/horizons](http://www.popcouncil.org/pdfs/horizons).

Consulté le 06.03.2010.

**19. Saliou M.**

Suivi clinique et biologique des patients sous traitements antirétroviraux à l'hôpital du Point G. Thèse médecine, Bamako, 2004 :41.

**20. Ouedraogo M., Bambara M., Zougba A.Z., Ouedraogo S. Birbae M.**

Intérêts et contraintes des traitements antirétroviraux dans un pays en développement

Médecine tropicale 2001: 48; 321-324.

**21. Catherine S., Anglarex. Dakoury. Dogbo N., Slomon R., et al.**

Étude de la mortalité des adultes infectés par le VIH recevant les traitements ARV dans la cohorte 1203 ANRS Abidjan, RCI in CISMA Burkina

Décembre 10-13<sup>th</sup>, 2001:[ABSTRACT WDT3-1].

**22. Diaby D.**

Évaluation de l'efficacité immunovirologique des traitements ARV en usage dans trois centres de soins accrédités en Côte d'Ivoire : CHU D' ADJAME – PEDIATRIE du CHU de YOPOUGON.

Thèse pharmacie, Bamako, 2003 : 26.

**23. Saindou Nouradine Saïd Ali.**

Traitement antirétroviral de l'infection à vih, evolution de l'efficacité de la tolérance et de l'observance.

Thèse de médecine ; Dakar ; 2004 :123p.

**24. Latif H.M.A.**

Étude comportementale face à la sexualité et à l'observance aux antirétroviraux au chu du Point G.

Thèse médecine, Bamako, 2007 : p 49-51.

**25. Diouf L.M.**

Effets secondaires et complications lies aux traitements ARV in Access to care 13<sup>th</sup>

ICASA-NAIROBI Septembre 24th-26<sup>th</sup>2003 : [A54220];p 132.

**26.Desclaux A., Laniece I., NDoye I.et Taverne B.**

L'initiative Sénégalaise d'accès aux médicaments antirétroviraux, analyses économiques, sociales, comportementales et médicales.Paris, ANRS.2003.

Consulté le 06.09.2009.

**27. Knobel H., Guelar A., Vallecillo G., Carmona A., Gonzalez A., Saballs P .et al.**

Simplified antiretroviral therapy with Zidovudine –Lamivudine and Abacavir as salvage therapy for heavily non-adherence patients in XIV international AIDS conference

Barcelona, Spain, JULY 7-2, 2002:[ Abstract We Pe B 5838].

**28. Keita.**

Le circuit d'approvisionnement des antirétroviraux et les problèmes liés à leur utilisation à l'hôpital Gabriel Touré au Mali

Thèse pharmacie, Bamako, 2004:p53-61.

**29. Maiga Z.H.**

Suivi à court terme des patients sous traitements antirétroviraux durant 6 mois

Thèse pharmacie, Bamako, 2003 : p56.

**30. Moreno A., Perez –Elias M.J., Cusado J.L.**

Toxicity, profile of antiretroviral in first line HAART in routine clinical, practice Ramon y cajal hospital earl hospital  
MADRID SPAIN, 14<sup>th</sup> international AIDS conference, Barcelona,  
December 2001:[ATUB4529]; p 398.9

**31. Boukari I. A.**

La trithérapie antirétrovirale au cours de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de l'adulte  
Thèse médecine, Bamako, FMPOS, 2005.

**32. Piscitelli SC, Flexner C, Minor JR, Polis MA, Masur H.**

**Drugs interaction in HIV-infected patients.**

*Clin Infect Dis* 1996; 23: 685-93.

Document électronique : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8909827>

Consulté en 2007.



## TRAITEMENTS PRESCRITS

**Q6 .Quelle est la combinaison thérapeutique ?** IN ,IN,INN/\_\_\_/

IN, IN ,IP/\_\_\_/

IN, IN, IN/\_\_\_/

Autres/\_\_\_/

**Q7. Quelle est la date du début des traitements ?** \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  
jour mois année

Q8.Est ce que les médicaments sont pris correctement et régulièrement ?

Oui/\_\_\_/ Non/\_\_\_/

**Q9.Pourquoi les médicaments ne sont pas pris régulièrement et correctement ?**

Oubli/\_\_\_/ Effets secondaires/\_\_\_/

Irrégularité/\_\_\_/ autres/\_\_\_/

## EFFETS SECONDAIRES :

**Q10. Quelle est la durée de mise sous traitement ?**

1mois/\_\_\_/ 12mois/\_\_\_/ 36 mois de plus/\_\_\_/

**Q11.Quelle est la période d'apparition des effets secondaires ?**

moins d'un mois/\_\_\_/ 3-6 mois/\_\_\_/ plus d'un an/\_\_\_/

## **SUR LE PLAN CLINIQUE :**

### **Q12. Quels sont les effets secondaires neurosensoriels ?**

Céphalée/\_\_\_/vertige/\_\_\_/anorexie/\_\_\_/cauchemar/\_\_\_/vision brouillée/\_\_\_/bourdonnement d'oreille/\_\_\_/insomnie/\_\_\_/paresthésie/\_\_\_/

**Q13. Quels sont les effets secondaires cutaneo-muqueux ?** Prurit/\_\_\_/coloration des ongles/\_\_\_/ dépigmentation/\_\_\_/ sécheresse des muqueuses/\_\_\_/sécheresse de la peau/\_\_\_/ urticaire/\_\_\_/ démangeaisons/\_\_\_/aucun/\_\_\_/

**Q14. Quels sont les effets secondaires musculaires ?** Myalgie/\_\_\_/ faiblesse musculaire /\_\_\_/aucun/\_\_\_/

### **Q15. Quels sont les effets secondaires digestifs ?**

Nausées/\_\_\_/vomissements/\_\_\_/constipations/\_\_\_/ diarrhées/\_\_\_/ Ballonnements/\_\_\_/

**Q16. Quels sont les effets secondaires génito-urinaires ?** polyurie/\_\_\_/ baisse de la libido/\_\_\_/stimulation sexuelle/\_\_\_/dysurie/\_\_\_/ hématurie/\_\_\_/perturbation du cycle menstruel/\_\_\_/

**Q17. Quels sont les effets secondaires cardio-pulmonaires ?** palpitation /\_\_\_/ polypnée/\_\_\_/ toux/\_\_\_/ aucun/\_\_\_/

### **Q18. Quels sont les effets secondaires métaboliques ?**

Lipodystrophie /\_\_\_/ amaigrissement/\_\_\_/ aucun/\_\_\_/

### **Q19. Quel est le taux de CD4 avant le traitement en cellule /mm<sup>3</sup> ?**

< 200 /\_\_\_/ 200-499 /\_\_\_/ > 500/\_\_\_/

### **Q20. Quel le taux CD4 trois mois après de traitement en cellule /mm<sup>3</sup>?**

< 200/\_\_\_\_/ 200-499 /\_\_\_\_/ > 500 /\_\_\_\_/

**Q21. Quelle est la charge virale en copie / ml avant le traitement?**

< 50 /\_\_\_\_/ 51 -499 /\_\_\_\_/ > 500/\_\_\_\_/

**Q22. Quelle est la charge virale en copie / ml après le traitement?**

< 50 /\_\_\_\_/ 51 -499 /\_\_\_\_/ > 500/\_\_\_\_/

## FICHE SIGNALITIQUE :

**Nom :** Simaga

**Prénom :** Mana

**Année :** 2009-2010

**Ville de soutenance :** Bamako

**Pays d'origine :** Mali

**Titre de thèse :** Bibliothèque de la FMPOS de Bamako.

**Secteur d'intérêt :** Médecine interne.

**ADRESSE E-MAIL :** manasimaga@yahoo.fr

### RESUME :

L'unité de Médecine Interne du C.H.U du Point G de Bamako (Site A l'I.M.A.A.R.V) reçoit depuis 2001 de plus en plus de PVVIH avec parfois de complications imposant une hospitalisation et dont les impacts socioéconomiques et les effets secondaires ne sont pas négligeables. Ceux ci sont les raisons de notre étude qui s'est déroulée sur une période de 12 mois (janvier 2007 à décembre 2008). Il s'agit d'une étude prospective concernant 120 patients qui ont été retenus selon les critères de l'étude.

Le but de notre étude était l'évaluation de l'observance et les effets secondaires des antirétroviraux chez les patients sous trithérapie antirétrovirale de janvier 2007-Décembre 2008. Les informations issues des entretiens des 120 patients ont été colligées dans le service de médecine interne. Ces patients étaient en cours de traitement depuis au moins 6 mois et tous consentant. Le moyen âge était 31,5 ans ; le sex-ratio était 1,4 en faveur des femmes et pour la plupart des femmes au foyer. Le VIH 1 était le serotype prédominant ; l'association 2 INRT+1INNRT était la plus prescrite.

Sur le plan clinique, les troubles neurosensoriels les plus fréquents avaient été les vertiges + cauchemars+paresthésies, les troubles cutaneo-muqueux étaient urticaire associé à la sécheresse des muqueuses, les troubles digestifs étaient nausées associés ballonnements. Les troubles cardio-pulmonaires étaient la palpitation et les troubles musculaires étaient myalgie+faiblesse musculaire ont été les rapportés.

L'observance a été rapportée dans 85% des cas. Les causes d'inobservance l'oubli était le plus fréquent.

**Mots clés : VIH, A.R.V.observance, effets secondaires.**

## SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

***Je le jure !***

