

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT  
SUPERIEUR ET DE LA  
RECHERCHE SCIENTIFIQUE  
UNIVERSITÉ DES SCIENCES TECHNIQUES ET  
BAMAKO

RÉPUBLIQUE DU MALI

**Un Peuple – Un But – Une Foi**

TECHNOLOGIQUES DE



## *Faculté de Pharmacie*

Année Universitaire 2011/2012

Thèse N°...../2012

# LES MOTIFS DES CHANGEMENTS DE TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL CHEZ LES ADULTES VIVANT AVEC LE VIH ET LE SIDA

## THÈSE DE PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement devant  
la Faculté de Pharmacie, le 30 / 07 / 2012

Par :

***M. Amadou KEÏTA***

Pour obtenir le grade de Docteur en Pharmacie  
(DIPLÔME D'ÉTAT)

**JURY :**

PRESIDENT : Pr ELIMANE MARIKO  
MEMBRE : Dr ABDOULAYE KALLÉ  
CO-DIRECTEUR : Dr DRAMANE KONÉ  
DIRECTEUR : Pr MOUSSA Y MAÏGA

## DEDICACES

- Au nom d'Allah le Tout Miséricordieux, le Très Miséricordieux
  - Seul Allah est le Tout-Puissant, le Créateur, le Souverain, et le Seigneur de tout ce que contient l'univers entier. Il dirige toutes les affaires. Il est Celui qui entend tout, qui voit tout, et qui sait tout. Rien n'arrive en ce monde si ce n'est par Sa volonté.
  - le Très Miséricordieux, le Très Clément, et le Très Bienfaisant.
  - Maître du jour de la rétribution.
  - C'est Toi Seul que nous adorons et C'est Toi Seul dont nous implorons secours.
  - Nous Te prions de nous guider sur le chemin de ceux que Tu as comblés de Ta grâce et non des égarés, et de nous gratifier de Ton paradis.
  - Seigneur toi seul me suffit je me confie à toi et je me remets entre tes mains.
- Au Prophète Mohammed messager de Dieu :** Que la grâce et la bénédiction d'Allah soient sur toi, sur ta famille, sur tes compagnons fidèles et tous ceux qui suivront la voie de la vérité jusqu'au jugement dernier.
- Nous demandons à Dieu de faire de nous les élus de ta communauté le jour du jugement dernier. Amen!

## *Cette thèse est dédiée...*

**À mon père Souleymane Keita** : Aucun mot ne saurait traduire toute ma gratitude. J'ai été toujours attentif à ta volonté de nous voir réussir. Voici le résultat de tes efforts consentis. Qu'Allah, le Tout Puissant t'accorde longévité et santé ! Amen.

**À ma mère** : Toi qui as suivi mes premiers pas dans la vie, tu m'as toujours aidé à surmonter les difficultés par tes grandes bénédictions, ton courage et surtout ton amour pour moi, m'ont donné la force de terminer ce travail. Que Dieu nous donne une longue vie couronnée de santé, de paix, de succès et d'amour ! À travers ce travail, je te remercie infiniment et saches que ce travail est le tien.

**À mon adorable tonton, Sinaly Keita** : tu es pour moi un père, tu as su m'entourer de ton amour tout au long de ces années.

La rigueur, la ténacité et le goût du travail que tu m'as enseigné au cours de ma vie m'ont donné le courage de réaliser cette thèse. Puisse ce travail être le témoignage de la reconnaissance et de l'amour que je te porte.

Qu'Allah, le Tout Puissant t'accorde longévité et santé ! Amen.

**À ma tante Djénèbou Coulibaly** : ta gentillesse et ta bonté n'ont pas d'égal, merci pour tes efforts consentis en faveur de notre réussite.

Qu'Allah, le tout puissant t'accorde longévité et santé ! Amen.

**À ma grand-mère Sanado Baro** : Tu dois être si fière de me voir enfin réaliser ce travail. Merci pour tes bénédictions et ton amour qui m'a bercé pendant toutes ces années.

## *Mes remerciements...*

**À mes Grand parents : Mandy, Sanadobaro, Coumba koroba, Bân, Alou (in memoriam), mon homonyme Amadou Coulibaly (in memoriam) ...** vos bénédictions et vos encouragements m'ont toujours « boosté », que Dieu vous accorde son paradis !

**À mes frères, soeurs** : Zakaria, Bintou, Boubacar, Sydou, Djengba, Coumba, Fily, Modibo, Mah, Baro, Amédou, Yaga, Satou, Hinda, Chaka, Tatou, Mamou...

L'unité familiale n'a pas de prix ; qu'elle demeure pour nous l'objectif premier.

Ce travail est le vôtre, qu'il puisse vous servir d'exemple (ceux qui sont encore sur le banc) et vous inciter à faire mieux. Merci pour vos conseils et vos multiples soutiens.

¶ **toute la grande famille Keita** depuis «**Bamou**» : Votre bonne foi pour notre réussite, vos bénédictions et soutiens n'ont jamais manqué et vous avez su me mettre en confiance pour qu'aujourd'hui, enfin, je puisse voler de mes propres ailes.

Un «**Merci**» ne serait pas suffisant car aujourd'hui, plus que jamais, je suis riche de ma «**dette**» !

¶ **tout le personnel du service de la pharmacie hospitalière du CHU Gabriel Touré :**

- **Dr Souaré** : Vous m'avez accueilli très chaleureusement dans votre service, et je vous en serai toujours reconnaissant. Votre dévouement, votre rigueur et votre franchise sont des qualités que nous apprécions hautement. Merci pour tous vos enseignements.

- **Dr Koné** : Cher maître, nous nous inclinons devant votre immense savoir. Vous représentez pour nous un véritable génie et ce fut un honneur de travailler à vos côtés. Merci d'avoir daigné partager avec nous vos connaissances. Soyez remercié.

- **Dr Bah** : Ton aide et tes conseils m'ont été précieux dans la réalisation de ce travail. Puisses-tu voir ici ma profonde gratitude.

- **Tonton Bah, Maïga, Keita, Camara, tonton Moussa, tonton Saloum, Sidibé, Mme Koné, tanti Mariam, tanti Mme Keita, Angéline, Wara et Doumbia**. Merci pour vos conseils, votre bonne humeur et votre convivialité.

- **Internes et étudiants : Ballou, Yara, Maï, Larabou, Watt, Kanté, Diawara, Sidibé**. Pour tous les bons moments passés ensemble, ça va me manquer !

¶ **tout le personnel de l'officine « Kati Place » :**

- **Dr Diallo Sagnabou** : Titulaire de la pharmacie «**Kati place**» je n'ai jamais douté de votre bonne foi, du début de mes stages d'officine à aujourd'hui, vous m'avez épaulé et encouragé, vos bénédictions n'ont jamais fait défaut. Je vous suis infiniment reconnaissant pour tout ce que j'ai pu apprendre avec vous.

- **Tu personnels de la pharmacie «Kati place» : N'fa** (ton humanisme n'a pas d'égalé), **Boura** (ta gentillesse est exceptionnelle), **Sadio, Issa**. Merci à tous!

¶ **tous mes collègues de travail, passés et présents** : Vous m'avez tous apporté, chacun à votre manière, un peu de votre savoir et je vous en remercie sincèrement.

¶ **mon meilleur ami Dr Diall** : tu as partagé mes doutes et mes angoisses, mes joies et mes bonheurs... Presque dix ans que nous suivons le même parcours, on est devenu plus que des amis. Tu es et resteras un pharmacien d'exception mais avant tout mon ami pour la vie!

¶ **mes amis de la faculté :**

- **Salif (Yara)**. Tu es et tu resteras mon binôme. Merci pour ce beau cadeau qui est ton amitié. Que le tout puissant raffermisse nos liens.

- **Tous étudiants de la promotion Pr. Moussa Harama (3ème promotion du numerus clausus)** : Bonne continuation !

- **Au groupe expérience syndicale :** Dr Fadialan, Dr François, Dr Moussa Diarra, Dr Daouda Sanogo, Rougnot, Boura, Aly, Sidi, Ousmane Sidibé, Papin, Mirabel, Didja, Momo et tant d'autres. J'ai passé en votre compagnie des moments inoubliables!

- **A la joyeuse bande de vatican:** Que de chemin parcouru, que de temps exceptionnels passés ensemble ! Si chacun d'entre nous a pris des directions diverses, j'espère que le temps saura préserver notre belle amitié et réserver le meilleur à nous tous!

- **A mes anciens camarades :** de l'association « santé plus » de Kati, du collectif des étudiants ressortissants de Kati et mes anciens camarades de l'AFEM de la faculté. Merci pour votre confiance et bonne collaboration, ça m'a beaucoup plu de lutter avec vous!

**A mes amis et camarades :** Fatoumata Boré, Baglyze, Bamoubaba, Souleymane Coulibaly, Oumar Fomba, Aminata Diarra (Amy), Chéik, Amidou, Ibrahim (Iboura), Binta Souaré, Mariam Souaré, Pedro, Lèh... les souvenirs des moments passés avec vous resteront à jamais gravés dans ma mémoire. Que le tout puissant raffermisse nos liens.

**A tous ceux qui m'ont aidé à mener à bien ce travail :**

- **Aux patients :** Vous qui avez accepté de répondre aux différentes questions nécessaires à notre étude, un grand merci ! Je souhaite de tout cœur que les recherches avancent et viennent enfin à bout de ce fléau.

- **A l'équipe de consultation des PV-VIH du service Hépatogastroentérologie du CHU Gabriel Touré :** Merci pour votre aide et votre bonne collaboration. Recevez toute ma sympathie.

- **A toute l'équipe de saisie du logiciel Esopé :** Merci pour votre accueil.

- **Aux Dr Mansour et Coulibaly :** grâce à vous j'ai eu une certaine maîtrise des logiciels SPSS et EPI info.

**A tous ceux que j'ai oublié de citer ici :** Qu'ils puissent me le pardonner.

À notre Maître et Président du Jury ;

Professeur Elimané MARIKO ;

*Professeur de pharmacologie à la Pharmacie,*

*Colonel-major de l'Armée Malienne,*

*Chargé de mission au Ministère de la défense et des anciens Combattants,*

*Coordinateur de la cellule sectorielle de lutte contre VIH/SIDA au Ministère de la défense et des Anciens combattants.*

*Chef de DER des sciences du médicament à la Faculté de pharmacie.*

Honorable Maître, vous nous faites un grand honneur en acceptant de présider ce jury malgré vos multiples occupations. Votre présence est une consécration en soi pour nous qui avons toujours rêvé de devenir des sommités de la science à l'instar d'autres grands comme vous. Votre manière très professionnelle de dispenser vos cours de pharmacologie nous a permis d'acquérir la solide vocation de ce domaine passionnant.

Recevez cher Maître, l'expression de notre admiration et de notre profonde gratitude.

À notre Maître et Juge ;

Docteur Abdoulaye KALÉ ;

*Praticien au CHU Gabriel Touré,*

*Spécialiste en Hépatogastro-Entérologie au CHU Gabriel Touré.*

Cher Maître, Nous sommes très touchés que vous ayez accepté de juger ce travail. Votre exigence pour le travail bien fait, vos qualités scientifiques et humaines et votre disponibilité ont contribué à la réalisation de cette thèse. Au terme de ce travail, nous gardons le souvenir d'un homme de science assidu.

Trouver ici cher Maître, l'expression de notre profonde gratitude.

À notre Maître et Co-Directeur de Thèse

Docteur Dramane KONÉ,

***Pharmacien hospitalier,***

***Praticien au CHU Gabriel Touré,***

***Spécialiste en dispensation des antirétroviraux.***

Cher Maître, nous avons été séduits par vos éminentes qualités professionnelles, humaines et sociales.

Votre détermination à nous voir réaliser un travail bien fait et votre disponibilité à la tâche font de vous un homme de science avisé. Vous avez su concilier jeunesse et sagesse pour nous permettre d'acquérir le maximum d'expériences à vos côtés.

Trouvez ici l'expression de notre respect et de toute notre reconnaissance.



À notre Maître et Directeur de Thèse ;

Professeur Moussa Youssoufa MAÏGA ;

**Professeur Titulaire en Hépto-Gastro-Entérologie,**

**Spécialiste en endoscopie,**

**Président de la Société Malienne des maladies Digestives,**

**Chef de Service de Médecine du CHU Gabriel Touré.**

Cher Maître, l'accueil que vous nous avez réservé dès le premier jour restera ancré dans notre mémoire. Votre générosité et votre humanisme qui ne s'opposent en rien à votre rigueur pour le travail bien fait nous ont fasciné tout au long de la réalisation de ce travail. Nous saluons en vous le sens élevé de l'organisation dans le travail qui nous a permis de réaliser cette thèse en un temps record.

Nous prions le Tout Puissant pour qu'il vous donne une santé de fer et vous garde aussi longtemps que possible à nos côtés afin que les hommes et les femmes de santé de notre pays bénéficient de vos qualités exceptionnelles.

Trouvez ici, cher Maître, l'expression de notre admiration, de notre reconnaissance et de notre profond respect.

## Liste des abréviations

**3TC:** Lamivudine

**ABC :** Abacavir

**ADN :** Acide Désoxyribonucléique

**AES :** Accident d'exposition au sang

**AMM :** Autorisation de Mise sur le Marché

**ARV:** Antirétroviraux

**ARN :** Acide Ribonucléique

**AZT :** Zidovudine

**BAAR :** Bacille Alcoolo-Acido Résistant

**CCR5 :** Récepteurs de  $\beta$  Chemokines

**CD4:** Cluster of differentiation

**CDC:** Center for Disease Control

**CMV:** Cytomégalovirus

**CPK:** Créatine Phosphokynase

**CV:** Charge Viral

**CXCR4:** Récepteurs de  $\alpha$  Chemokines

**DDI:** Didanosine

**D4T:** Stavudine

**DPM:** Direction de la Pharmacie et du Médicament

**DRV :** Darunavir

**EFV:** Efavirenz

**ELISA:** Enzyme-linked immunosorbent assay

**ETR :** Etravirine

**FTC :** Emtricitabine

**GP:** Glycoprotéine

**HDL:** High density lipoprotein

**HTLV:** *Human T- Cell Leukemia Virus*

**IDV:** Indinavir

**IF :** inhibiteurs de fusion

**II :** inhibiteurs d'intégrase

**IMC :** Indice de Masse Corporelle

**INNTI :** Inhibiteur non nucleosidique de la transcriptase inverse

**INTI :** Inhibiteur nucleosidique de la transcriptase inverse

**IP :** Inhibiteur de Protéase

**IVD :** Intraveineuse Directe

**LCR:** Liquide Céphalo Rachidien

**LDL:** Low density lipoprotein

**LPV:** Lopinavir

**MDR :** Multidrug résistance

**NCI:** National Cancer institute

**Nef:** negative factor

**NFS:** Numération Formule Sanguine

**NVP :** Névirapine

**OH :** Hydroxyde

**OMS:** Organisation mondiale de la sante

**ONU/SIDA :** Organisation des Nations Unies pour la lutte contre le Sida

**PH :** Potentiel d'Hydrogène

**PPM :** Pharmacie Populaire du Mali

**PTME :** Prévention de la Transmission Mère Enfant

**RAL:** Raltegravir

**Rev:** Regulator Virus

**RTV:** Ritonavir

**SNC:** Système Nerveux Central

**Tat:** Transactivator

**TB:** Tuberculose

**TDF:** Tenofovir

**TNC:** troubles neuro-cognitifs

**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'Immunodeficiency Humaine

**VLDL:** Very low density lipoprotein

## Table des matières

. INTRODUCTION .....	1
. OBJECTIFS .....	3
- Objectif général .....	3
- Objectifs spécifiques.....	3
I. GENERALITES .....	4
A- .....	<b>R</b>
<b>APPELS</b> .....	4
1. Historique et définition du VIH .....	4
2. Epidémiologie .....	5
3. Structure du VIH .....	8
4. Structure du génome.....	9
5. Variabilité génétique.....	10
6. Stabilité physico-chimique.....	11
7. Physiopathologie de l'infection à VIH.....	11
7.1. Les cellules cibles du VIH.....	11
7.2. Évolution naturelle de l'infection à VIH.....	12
7.3. Cycle de réplication du VIH.....	13
B- .....	<b>L</b>
<b>es antirétroviraux (ARV)</b> .....	15
1.....	<b>D</b>
définition des ARV .....	15
2. Historique.....	15
3. Présentation des différentes classes d'antirétroviraux.....	16
3.1. Inhibiteurs de la transcriptase inverse du VIH.....	16
3.1.1. Inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI).....	16
3.1.2. Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI).....	18
3.2. Inhibiteurs de la protéase(IP) du VIH.....	19
3.3. Inhibiteurs d'entrée.....	20

3.4. Inhibiteurs de l'intégrase.....	21
<b>C-.....</b>	<b>T</b>
<b>raiment antirétroviral .....</b>	<b>22</b>
1. Principes du traitement antirétroviral.....	22
1.1. Objectif.....	22
1.2. Principes.....	22
2. Stratégies d'utilisation des ARV.....	22
2.1. Suivi des patients adultes et adolescents.....	22
2.1.1. Information et préparation du patient.....	22
2.1.2. Bilan initial et de suivi du patient.....	22
2.2. Différents schémas thérapeutiques.....	24
2.2.1. Associations recommandées.....	24
2.2.2. Associations non recommandées.....	34
3. Résistance du VIH aux ARV.....	35
4. Principaux effets indésirables des antirétroviraux.....	35
4.1. Toxicité mitochondriale .....	35
4.2. Hypersensibilité.....	37
4.3. Anomalies de la répartition des graisses ou lipodystrophie .....	39
4.4. Anomalies métaboliques .....	41
4.5. Risque cardiovasculaire .....	44
4.6. Complications osseuses.....	45
<b>II. METHODOLOGIE.....</b>	<b>47</b>
<b>III. RESULTATS.....</b>	<b>49</b>
<b>IV. COMMENTAIRES ET DISCUSSION.....</b>	<b>62</b>
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>65</b>
<b>RECOMMANDATIONS.....</b>	<b>66</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>67</b>
<b>ANNEXE .....</b>	<b>72</b>

## Liste des figures

Figure 1 : Adultes et enfants avec le VIH, estimations 2008.....	7
Figure 2 : VIH en microscopie électronique.....	8
Figure 3 : Schéma organisationnel du VIH.....	9
Figure 4 : Marqueurs viraux au cours de l'infection par le VIH.....	13
Figure 5 : Schéma cycle du VIH.....	14
Figure 6 : quelques lieux d'actions de traitements contre le VIH .....	16
Figure 7 : La stratégie de mesure systématique de la charge virale pour identifier l'échec thérapeutique et changer de traitement selon l'OMS.....	31
Figure 8 : Lipoatrophie dans la zone faciale se traduisant par des joues creuses et une fonte de la graisse dans la région temporale, ce qui confère au front un aspect proéminent.....	39
Figure 9 : Lipoatrophie au niveau des jambes et des fesses qui peut rendre les fesses plates et causer l'amaigrissement des jambes et des cuisses.....	40
Figure 10 : Lipohypertrophie au niveau cervical qui engendre un excès de graisse dans la région des épaules et à l'arrière du cou.....	40
Figure 11 : Lipohypertrophie au niveau des seins et du ventre.....	40
Figure 12 : répartition des patients selon le sexe.....	49
Figure 13 : répartition des patients selon les tranches d'âge.....	49
Figure 14 : répartition des patients selon l'activité menée.....	50
Figure 15 : répartition des patients selon le niveau d'étude.....	51
Figure 16 : répartition des patients selon les motifs de substitution.....	54

## Liste des tableaux

Tableau I : Toxicité des antirétroviraux de première ligne et substitutions recommandées (OMS).....	26
Tableau II : Les alternatives suivantes sont possibles en cas de contre-indication ou de toxicité de l'une des molécules du schéma préférentiel.....	32
Tableau III : le statut matrimonial.....	49
Tableau IX : le type de VIH.....	51
Tableau V : Les protocoles et schémas thérapeutiques.....	52
Tableau VI : Le nombre de changements de traitement.....	52
Tableau VII : Le délai de changement.....	53
Tableau VIII : répartition des patients selon les motifs de changements.....	53
Tableau IX : répartition des patients selon la substitution d'une seule molécule incriminée.....	55
Tableau X : répartition des patients selon la substitution de deux molécules incriminées.....	56
Tableau XI : répartition des patients selon la substitution de tout le schéma.....	57
Tableau XII : répartition des fréquences de changements selon le sexe.....	57
Tableau XIII : répartition des fréquences de changements selon l'âge.....	58
Tableau XIV : répartition des fréquences de changements selon le statut matrimonial.....	58
Tableau XV : répartition des fréquences de changements selon l'activité menée.....	59
Tableau XVI : répartition des fréquences de changements selon le niveau d'étude.....	59
Tableau XVII : répartition des fréquences de changements selon le type VIH.....	60
Tableau XIII : répartition des fréquences de changements selon le protocole thérapeutique.....	60
Tableau XIX : répartition des fréquences de changements selon la durée.....	61
Tableau XX : répartition des fréquences de changements selon les motifs.....	61





## - Introduction

La pandémie du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est l'une des plus graves crises sanitaires à laquelle le monde fait face aujourd'hui. Le rapport de situation 2010 de l'OMS, de l'ONU/SIDA et de l'UNICEF estime que 33,4 millions de personnes vivent aujourd'hui avec cette infection. [1] Au Mali, en 2006, la prévalence du VIH au niveau national était de 1,3% [2].

Le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH), en l'absence de traitement efficace, se caractérise par le SIDA (syndrome d'immunodéficience acquis), phase terminale de l'infection, due à de graves anomalies des défenses immunitaires. [3]

Devant la situation dramatique du sida, la lutte s'est d'abord axée sur l'éducation des individus et le changement de comportements, puis la sécurité transfusionnelle et la prévention de la transmission mère-enfant. Ces méthodes ont fait leurs preuves et le taux de transmission du VIH a baissé dans les régions où les populations ont été véritablement sensibilisées.

La découverte du premier antirétroviral actif sur le VIH (la zidovudine) et les stratégies de prévention des infections opportunistes ont été les premières étapes de la prise en charge. Les monothérapies d'antirétroviraux ont ensuite cédé la place aux bithérapies, instituées plus précocement. Puis, en 1996, un tournant décisif a été pris avec l'arrivée d'une nouvelle classe d'antirétroviraux, les inhibiteurs de protéase. La stratégie d'un traitement précoce, d'emblée par une trithérapie, avant la dégradation immunitaire s'imposée.

Actuellement, l'efficacité des multithérapies n'est plus à démontrer, permettant d'obtenir de façon durable une charge virale plasmatique non détectable chez un grand nombre de patients. Cela s'accompagne secondairement d'une restauration immunitaire, permettant d'éviter la survenue d'infections opportunistes.

Toutefois, plusieurs motifs peuvent entraîner un changement de la thérapie antirétrovirale:

La thérapie antirétrovirale peut être modifiée afin de réduire ou prévenir des toxicités, faciliter l'adhésion, ou encore afin d'améliorer le contrôle de la réplication virale en cas d'échec ou enfin en cas de rupture de stock.

Dans le cas des patients avirémiques, il est possible d'interrompre le traitement ou de remplacer le médicament cause de toxicité ou de difficultés d'adhésion. Le remplacement d'un médicament est appelé substitution ou transfert. Si la modification consiste en une réduction du nombre de prises, il s'agit d'une simplification.

Dans le cas des patients en échec virologique, il est parfois possible d'intensifier simplement le traitement en cours mais le plus souvent, l'apparition de résistances nécessite une révision du traitement avec changement des médicaments. Cette stratégie s'appelle la thérapie de relais.

Un effet secondaire sévère ou interférant avec le confort du patient nécessite la substitution de la molécule en cause par une autre molécule de la même classe [4].

Par ailleurs l'échec du traitement impose le changement complet de toutes les molécules en cours [5].

Dans le souci d'améliorer la prise en charge des adultes, nous avons donc jugé nécessaire de réaliser une étude sur les motifs des changements de molécules intervenant au cours du traitement antirétroviral et nos objectifs étaient :

**Objectif général :**

Etudier les motifs des changements de traitement au cours de la multithérapie antirétrovirale.

**Objectifs spécifiques :**

- Déterminer la fréquence des changements de traitement.
- Identifier les motifs du changement antirétroviral.
- Identifier la nature des changements de traitement.

# I- GENERALITES

## A – Rappels

### 1. Historique et définition :

Les premiers cas, de ce qui sera nommé plus tard «Syndrome d'Immunodéficience Acquisée » ou SIDA ont été relatés aux Etats-Unis en juin 1981 par le Center for Disease Control (CDC) à Atlanta.

Il fut décrit chez de jeunes homosexuels, des affections jusqu'à présent rares, provoquées par divers agents pathogènes, comme la pneumonie à *Pneumocystis jiroveci*, le sarcome de kaposi. Dès lors, une nouvelle pathologie liée à un déficit de l'immunité est suspectée.

En 1982, les premiers cas français de cette infection désignée alors sous le terme de « gay syndrome » sont recensés, on en déduit que ce mal inconnu se transmet par voie sexuelle. Cependant, la même année, on recense à travers le monde des cas de personnes contaminées à la fois chez des Haïtiens, des toxicomanes par voie intraveineuse, et des hémophiles ayant reçu des transfusions sanguines. La contamination se ferait donc aussi par voie sanguine et l'agent infectieux responsable serait un virus. [6]

En 1983, W. Rozenbaum, chef de clinique à l'hôpital Claude-Bernard à Paris réalise l'exérèse d'un ganglion cervical d'un patient présentant des adénopathies suspectées et demande à l'équipe du professeur L. Montagnier, F. Barre-Sinoussi et J.-C. Chermann, de l'Institut Pasteur, de l'analyser. Au bout de quelques semaines, une activité enzymatique fut détectée : celle de la transcriptase inverse, ainsi qu'un phénomène de mort des lymphocytes CD4. [6]

Puis, ces chercheurs isolèrent le virus et le baptisèrent LAV pour Lymphadenopathie Associated Virus. Le 20 mai 1983, ils publièrent leurs résultats dans la revue « Science ». [7]

En 1984, R. Gallo, chercheur américain du National Cancer Institute, ayant décrit les seuls rétrovirus humains connus à cette période (HTLV I et II) met en évidence ce même virus et le nomme HTLV III pour Human T-cell Lymphotropic virus type III.

Il revendique ainsi la découverte de cet agent infectieux qui sera rebaptisé plus tard HIV (Human Immunodéficience Virus) par une commission de nomenclature internationale.

Dès lors une guerre scientifique s'établira entre les deux parties pour s'approprier la découverte du virus. [8] 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 proviral. [8]

En 1986, un virus proche mais distinct du HIV-1, fut isolé par L. Montagnier et son équipe chez des sujets atteints de sida et ayant séjourné en Guinée-Bissau. Il fut nommé HIV- 2 et semble moins agressif pour l'organisme que le HIV-1.

Puis, les progrès de la recherche ont permis de mettre au point les premiers traitements: en 1987 l'AZT est le premier médicament disponible.

En 1995, on note l'apparition d'une nouvelle classe d'antirétroviraux : les antiprotéases.

Le 6 octobre 2008, la paternité unique des Pasteuriens dans la découverte du virus fut entérinée définitivement par la communauté scientifique en attribuant le Prix Nobel de médecine à F. Barre-Sinoussi et L. Montagnier.

[8]

De nos jours, les multithérapies ont permis d'augmenter la survie de près de 85% des patients avec une virémie contrôlée.

Mais cependant presque trente ans après la révélation de la maladie, les scientifiques sont toujours à la recherche d'un vaccin ou d'un traitement curatif.

## **2- Epidémiologie**

La pandémie de SIDA continue sa progression dans le monde, avec de très importantes variations géographiques et une grande hétérogénéité des épidémies qui la compose.

### **- Situation dans le monde**

Selon les données mondiales les plus récentes publiées par l'ONUSIDA en décembre 2009 :

Le nombre de personnes atteintes par le VIH à travers le monde, a continué d'augmenter en 2008, pour atteindre un total estimé à 33,4 millions (dont 2,1 millions d'enfants de moins de 15 ans et 15,7 millions de femmes).

En 2008, le nombre de nouveaux cas d'infection à VIH s'élève à 2,7 millions, et le nombre de décès dus au SIDA à 2,0 millions (dont 280 000 enfants de moins de 15ans).

Au regard de ces chiffres alarmants, le SIDA demeure une priorité sanitaire mondiale majeure. Cependant l'évaluation épidémiologique de la pandémie en 2008, permet de mettre en évidence, des tendances encourageantes, dans la lutte contre l'infection :

- La prévalence de l'infection semble s'être stabilisée dans la plupart des régions du monde même si le nombre de personnes vivant avec le VIH n'a jamais été aussi élevé. Cela s'explique par un meilleur accès aux soins, qui permet d'augmenter significativement la durée de vie des personnes infectées.
- On observe une diminution du nombre de décès liés au VIH, grâce à l'augmentation du nombre de personnes bénéficiant de médicaments antirétroviraux dans les pays en voie de développement.
- Le nombre de personnes nouvellement infectées par le VIH diminue également. En 2008, il était inférieur de près de 30% au chiffre enregistré lors du pic de l'épidémie en 1996, ou près de 3,5 millions de nouvelles contaminations furent totalisées.

#### - **Situation de l'Afrique subsaharienne**

En dépit de ces bons résultats, l'Afrique subsaharienne avec 22,4 millions de personnes infectées par le VIH, reste une des zones les plus gravement touchées par l'épidémie. En 2008, on y a dénombré 1,9 millions personnes nouvellement contaminées et 1,4 millions de décès.

C'est tout particulièrement l'Afrique australe où sont situés les pays présentant les plus fortes prévalences du VIH au monde, qui est la plus affectée.

En 2007, cette prévalence est estimée à 26% pour le Swaziland et 24% pour le

Botswana (ONUSIDA, 2009), même si les nouvelles infections et la mortalité due au SIDA dans ces régions sont en nette diminution.

Les femmes et les filles sont plus vulnérables au VIH que la population masculine, en raison de leur plus grande susceptibilité physiologique à contracter l'infection, ainsi que l'évolution trop lente des conditions féminines dans ces pays (polygamie, violences sexuelles).

C'est la transmission hétérosexuelle et la transmission mère-enfant qui prédominent dans ces régions, alors qu'en Europe Orientale et en Asie

centrale c'est la consommation de drogues injectables qui reste le principal vecteur de contamination.

### - Situation de la pandémie au Mali

Selon les résultats de la dernière étude de séroprévalence de l'infection à VIH réalisée dans la population générale adulte au cours de l'Enquête Démographique et de Santé (4) en 2006 [9], le Mali pourrait être considéré au premier regard comme un pays à faible prévalence (1.3%). Le taux de séroprévalence chez les femmes de 15-49 ans est estimé à 1,5% contre 1% pour les hommes du même groupe d'âges. La séroprévalence est beaucoup plus élevée en milieu urbain (1,6 %) qu'en milieu rural (0,9 %).

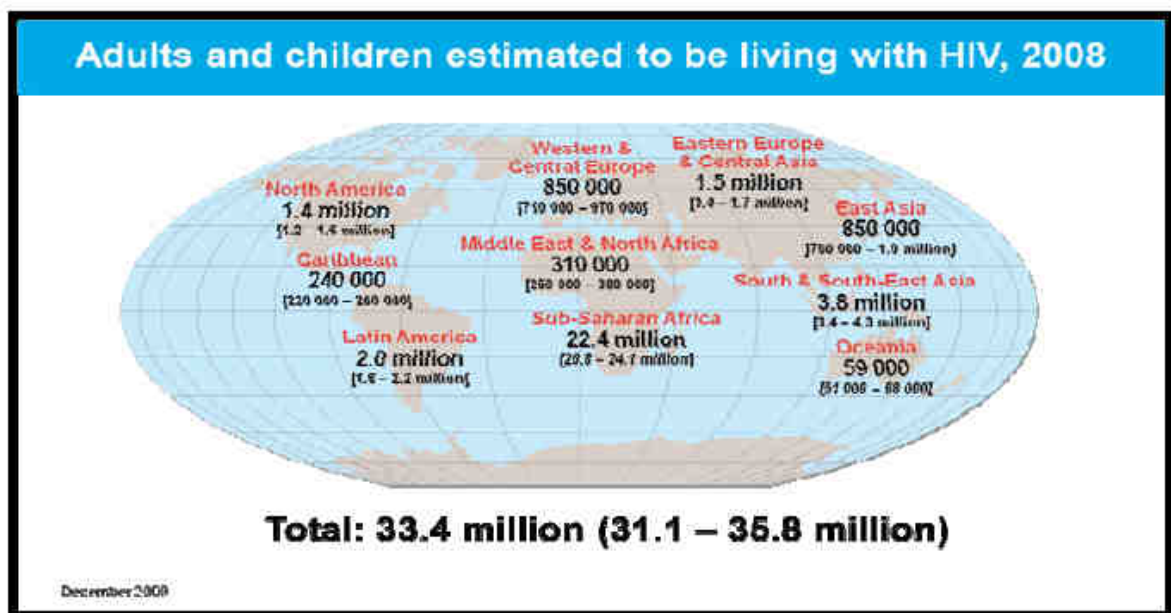
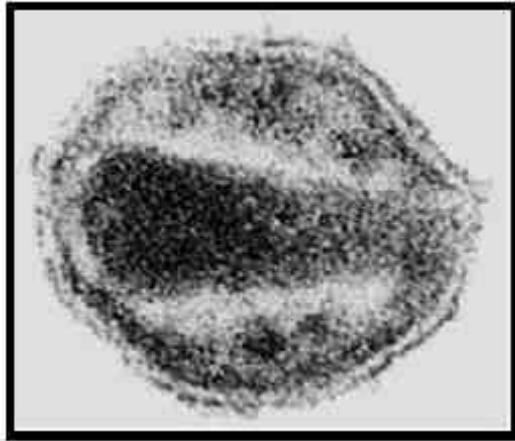


Figure 1: Adultes et enfants avec le VIH, estimations 2008 (d'après ONUSIDA, 2009). [1]



### 3- Structure du VIH [10]

Le VIH, observé en microscopie électronique, se présente sous forme de particules sphériques, de 80 à 110nm de diamètre qui contiennent un nucléoïde de forme conique.



*Figure 2 : VIH en microscopie électronique. [10]*

Ces particules sont constituées des éléments suivants :

- **L'enveloppe protectrice :**

Elle est composée d'une bicouche lipidique dans laquelle sont ancrées les glycoprotéines virales. On retrouve la gp41 en position transmembranaire, qui va permettre l'ancrage du virus à la cellule cible. La gp120 en surface du virus permet la fixation de celui-ci sur les récepteurs des cellules cibles.

Ces deux protéines sont formées à partir du même précurseur (gp160). La surface interne de l'enveloppe est bordée par une protéine de matrice (p17).

- **La matrice :**

L'intérieur d'une particule virale est tapissé de protéines de matrice (gp18).

- **La nucléocapside :**

C'est une formation dense, en forme de trapèze qui évoque un noyau au centre de la particule virale. Elle est constituée d'une protéine (p24) et renferme le génome viral associé à la transcriptase inverse, ainsi que d'autres enzymes nécessaires à la réplication comme l'intégrase (P32) et la protéase (P10).

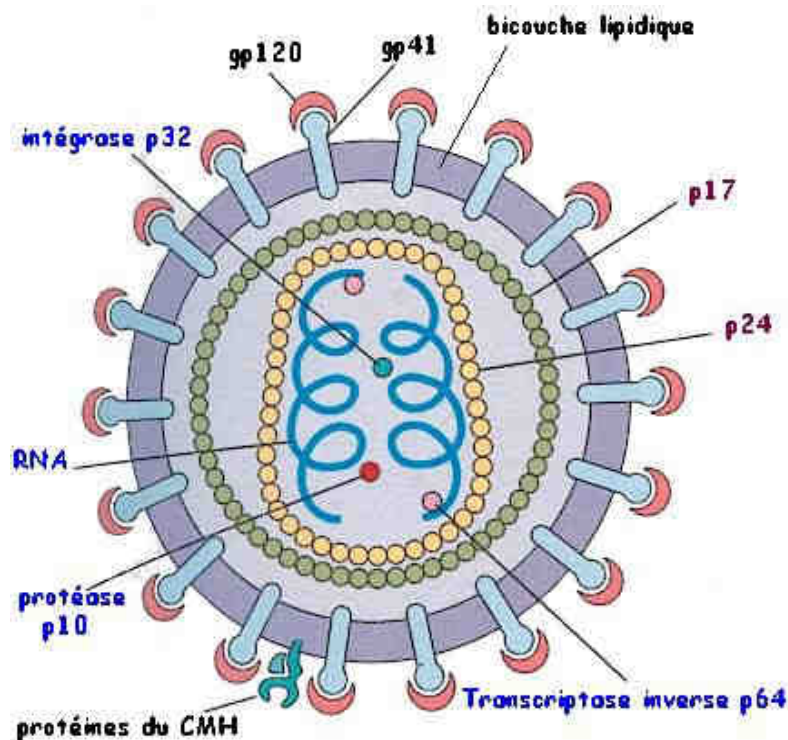


Figure 3 : Schéma organisationnel du VIH [11].

#### 4- Structure du génome :

Le génome viral se présente sous la forme de deux copies d'ARN simple brin d'environ 9200 nucléotides, de polarité positive. On dénombre trois gènes structuraux fondamentaux :

- ✓ **le gène gag** : qui code les protéines de la nucléocapside (p40, p25 et p18).
- ✓ **le gène pol** : qui détermine la synthèse des enzymes nécessaires à la réplication virale dont la transcriptase inverse caractéristique des rétrovirus.
- ✓ **le gène env** : qui permet la synthèse des protéines de surface de la particule virale.

Le génome du VIH présente à chacune de ses extrémités une même séquence de taille variable : LTR pour Long Terminal Repeat. Les LTR sont des régions non codantes, contenant les éléments promoteurs qui contrôlent l'intensité de l'expression des gènes viraux ainsi que l'intégration du provirus dans le génome de la cellule hôte. [12]

Par ailleurs, il existe des gènes auxiliaires caractéristiques des rétrovirus à génome complexe : **tat**, **rev**, **nef**, **vif**, **vpr**, **vpu** (ou **vpx** pour le VIH-2). Ils sont impliqués dans la régulation de l'expression des protéines virales ainsi que dans la multiplication virale.

## 5- Variabilité génétique

La grande variabilité génétique de ces virus est due au processus même de leur réplication. Elle est le reflet de « l'infidélité » de la transcriptase inverse, enzyme peu fiable commettant de nombreuses erreurs lors de la synthèse d'ADN bicaténaire. Cette variabilité n'est pas seulement limitée au génome mais concerne également les propriétés biologiques du virus : réplication, tropisme, effet cytopathogène. [13]

Ainsi, il apparaît chez les patients infectés, des variantes génétiques du virus. Les mutations portent très souvent sur le gène env et en particulier sur une région qui code le domaine V3 de l'enveloppe du virus. Or, les anticorps neutralisants synthétisés chez les individus atteints sont essentiellement élaborés contre cette boucle V3. Ce phénomène de variabilité permet donc au virus d'échapper à la surveillance immunitaire et est un obstacle pour l'élaboration d'un vaccin efficace.

Il existe deux types de virus VIH : le VIH-1 présent sur tous les continents et le VIH-2 à localisation plus restreinte notamment en Afrique de l'Ouest. [14] Le VIH1 est le plus répandu, il est classifié en 3 groupes distincts appelés M, O, N avec des sous-types.

**Le groupe M** (majoritaire), regroupe jusqu' à présent 9 sous- types de VIH1 (A-D, F-H, Jet K). Le sous-type C est largement prédominant.

**Le groupe O** (Outlier) identifié en Afrique centrale précisément au Cameroun et au Gabon est beaucoup plus rare.

**Le groupe N** (Non M Non O), très rare également a été identifié au Cameroun.

Le VIH-2, qui dérive probablement d'une introduction chez l'homme d'un SIV de mangabé dans le passé, est également classé en sous-types génétiquement distincts. Isolé en 1986 chez des patients originaires d'Afrique de l'Ouest atteints de SIDA mais séronégatifs pour le VIH-1 , il se rencontre essentiellement dans les zones urbaines d'Afrique de l'Ouest, notamment en Guinée-Bissau où sont notés les taux de séroprévalence les plus élevés (6 à 10% de la population de la capitale en est infectée) ; en Guinée Conakry, au Cap Vert, au Sénégal, en Gambie, en Côte d'Ivoire et à un moindre niveau au Burkina Faso, Mali, Ghana, Siéra Leone et Libéria ainsi que dans les pays lusophones (Angola, Mozambique) ;mais on observe de plus en plus une tendance à la diminution de la prévalence dans les pays d'Afrique de l'Ouest. Par contre une augmentation de la prévalence

de la double infection VIH1+2 s'installe. Sa transmissibilité est cinq fois moins importante que celle du VIH1 bien que les modes de transmission soient identiques. Sa période de latence clinique semble plus longue et le taux de progression vers les infections opportunistes est significativement plus faible que pour le VIH-1. En revanche, au stade SIDA, les pathologies rencontrées sont similaires. [15]

## 6- Stabilité physico-chimique

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. [16]

## 7- Physiopathologie de l'infection à VIH

### 7.1- Les cellules cibles du VIH [17, 18]

Le VIH est, tout comme les autres virus, un parasite intracellulaire : isolée, 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. [17]

Bien qu'en faible quantité, le récepteur CD4 est présent à la surface membranaire de nombreuses autres cellules :

#### ✓ Cellules dendritiques

Elles sont présentes dans la peau (cellules de Langerhans), le thymus, ainsi que tous les organes lymphoïdes secondaires. Elles jouent un rôle majeur lors de la reconnaissance d'un antigène au cours d'une réponse immune primaire: elles présentent l'antigène aux lymphocytes T naïfs. Ces cellules semblent permettre la dissémination du virus dans l'organisme.

#### ✓ Cellules de la lignée monocyttaire

On les retrouve dans le sang sous forme de monocytes et dans les tissus sous forme de macrophages. Elles capturent et dégradent l'antigène et le présentent aux lymphocytes T, mais dans une moindre mesure.

Au niveau du cerveau, les cellules microgliales, d'origine monocyttaire, correspondent à la principale population cellulaire infectée par le VIH. Toutes ces cellules constituent des « réservoirs » du virus, dans des sites difficilement accessibles aux traitements.

### ✓ **Lymphocytes CD4+**

Les lymphocytes T se divisent en deux sous-populations, qui expriment soit la molécule CD8 soit la molécule CD4. Les lymphocytes CD8+ sont cytotoxiques, alors que les lymphocytes CD4+ sont des lymphocytes sécréteurs de lymphokines. Les lymphokines interviennent dans la régulation de la réponse immune, et permettent la prolifération des lymphocytes T. Ces cellules constituent la clé de voûte du système immunitaire.

L'infection d'un lymphocyte CD4 a plusieurs conséquences : on observe une diminution de ses capacités fonctionnelles, une activation de processus interne entraînant une apoptose et une activation du système immunitaire qui ne reconnaît plus cette cellule et va la détruire. La destruction des CD4 conduira progressivement à une immunodépression majeure. [18]

Le VIH peut cependant infecter des cellules ne possédant pas la molécule CD4 : astrocytes, cellules hématopoïétiques, myocytes, hépatocytes [17].

### **7.2- Evolution de l'infection par le VIH. [19]**

Lors de la période d'incubation, qui correspond aux dix premiers jours qui suivent la contamination, le virus VIH va se répliquer «silencieusement» et à cette phase, il n'existe aucun marqueur virologique détectable.

Puis, survient une phase de virémie intense qui correspond à la primo-infection où :

- ✓ ***la charge virale plasmatique peut être décelée à compter du onzième jour.***
- ✓ ***l'antigénémie p24 est détectable dès le quinzième jour.***
- ✓ ***une diminution des lymphocytes CD4 et CD8 est observée.***

C'est seulement trois semaines après le contage que les premiers anticorps sériques vont apparaître.

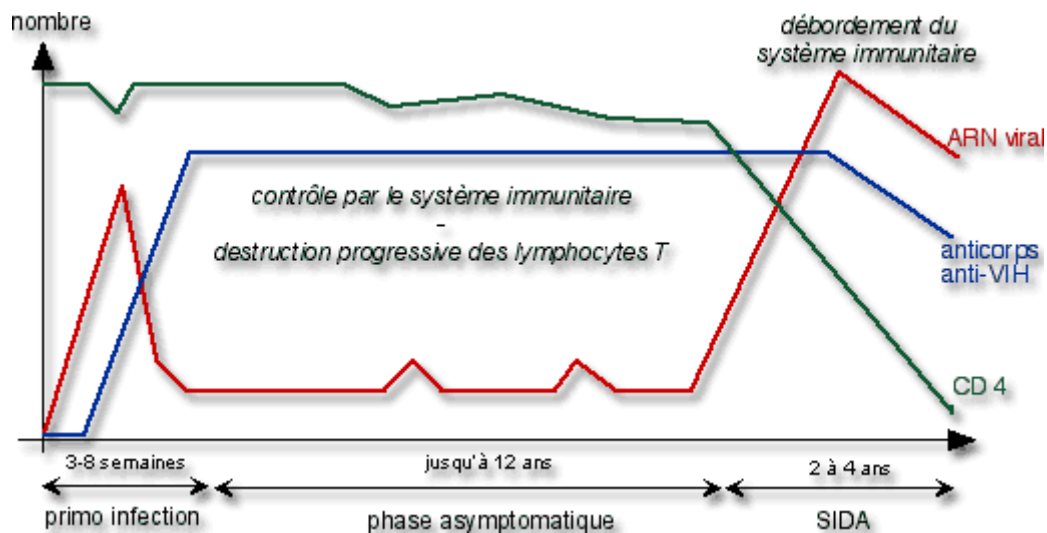


Figure 4: Marqueurs viraux au cours de l'infection par le VIH. [20]

Puis, au fur et à mesure que la réponse immunitaire de l'hôte va s'installer, la charge virale va diminuer jusqu'à atteindre un état d'équilibre.

Au cours de cette phase asymptomatique, la réplication virale se poursuit avec une diminution lente et progressive des lymphocytes CD4+ qui s'étend sur plusieurs années.

Au stade SIDA, phase avancée de la maladie, le déclin des CD4+ se poursuit jusqu'à leur disparition complète, associée à une « explosion » des marqueurs viraux avec, d'une part, une très forte augmentation de la charge virale et, d'autre part, la réapparition de l'Ag p24.

### 7.3- Cycle de réplication [20, 21, 22]

Le cycle de réplication du VIH dans la cellule hôte comporte six étapes successives :

- ❖ **La fixation** qui correspond à l'adsorption et à la pénétration du virus dans la cellule hôte, grâce d'une part aux glycoprotéines (gp120, gp41) présentes sur sa membrane et d'autre part aux récepteurs CD4 et corécepteurs (CXCR4, CCR5) de la cellule hôte.

Cette étape constitue la cible des inhibiteurs de fusion.

- ❖ **La transcription** qui est la première étape de la synthèse de nouveaux virus, permet aux informations génétiques du VIH qui sont sous forme d'ARN de subir une traduction en ADN pour intégrer le matériel génétique de la cellule.

C'est l'étape d'intervention des médicaments de la famille des INTI et des INNTI par inhibition de la transcriptase inverse.

- ❖ **L'intégration** se déroule grâce à une enzyme appelée « intégrase », qui permet d'intégrer l'ADN issu de la transcription inverse à l'ADN cellulaire en le coupant et ensuite le recollant avec l'ADN viral.
- ❖ **La synthèse** est une étape assurée par les ARN messagers viraux qui portent les informations nécessaires à la synthèse du nouveau virus.
- ❖ **La maturation** est assurée par une troisième enzyme qui est la protéase qui découpe les protéines virales ainsi synthétisées pour leur permettre de s'associer à l'ARN pour former de nouvelles particules virales. Cette enzyme est la cible des molécules de la famille des inhibiteurs de protéase.
- ❖ **Le bourgeonnement** est l'étape au cours de laquelle, les virus matures sortent de la cellule en bourgeonnant pour donner naissance à de nouveaux virus capables d'infecter d'autres cellules. Chacune de ces étapes constitue une cible potentielle pour une thérapie antirétrovirale.

Le schéma ci-contre résume ce cycle :

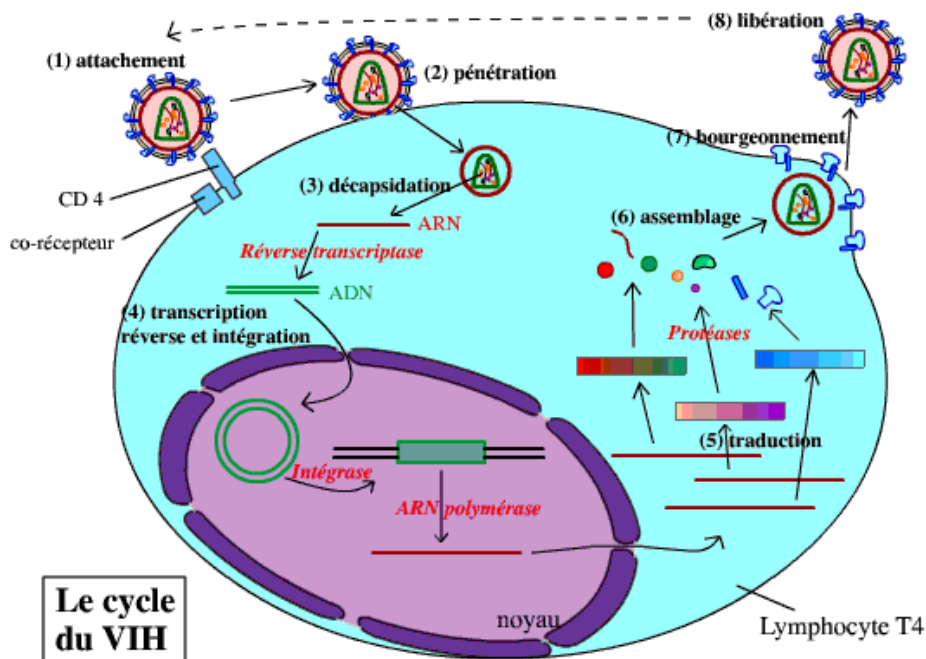


Figure 5 : Schéma cycle du VIH [20]

Les cellules sensibles à l'infection VIH sont principalement celles qui expriment à leur surface le récepteur CD4 et un des corécepteurs. Il s'agit de la sous population des lymphocytes TCD4+ helper (ou auxiliaire), mais aussi des monocytes/macrophages ou des cellules de la même origine telles que les cellules dendritiques et les cellules de Langerhans ainsi que

les cellules microgliales du cerveau. Dans d'autres cellules, les virus sont simplement emprisonnés sans se répliquer. C'est le cas des cellules folliculaires dendritiques présentes dans les centres germinatifs des ganglions.

## **B - Les antirétroviraux (ARV)**

### **1- Définition des ARV**

Les ARV constituent un groupe de médicaments anti-infectieux antiviraux actifs sur les virus du SIDA (VIH1 et VIH2). Il s'agit de médicaments essentiellement virustatiques. [23]

### **2- Historique**

La Zidovudine (AZT), premier ARV à avoir été mis sur le marché, est connue depuis 1964 (étudiée pour ses propriétés anticancéreuses). Son activité ARV (sur le virus du Friend) fut démontrée en 1975 ; celle contre le VIH a été démontrée au National Cancer institute (NCI) aux USA puis son développement clinique subventionné conduit dans un temps record à une autorisation de mise sur le marché (AMM) en 1987.

Molécule simple dérivée de la thymidine, extraite de la laitance de hareng, l'AZT a bénéficiée rapidement de mode de production moins coûteux, à partir de D-xylose.

En 1987, Food and Drug Administration aux USA a homologué l'AZT.

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

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 (IP) qui feront naître de nouveaux espoirs par la trithérapie. [23]



### 3- Présentation des différentes classes d'antirétroviraux :

Depuis 2008, de nombreux antirétroviraux sont disponibles dans six classes médicamenteuses :

- inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI),
- inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI),
- inhibiteurs de protéase (IP),
- les inhibiteurs d'entrée (IE), qui comprennent deux classes :
  - inhibiteurs de fusion (IF),
  - les antagonistes de chémokines (AC)
- inhibiteurs d'intégrase (II). [24, 25]

Les inhibiteurs de la maturation sont quant à eux en cours d'étude.

Tous agissent en bloquant la réplication du virus, mais chacun à un stade différent du cycle du VIH.

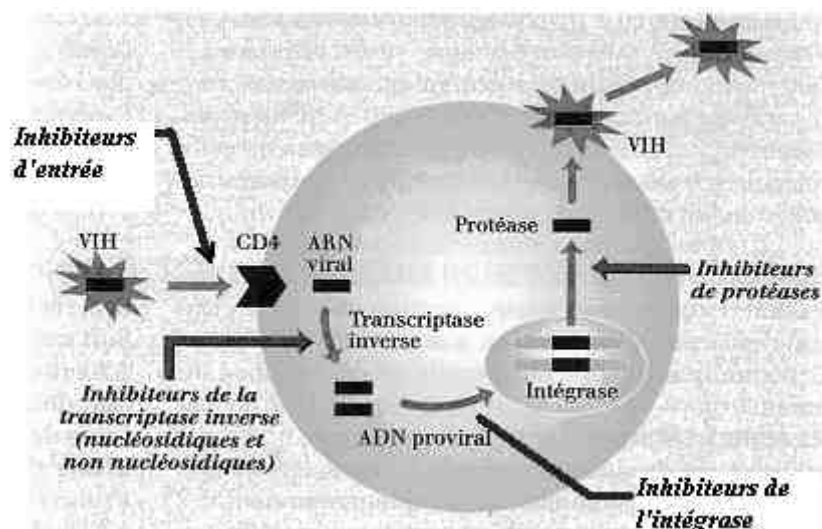


Figure 6 : quelques lieux d'actions de traitements contre le VIH [26].

#### 3.1- Inhibiteurs de la transcriptase inverse du VIH :

##### 3.1.1- Inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI) :

Les INTI ont été les premiers antirétroviraux commercialisés, dès 1987, avec la mise sur le marché de l'AZT.

Depuis, cette classe continue de s'élargir et demeure une composante primordiale dans les combinaisons antirétrovirales.

### 3.1.1.2- Les différents INTI disponibles. [27, 28]

*Il existe actuellement sept INTI commercialisés:*

- Abacavir (ABC)
- Didanosine (DDI)
- Emtricitabine (FTC)
- Lamivudine (3TC)
- Stavudine (D4T)
- Ténofovir (TDF)
- Zidovudine (AZT)

Selon la structure chimique, nous avons :

**Les analogues de la thymidine :** La zidovudine, la stavudine.

**Les analogues de la cytidine:** La lamivudine, l'emtricitabine.

**Les analogues de l'adénosine :** L'Abacavir, la didanosine, le tenofovir disoproxil.

Ces molécules existent en combinaison fixe, ce qui permet d'améliorer entre autres l'observance thérapeutique, point essentiel de la prise en charge des patients VIH :

- Abacavir + lamivudine.
- Zidovudine + lamivudine.
- Emtricitabine + tenofovir.
- Stavudine + lamivudine.
- Tenofovir + lamivudine.
- Zidovudine + lamivudine + abacavir.

### 3.1.1.3- Mécanisme d'action :

Les INTI sont des prodrogues qui doivent subir une triphosphorylation intracellulaire pour donner des analogues nucleosidiques actifs sur la transcriptase inverse (TI).

Ce sont des inhibiteurs compétitifs qui, une fois incorporés dans la chaîne d'ADN à la place des nucléosides naturels, vont conduire à l'interruption de l'élongation de celle-ci.

Les INTI agissent sur le VIH-1 et le VIH-2. [27, 28]

### 3.1.1.4- Les données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques

Leur biodisponibilité est en générale bonne.  
Ils sont peu fixés aux protéines plasmatiques.  
Leur métabolisme est essentiellement rénal.

### 3.1.2- Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)

#### 3.1.2.1- Les INNTI disponibles [27, 28]

*On dénombre à ce jour quatre INNTI commercialisés:*

- Efavirenz (EFV);
- Névirapine (NVP) ;
- Delavirdine (n'est pas utilisée à cause de ses effets secondaires).
- Etravirine.
- Emivirine.

Les deux premières sont utilisées au Mali.

Ces molécules existent en combinaison fixe :

- Stavudine + lamivudine + névirapine.
- Zidovudine + lamivudine + névirapine.
- Emtricitabine + tenofovir + efavirenz.

#### 3.1.2.2- Mécanisme d'action :

Les INNTI constituent une famille antirétrovirale structurellement et fonctionnellement différente des analogues nucléosidiques. Ces composés sont des inhibiteurs puissants et très sélectifs de la transcription du VIH1. Ils sont inactifs sur le VIH2 et sur le VIH-1 du groupe O. A la différence des analogues nucléosidiques, les INNTI inhibent la reverse transcriptase de façon non compétitive, en se fixant directement sur le site catalytique de l'enzyme (dans une petite poche hydrophobe). Pour être actifs, ils ne nécessitent pas de modification chimique, en particulier pas de phosphorylation préalable.

Ces produits peuvent présenter une activité antirétrovirale importante mais ils se caractérisent tous par l'émergence rapide de résistance en situation d'échec virologique.

### 3.1.2.3- Les données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques

Leur demi-vie d'élimination est prolongée.

Ils sont éliminés par les cytochromes P450 hépatiques et possèdent des propriétés inductrices enzymatiques.

## 3.2. Inhibiteurs de la protéase du VIH (IP) [24]

La protéase est une enzyme virale qui clive les produits des gènes gag (codant les protéines du core, des capsides et des nucléocapsides) et pol (codant la polymérase, la transcriptase inverse et l'intégrase). Quand la protéase est bloquée par un inhibiteur de la protéase, le cycle viral aboutit à des particules non infectieuses.

### 3.2.1- les IP disponibles [27, 28]

*Cette classe d'ARV compte actuellement:*

- Atazanavir.
- Fosamprenavir.
- Indinavir.
- (Lopinavir+Ritonavir) en une combinaison fixe.
- Nelfinavir.
- Ritonavir.
- Amprénavir
- Saquinavir.
- Tipranavir.
- Darunavir.

### 3.2.2- Mécanisme d'action :

Tous les inhibiteurs de la protéase agissent en se fixant sur le site actif interne de l'enzyme, inhibant ainsi son activité de manière quasiment irréversible.

Ce mécanisme d'action identique et l'étroitesse du site actif de l'enzyme expliquent que lorsque l'inhibiteur de protéase est devenu résistant, par accumulation de mutations, il existe une résistance croisée, plus ou moins importante, avec les autres inhibiteurs de protéase.

Ces molécules bloquent la phase tardive de la maturation virale intracellulaire et exercent leur action dans les cellules chroniquement infectées ; ils sont actifs aussi bien sur les lymphocytes CD4 activés que sur les cellules quiescentes (macrophages).

### **3.2.3- Les données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques**

Leur métabolisme est intestinal (d'où une faible biodisponibilité pour certains) et essentiellement hépatique (système des cytochromes P450 : CYP3A) ; ce qui explique de nombreuses interactions médicamenteuses et donc certaines contre-indications ou précautions d'emploi en cas d'administration conjointe avec d'autres médicaments inducteurs du cytochrome P450 (CYP3A).

Leur demi-vie se situe entre 2 et 9 h.

Il faut noter que le ritonavir est un inhibiteur puissant du CYP3A. Ainsi, administré à faible dose, avec d'autres IP, il en augmente de façon importante les concentrations plasmatiques.

### **3.3- Les inhibiteurs d'entrée (IE) [29].**

#### **3.3.1- Inhibiteur de fusion**

##### **3.3.1.1- Molécule disponible**

- Enfuvirtide : c'est le premier inhibiteur de fusion commercialisé.

##### **3.3.1.2- Mécanisme d'action :**

Il s'agit d'un peptide de 36 acides aminés.

Il agit en se liant à une protéine virale : la gp41 du VIH-1 dans le milieu extracellulaire.

Il bloque ainsi la fusion entre la membrane virale et la membrane de la cellule cible et empêche l'ARN viral d'entrer dans la cellule cible.

##### **3.3.1.3- Les données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques**

Dégradé par administration orale, il est administré par voie sous-cutanée en 2 fois par jour.

Son métabolisme est indépendant du cytochrome P450.

### **3.3.2- Les antagonistes de chémokines (AC)**

#### **3.3.2.1- Molécule disponible**

- Maraviroc
- Vicriviroc

Le Maraviroc est un antagoniste sélectif du corécepteur à chémokines CCR5 pour les souches de VIH-1 à tropisme R5 exclusivement. Les ICCR5 ne fonctionnent que pour les patients dont le virus utilise le CCR5. Ces médicaments ne sont efficaces ni pour les patients porteurs de virus qui utilisent le corécepteur CXCR4 (virus à tropisme X4) ni pour les patients qui utilisent les deux corécepteurs à la fois (virus à tropisme double ou mixte).

#### **3.3.2.2- Mécanisme d'action :**

Le maraviroc a obtenu une autorisation de mise sur le marché en 2009 pour les personnes ayant un virus à tropisme R5 et en situation d'échec thérapeutique. Il s'utilise en association à d'autres antirétroviraux.

C'est une molécule antagoniste du récepteur R5, qui agit par un mécanisme allostérique non compétitif. Ainsi l'inhibition du corécepteur CCR5 empêche l'entrée du virus dans la cellule cible.

### **3.4- Inhibiteurs de l'Intégrase**

#### **3.4.1- Molécule disponible**

- Raltégravir (anciennement MK-0518).

Il est disponible à la dose de 1 comprimé 2 fois / jour.

- Le GS-9137 : est en cours de développement clinique. Les essais sont prometteurs en termes d'efficacité et de tolérance mais la barrière génétique est étroite.

## C- Traitement antirétroviral

### 1- Principes du traitement antirétroviral

#### 1.1- Objectif

L'objectif du traitement antirétroviral est de rendre et de 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.

#### 1.2- Principes

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

### 2- Stratégies d'utilisation des ARV

#### 2.1- Suivi des patients adultes et adolescents [30]

##### 2.1.1- Information et préparation du patient

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

##### 2.1.2- Bilan initial et de suivi du patient

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

- **Pré inclusion** : sérologie VIH et numération des lymphocytes T CD4
- Le bilan initial recommandé à l'initiation du traitement est le suivant :
  - Numération Formule Sanguine (NFS)
  - Transaminases (ALAT)
  - Glycémie
  - Protéinurie (quantitative ou qualitative)
  - Créatininémie et calcul de la clairance,
  - Radiographie du Thorax (signes d'appel)
  - Recherche de BAAR en cas de (suspicion TB)
  - Antigène Hbs
  - Ac anti-HVC
  - Groupage Rhésus
  - Test de grossesse
  - CV pour les malades asymptomatiques qui ont des CD4 > 350/mm<sup>3</sup>
- L'éducation thérapeutique du patient est indispensable.
- **Jour 15** évaluation de l'observance et de la tolérance, transaminases chez les patients sous Névirapine, recherche de la protéinurie chez les malades traités par le TDF.
- **Mois 1** : examen clinique incluant le poids, évaluation de l'observance et le bilan biologique suivant :
  - Numération Formule Sanguine (NFS)
  - Transaminases (ALAT)
  - Protéinurie
  - Créatininémie/Clairance
  - Glycémie
  - Recherche de BAAR en cas de suspicion TB

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

**NB** : chez les patients sous TDF, surveillance régulière de la créatininémie et clairance tous les mois jusqu'au 6ème mois puis trimestrielle.

- **Mois 2** : examen clinique incluant le poids, prise de la TA et l'évaluation de l'observance.



- **Mois 3** : examen clinique incluant le poids, la prise de la TA, l'évaluation de l'observance, et le bilan biologique suivant :
  - Numération Formule Sanguine (NFS)
  - Transaminases (ALAT)
  - Protéinurie
  - Créatininémie/ clairance
  - Glycémie.
  - Lipasémie
  - Cholestérol et triglycérides
  - Recherche de BAAR en cas de suspicion de TB

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

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

L'évaluation de la réponse immuno-virologique (numération des lymphocytes T CD4 et CV) au traitement ARV sera effectuée tous les six mois et exceptionnellement en cas de besoin.

## **2.2- Les différents schémas thérapeutiques**

Un certain nombre d'éléments devraient être pris en compte dans le choix des schémas thérapeutiques ARV, 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'infections primaires par des souches virales résistantes, coût et enfin accessibilité [31]

### **2.2.1- Associations recommandées [32, 33, 34]**

Bien que l'objectif essentiel soit d'avoir une CV 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.

En 2010, un traitement « type » est composé de l'association d'au moins trois molécules. Pour une trithérapie de première ligne, deux types d'association sont possibles : [32]

- . 2 INTI + 1 INNTI
- . 2 INTI + 1 IP boosté par le ritonavir

### **Motifs de modification de la thérapeutique antirétrovirale**

Les circonstances dans lesquelles on est amené à modifier un traitement ARV sont les suivantes :

#### **- Schémas thérapeutiques**

Est considéré comme schéma de première ligne tout schéma de première intention chez un sujet naïf de tout traitement ARV. 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 [30]**

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 :

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

Les régimes alternatifs suivants sont possibles :

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

La stavudine (D4T) contenu actuellement dans les schémas en cours devra être progressivement substitué par un autre inhibiteur nucléosidique/nucléotidique de première ligne.

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

ARV 1 <sup>ère</sup> 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
EFV	Toxicité du SNC persistante et sévère	NVP ou TDF ou ABC
	Térogénicité (femme au 1 <sup>er</sup> trimestre de grossesse).	NVP ou ABC
NVP	Hépatite	EFV ou TDF ou ABC
	Réaction d'hypersensibilité	TDF ou ABC
	Rash sévère ou mettant la vie en danger (syndrome de Stevens– Johnson et Lyell)	

#### Remarque :

- La névirapine (NVP) doit être administrée à demi-dose (200 mg/jour) pendant les 14 premiers jours de traitement puis en pleine dose (200 mg x 2/jour) par la suite.
- En cas d'arrêt de la NVP pour une durée excédant 7 jours, sa réintroduction doit toujours se faire à dose progressive.
- Si un traitement contenant un INNTI (longue demi-vie) doit être arrêté, les deux INTI doivent être poursuivis pendant 15 jours.
- En cas de toxicité hépatique ou dermatologique imputable à la NVP, cette molécule est remplacée par l'efavirenz (EFZ) (surveillance régulière).
- 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 l'AZT, cette molécule est remplacée par le tenofovir (TDF) ou abacavir (ABC) en tenant compte de leur compatibilité.
- En cas d'association ABC + NVP/EFV il faut une surveillance clinique accrue.
- En cas d'anémie et/ou de neuropathies, utiliser un schéma à base de l'ABC et TDF ou 3TC et ABC.
- Ne pas utiliser le TDF en cas d'insuffisance rénale (IR) ;

NB : cas particulier de la stavudine :

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

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.

Il faut proscrire les associations suivantes :

- Tenofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) + Abacavir (ABC), TDF + 3TC + DDI, TDF + DDI + INNTI en raison de la fréquence élevée des échecs virologiques précoces et de la toxicité pancréatique
- Tenofovir (TDF) + Didanosine (DDI) en raison de sa moindre efficacité, de ses interactions, toxicité augmentée du DDI et baisse des lymphocytes T CD4.
- Abacavir (ABC) + Didanosine (DDI) en raison des risques cardiovasculaires (infarctus du myocarde)

### Cas particuliers

#### ➤ Traitements antituberculeux et antirétroviraux

Il existe des interactions médicamenteuses entre les INNTI ou les IP et la rifampicine. La NVP n'est pas recommandée en raison de son hépatotoxique additive à celle des antituberculeux. L'EFV sera préféré parmi les INNTI.

Zidovudine (AZT) + Lamivudine (3TC) ou Emtricitabine (FTC) + Efavirenz (EFV)  
Ténofovir (TDF) + Emtricitabine (FTC) ou Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV)

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

- Tuberculose révélatrice d'une infection à VIH : commencer d'abord par le traitement antituberculeux, puis le TARV dès que possible dans 7 à 10 jours.
- Taux de CD4 compris entre 200 et 350cellules/UI : terminer la phase intensive du traitement antituberculeux avant de débiter le traitement par les ARV ;
- Taux de CD4 > 350cellules/UI : 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 ;
  - utiliser une ligne temporaire composée de 3 INTI : AZT+3TC+ABC, si l'état du patient exige l'initiation rapide du traitement ARV.

➤ **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 INNTI (EFZ, NVP) qui ne sont pas efficaces sur le virus VIH 2 ou sur le VIH 1 de groupe O.

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

Le traitement préférentiel de première ligne est le suivant:

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)
- Abacavir (ABC) + Lamivudine (3TC) + Indinavir/Ritonavir (IDV/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, T CD4, CV 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 de 1<sup>ère</sup> ligne sera utilisé.

S'il y a suspicion de résistance, il faut la considérer comme un échec thérapeutique et proposer un schéma de 2ème ligne.

- Patient déjà sous traitement avec d'autres régimes ARV

Les patients en observation 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'IDV seul, doivent bénéficier préférentiellement de l'IDV associé au RTV. De même, pour tous les patients qui sont sous un schéma contenant la D4T depuis 24 mois et plus, il faut substituer la D4T en cas d'hépatites virales, de pancréatite et de neuropathie périphérique.

#### ❖ Traitement de 2ème 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

#### Echec thérapeutique

- Définition de l'échec thérapeutique

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

#### - Echec clinique

- Détérioration clinique avec apparition de nouvelles maladies opportunistes ou récurrence de maladies opportunistes autres que la tuberculose.
- Survenue ou récurrence d'une affection du stade OMS III ou IV.

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

#### - Echec immunologique

- Si le taux de lymphocytes TCD4 reste  $< 100 / \text{mm}^3$  à M12.
- Retour du nombre de lymphocytes TCD4 au niveau ou sous le niveau pré thérapeutique, en l'absence de la survenue d'une infection concomitante pouvant expliquer cette baisse.
- Baisse de plus de 50% du nombre de lymphocytes TCD4 par rapport au pic atteint sous traitement en l'absence de survenue d'une infection concomitante pouvant expliquer cette baisse.

#### Remarque :

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

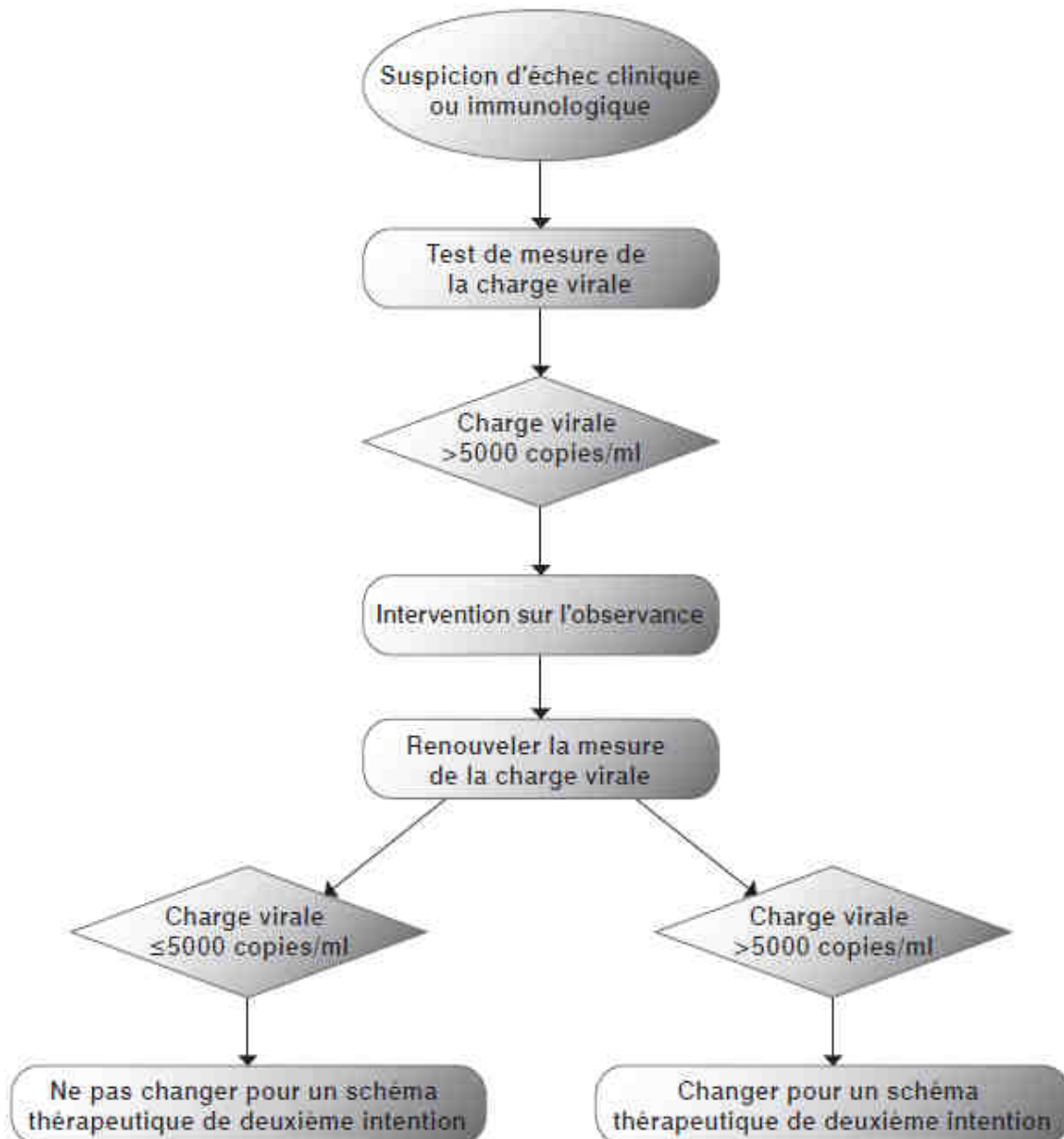
Si le taux de lymphocytes TCD4 reste bas après deux dosages consécutifs, il faut considérer qu'il s'agit d'un échec immunologique.

#### - Echec virologique

- Impossibilité de réduire la charge virale à un niveau indétectable après 6 mois de traitement bien conduit.
- Une charge virale détectable après une période de succès virologique.

Un échec thérapeutique sera documenté par deux mesures de la charge virale à un mois d'intervalle, mais la constatation d'un échec clinique et immunologique patent permettra d'affirmer l'échec de la première ligne de traitement.

Figure7 : La stratégie de mesure systématique de la charge virale pour identifier l'échec thérapeutique et changer de traitement selon l'OMS se résume sur l'algorithme ci-contre :



NOTE : Cet algorithme s'applique aussi à la recommandation portant sur la femme qui a été exposée à de la NVP dose unique pour une intervention de PTME, qui stipule de vérifier la charge virale tous les 6 mois après le début du traitement. [35]



## ❖ Schémas

### - Echec de 1ère ligne

#### Pour les échecs de 1ère ligne

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

- ✓ Vérifier l'observance;
- ✓ Contrôler la CV trois mois plus tard.

Si la CV plasmatique est  $\geq$  1000 copies/ml, modifier le traitement dès que possible et passer en 2ème ligne.

**Le schéma de 2<sup>ème</sup> ligne doit inclure au moins 2 nouvelles molécules dont l'une issue d'une famille différente des familles utilisées en première ligne. La lamivudine (3TC) ou l'Emtricitabine (FTC) doit être toujours maintenue en 2<sup>ème</sup> ligne.**

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

**2 inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques + 1 inhibiteur de protéase boosté**

Les IP préférentiels sont : Lopinavir-r (LPV-r) ; Atazanavir-r (ATV-r).

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

Schéma première ligne	Schéma 2 <sup>ème</sup> ligne	
	INTI	IP
(AZT ou D4T*) + (3TC ou FTC) + (EFV ou NVP)	3TC + DDI ou ABC + TDF ou TDF + 3TC $\pm$ (AZT)	+ LPV/r ou IDV/r
TDF + (3TC ou FTC) + (EFV ou NVP)	AZT ou DDI + 3TC	
ABC + (3TC ou FTC) + (EFV ou NVP)	DDI + 3TC $\pm$ (AZT) ou TDF + 3TC $\pm$ (AZT)	

(AZT ou D4T*) + ou (3TC ou FTC) + ou (ABC ou TDF)	EFV ou NVP + DDI	Ou ATV/r ou SQV/r
---	------------------	----------------------------

\* Pour les malades encore traités par D4T : retirer progressivement cette molécule conformément au plan de retrait.

L'association DDI + TDF n'est pas recommandée en raison d'une toxicité cumulée (pancréatique, lymphopénie TCD4) et des échecs virologiques précoces.

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

ABC + DDI GR ou TDF + LPV/RTV [10].

### ❖ Echec de 2<sup>ème</sup> ligne thérapeutique

#### Pour les échecs de 2<sup>ème</sup> ligne

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

- ✓ Vérifier l'adhésion ;
- ✓ Contrôler la CV trois mois plus tard.

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

- ✓ En cas d'absence de mutation de résistance, renforcer l'observance au traitement ;
- ✓ En cas de présence de mutation de résistance, remplacer par une combinaison de molécules actives (discussion multidisciplinaire).

Objectif du nouveau traitement : réduction de la CV d'au moins 2log à M3 et indéfectibilité à M 6.

- ✓ Utiliser 2 ou 3 molécules actives au sein de la nouvelle combinaison (y compris des molécules appartenant à des classes déjà utilisées).
- ✓ Toute combinaison doit comprendre au moins une molécule complètement active plus une nouvelle molécule comme le Darunavir (DRV) ou l'Etravirine (ETR) ou le Raltegravir (RAL) en fonction du résultat du test de résistance.

- ✓ Différer le changement si 2 molécules sont actives au vu du résultat du test de résistance sauf chez les patients très immunodéprimés et ceux ayant un risque élevé de dégradation clinique et/ou immunologique.
- ✓ Si les options thérapeutiques sont limitées, demander une utilisation compassionnelle des nouvelles molécules et la participation des essais cliniques sur de nouvelles molécules.

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

Choix des molécules de 3<sup>ème</sup> ligne :

Les patients en échec virologique de 2<sup>ème</sup> ligne doivent être gérés en fonction du résultat du test de génotypage de résistance.

### Optimisation de la nouvelle combinaison thérapeutique de 3ème ligne

- ✓ En cas de multirésistance aux INTI, éviter cette classe mais
  - Envisager de maintenir la Lamivudine (3TC) ou l'Emtricitabine (FTC) même en cas de présence de résistance documentée (mutation M184V).
- ✓ Sélectionner un IP boosté actif et éviter autant que possible l'utilisation de 2 IP boostés.
- ✓ L'Etravirine est potentiellement active sur certains profils de résistance aux INNTI de 1ère génération (Efavirenz et Névirapine).

### Schémas de troisième ligne :

Darunavir + *Etravirine*+ Raltégravir

Darunavir + Lamivudine (3TC) + Raltégravir

Etravirine + Lamivudine (3TC) + Raltégravir

### 2.2.2- Associations non recommandées

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

- ✓ La D4T associée à la DDI : majoration de la toxicité neurologique et pancréatique ;
- ✓ La DDI + 3TC + NVP : toxicité hépatique ;
- ✓ La D4T associée à l'AZT : phénomène de compétition sur le même site (effet antagoniste) ;

- ✓ L'EFZ + Rifampicine : diminution de la concentration de l'EFZ ;
  - ✓ La 3TC associée à l'Emtricitabine (FTC) : donne une phosphorylation ;
- DDI et ABC sont à éviter, à cause des problèmes cardiovasculaires.

La rupture de stock est liée généralement à un certain nombre de motifs:

- La petite quantité de stock de certaines molécules ARV à la PPM ;
- Le nombre élevé de patients sur certaines molécules est dû à leur facilité de prise.

### 3- Résistance du VIH aux ARV

#### - Historique

La résistance à un ARV a été rapportée pour la première fois il y a 12 ans chez des patients sous monothérapie par AZT. Depuis, les thérapeutiques ARV 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 ARV, dont on a démontré l'utilité pour optimiser le choix du traitement de 2<sup>ème</sup> ligne en cas d'échec. [36]

La résistance a été reconnue comme l'une des causes majeures d'échec thérapeutique. Elle est liée à l'apparition de mutations au niveau des gènes qui codent pour la transcriptase inverse et la protéase, entraînant des modifications de leur structure et une insensibilité aux ARV concernés.

Elle est une conséquence de la variabilité des différents types de VIH. [36]

Pour les IP, la résistance ne se manifestera que lorsque plusieurs mutations se seront accumulées sur le gène de la protéase d'un même génome viral [28].

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 ARV et l'émergence d'une résistance à celui-ci.

Le traitement ARV 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 INNTI est en général très fragile à la résistance, car une mutation unique peut être suffisante pour provoquer une résistance.

Les IP 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. [37]

La meilleure prévention de l'apparition de la résistance aux ARV consiste à diminuer de façon profonde et durable la CV [37]. 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.

#### **4- Principaux effets indésirables des antirétroviraux [38, 39, 40]**

##### **4.1- TOXICITE MITOCHONDRIALE**

La toxicité mitochondriale liée aux antirétroviraux est imputable en particulier aux inhibiteurs nucléosidiques. Tous n'ont pas le même potentiel de toxicité mitochondriale. La zidovudine, la stavudine et le didanosine sont le plus souvent incriminés.

###### **4.1.1. PHYSIOPATHOLOGIE**

Le mécanisme principal proposé est l'inhibition de l'ADN polymérase mitochondriale «  $\gamma$  » par les inhibiteurs nucléosidiques. Cette inhibition induit une altération de la production d'ATP, de la régulation de la production de radicaux libres et des mécanismes d'apoptose.

###### **4.1.2. FACTEURS FAVORISANTS**

La toxicité mitochondriale est favorisée par :

- Les insuffisances organiques.
- Les maladies opportunistes en rapport avec l'infection VIH.
- L'administration d'autres médicaments ayant un profil toxique similaire.

###### **4.1.3. DIAGNOSTIC**

La toxicité mitochondriale se manifeste par la survenue de :

- Myopathie (zidovudine) (17%).
- Neuropathie (stavudine, didanosine) (10-30%).

- Lipoatrophie périphérique (tous les INTI mais préférentiellement avec la stavudine) (50%).
- Pancréatite (stavudine, didanosine) (<1-6%).
- Stéatose hépatique et acidose lactique (stavudine, didanosine, AZT) (<1%).

Ces effets secondaires peuvent apparaître dans les jours suivant l'instauration du traitement.

Mais, en général, plus le traitement est prolongé, plus les manifestations de toxicité mitochondriale seront fréquentes et sévères.

Parfois, certaines manifestations toxiques, comme la neuropathie périphérique ou l'acidose lactique, peuvent s'aggraver après plusieurs semaines d'arrêt du traitement.

La capacité de récupération à l'arrêt du traitement varie suivant différents facteurs :

- l'organe atteint,
- la durée et la sévérité des symptômes,
- la durée du traitement.

Par exemple, la pancréatite survenant sous didanosine guérit rapidement et complètement. Au contraire, la neuropathie périphérique peut laisser des séquelles à type de déficit, surtout si la symptomatologie était sévère et ou si l'arrêt du traitement était tardif par rapport au début des signes.

#### **4.1.4. CONDUITE À TENIR**

En cas de survenue d'une toxicité mitochondriale, il faut arrêter le traitement antirétroviral incriminé.

Différentes thérapeutiques sont utilisées mais avec peu de succès : coenzymes (thiamine, riboflavine), vitamine C, antioxydants, L-carnitine.

## **4.2- HYPERSENSIBILITE**

L'hypersensibilité est imputable particulièrement aux INNTI, mais aussi à l'abacavir et au fosamprénavir. La survenue d'une hypersensibilité avec les autres INTI et IP est rare.

### **4.2.1. PHYSIOPATHOLOGIE**

Certains évoquent dans les causes possibles : le degré d'immunodéficience ou d'activation immunologique, la durée et le dosage du traitement, une altération du métabolisme médicamenteux et une coinfection CMV, ou EBV.

L'hypersensibilité médicamenteuse est cent fois plus fréquente chez les patients infectés par le VIH que dans la population générale.

#### **4.2.2. FACTEURS FAVORISANTS**

Il n'existe pas de facteur démographique, métabolique ou immunologique ni même une histoire d'hypersensibilité médicamenteuse chez les patients développant une symptomatologie d'hypersensibilité aux antirétroviraux.

#### **4.2.3. DIAGNOSTIC**

Le diagnostic est clinique.

Il s'agit fréquemment d'un érythème maculo-papuleux prurigineux, survenant avec ou sans fièvre. L'éruption cutanée est située préférentiellement au niveau du tronc et des bras. Elle survient en une à trois semaines de traitement. Des signes généraux (fièvre, frissons, arthralgies et myalgies) surviennent souvent avant (avec l'abacavir) ou au cours de l'éruption.

On décrit aussi des ulcérations buccales.

Certaines manifestations sont plus rares (<5% des cas) : syndrome de Stevens Johnson, nécrolyse épidermique, hépatite anictérique, hypotension, néphropathie, pneumopathie interstitielle (abacavir).

#### **4.2.4. CONDUITE À TENIR**

Environ 50% des hypersensibilités aux antirétroviraux régressent spontanément malgré la poursuite du traitement.

Toutefois, en cas d'atteinte des muqueuses, de forme bulleuse, de desquamation, d'atteinte hépatique (transaminases  $\geq 5$  fois la normale), de fièvre  $> 39^\circ$ , un arrêt du médicament antirétroviral incriminé est obligatoire.

Il existe un risque d'aggravation des symptômes après l'arrêt de l'antirétroviral, surtout si sa demi-vie est longue.

L'efficacité des antipyrétiques et des antiprurigineux n'a pas été démontrée, bien qu'ils soient habituellement utilisés en pratique.

La reprise thérapeutique d'un INNTI après un épisode d'hypersensibilité est possible, mais sous surveillance médicale étroite tandis qu'une telle attitude

est formellement contre-indiquée dans les cas d'hypersensibilité à l'abacavir.

Aucune étude n'a été conduite sur l'indication ou non de la désensibilisation. Mais, en ce qui concerne l'hypersensibilité aux antirétroviraux, l'administration de doses subthérapeutiques favoriserait le développement de résistances (surtout avec les INNTI).

### **4.3- Anomalies de la répartition des graisses ou lipodystrophie**

#### **4.3.1- Physiopathologie de la lipodystrophie**

Les INTI (surtout les analogues thymidiniques : zidovudine et stavudine) sont le plus souvent responsables de la survenue d'une lipoatrophie, en induisant une lipolyse, et dans certaines conditions, une apoptose des adipocytes.

Les IP, quant à eux, sont incriminés dans la survenue d'une lipohypertrophie ; ils inhiberaient les protéines de régulation adipocytaire qui ont des similitudes avec le site catalytique de la protéase du VIH. Ils induiraient ainsi une résistance à l'insuline. [41]

#### **4.3.2. FACTEURS FAVORISANTS**

La lipodystrophie augmente avec l'âge.

On retrouve aussi comme facteurs favorisant le sexe féminin, l'ancienneté et la sévérité de l'infection par le VIH, la durée cumulée des traitements antirétroviraux. Un faible poids avant l'instauration du traitement favoriserait aussi la survenue d'une lipodystrophie.

#### **4.3.3. DIAGNOSTIC**

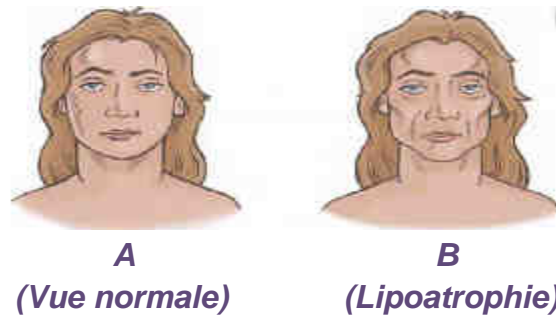
C'est suite à l'apparition de la classe des inhibiteurs de la protéase que furent décrits les premiers cas de lipodystrophie. Des modifications de la répartition des graisses sont observées sans variation du poids corporel.

Le diagnostic est avant tout clinique et repose sur différents tableaux :

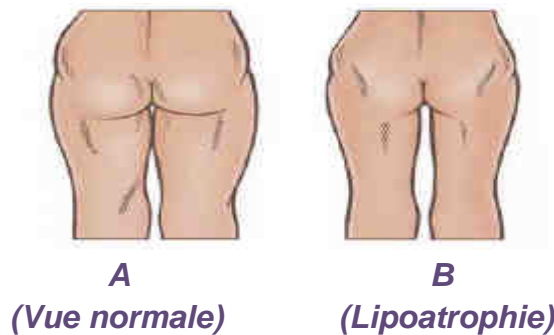
- **La lipoatrophie** ou fonte adipeuse, située préférentiellement au niveau du visage, des fesses et des membres.



**Figure8:** Lipoatrophie dans la zone faciale se traduisant par des joues creuses et une fonte de la graisse dans la région temporale, ce qui confère au front un aspect proéminent. [12]

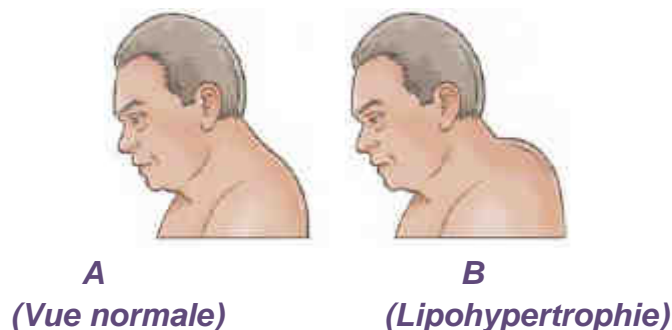


**Figure9:** Lipoatrophie au niveau des jambes et des fesses qui peut rendre les fesses plates et causer l'amaigrissement des jambes et des cuisses. [42]



- **La lipohypertrophie** ou accumulation de tissu adipeux, localisée principalement au niveau du tronc, avec augmentation du volume des seins, de la région cervicale («bosse de bison») et augmentation du tissu graisseux intra-abdominal.

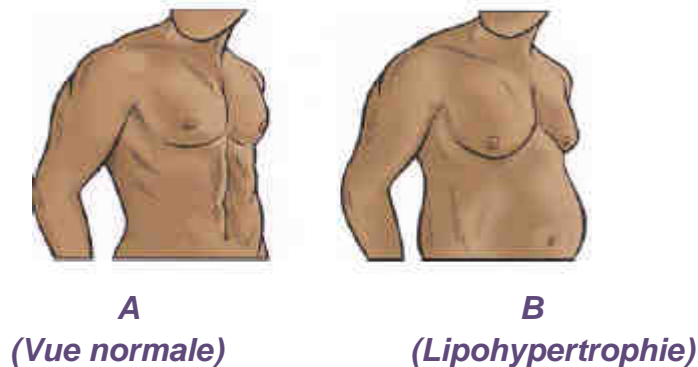
**Figure10:** Lipohypertrophie au niveau cervical qui engendre un excès de graisse dans la région des épaules et à l'arrière du cou. [42]



**Figure11:** Lipohypertrophie au niveau des seins et du ventre.

*L'accumulation de graisse peut donner l'impression que les hommes souffrent de gynécomastie et provoquer une augmentation du volume mammaire chez la femme.*

*L'excès de la graisse du ventre donne l'apparence d'un ventre ballonné et d'une taille épaissie. [42]*



- **Le syndrome mixte** associant lipoatrophie et lipohypertrophie. Ces deux formes coexistent très souvent chez un même patient et sont volontiers associées à des anomalies lipidiques et glucidiques.

#### 4.3.4- CONDUITE À TENIR

Dans la prévention et la correction des **lipoatrophies**, il est recommandé de substituer les INTI analogues de la thymidine, en particulier la stavudine et la zidovudine, par d'autres INTI moins toxiques comme l'abacavir ou le tenofovir. Un traitement sans INTI peut également être proposé.

En ce qui concerne les **lipohypertrophies**, attribuées aux IP, il est possible de les remplacer par des INNTI ou d'autres IP moins délétères au niveau métabolique.

L'utilisation des nouvelles classes d'antirétroviraux est possible, cependant il n'existe aucune donnée de l'impact de ces molécules sur les adipocytes.

La nouvelle stratégie thérapeutique sera décidée en fonction de l'historique du traitement, des échecs antérieurs, des résistances et nécessitera une réévaluation de la charge virale plasmatique dans le mois qui suit le changement. [32]

#### 4.4- Anomalies métaboliques

##### 4.4.1- Anomalies du métabolisme lipidique

Les troubles du métabolisme lipidique sous traitement ARV sont très fréquents.

Il peut s'agir d'une hypertriglycémie (avec triglycides > 2g/L ou 2,3mM/L), d'une hypercholestérolémie par augmentation du LDL cholestérol

(>1,6g/L ou 4,1mM/L) associée à une possible diminution du HDL cholestérol (<0.35g/L ou 0,9mM/L).

#### a. Facteurs favorisants

Les facteurs favorisant la survenue d'une dyslipidémie sont :

- L'âge,
- L'existence d'un diabète,
- L'obésité tronculaire,
- Les antécédents familiaux et personnels d'anomalies lipidiques.
- L'hygiène alimentaire,
- L'état d'immunodépression et la nature du traitement ARV.

#### b- Physiopathologie

La physiopathologie de ces désordres lipidiques est multifactorielle et il existe une relation entre ces troubles, le syndrome lipodystrophique, l'infection à VIH et les ARV. [43]

La responsabilité de chaque antirétroviral est difficilement évaluable en raison de l'association des molécules au sein des multithérapies.

Cependant, il a été montré que certains IP, dont le ritonavir, présentent un effet direct hépatique sur la production de VLDL cholestérol. Ainsi, l'utilisation de ritonavir comme « booster » des autres IP, à partir de 200mg/jour, suffit à modifier de manière significative les paramètres lipidiques, avec notamment une augmentation des triglycérides.

Des anomalies lipidiques peuvent s'observer avec les INTI, toxicité mitochondriale (D4T) ou avec les INNTI (dont EFV), contribue à l'augmentation des taux de triglycérides et de cholestérol sanguins. [32]

#### c. Diagnostic

Le diagnostic repose sur le bilan lipidique après 12 h de jeun, en régime alimentaire stable.

Il comporte un dosage du cholestérol total et des triglycérides.

Il doit être réalisé avant toute proposition thérapeutique et au moins une fois par an.

#### d. Conduite à tenir

Comme pour les patients non VIH, on doit commencer par les règles hygiéno-diététiques :

- Arrêt du tabagisme,
- Pratique d'une activité physique,
- Limitation des boissons alcoolisées,
- Limitation de l'apport glucido-lipidique,
- Régime hypocalorique en cas de surpoids.

En cas d'augmentation isolée ou associée du LDL-cholestérol, le traitement de choix est une statine. Seule la pravastatine est recommandée en commençant à faible dose. Il faut être vigilant quant aux risques d'interaction médicamenteuse avec les antiprotéases (interaction des statines avec le cytochrome P450).

Un dosage tous les 3 à 6 mois du CPK et des transaminases doit être réalisé après initiation du traitement hypolipémiant.

En cas d'hypertriglycéridémie isolée importante (triglycéridémie > 10g/L), un traitement par fibrate s'impose (fénofibrate ou gemfibrozil). Le bilan hépatique et les enzymes musculaires doivent être surveillés. En cas d'hypertriglycéridémie de 2 à 10 g/L, le traitement par fibrate sera discuté en fonction des autres risques cardiovasculaires.

On peut aussi proposer une modification thérapeutique des antirétroviraux.

La substitution du ritonavir pleine dose ou de l'indinavir par de l'atazanavir ou de la névirapine semble améliorer le profil lipidique.

#### **4.4.2- Anomalies du métabolisme glucidique**

Les anomalies glucidiques sont plus fréquentes chez les patients sous ARV. On distingue différents stades :

- L'intolérance au glucose, définie par une glycémie à jeun comprise entre 5,6 et 7mmol/L (ou 1,26g/L).
- Le diabète, caractérisé par une :
  - Glycémie à jeun  $\geq$  7mmol/L (ou 1,26g/L),
  - Glycémie  $\geq$  11 mmol/L (ou 2g/L) à n'importe quel moment de la journée ou deux heures après l'ingestion de 75g de glucose au cours d'une hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO). [44]

##### **a. Facteurs favorisants**

Les facteurs favorisant la survenue d'une dyslipidémie sont :

- L'âge,
- L'existence d'un diabète,

- L'obésité tronculaire,
- Les antécédents familiaux et personnels d'anomalies glucidiques.

### **b. Physiopathologie**

Les IP induisent une insulino-résistance par une action immédiate au niveau du transporteur du glucose GLUT-4 et par une action sur le tissu adipeux, qu'il existe une lipoatrophie ou une lipohypertrophie.

L'indinavir est celui qui induit le plus de résistance à l'insuline. L'atazanavir aurait, quant à lui, un effet moindre. [44]

Par conséquent l'utilisation de certains IP (ritonavir, indinavir, lopinavir) et de certains INTI (D4T, AZT) qui engendrent des phénomènes de lipodystrophie, seront à l'origine d'un sur-risque d'apparition d'anomalies glucidiques.

### **c. Diagnostic**

Le diagnostic repose sur la mesure de la glycémie à jeun.

On parle d'intolérance au glucose lorsque la glycémie est comprise entre 1,10 et 1,26g/L et de diabète lorsqu'elle est >1,26 g/L à deux reprises.

### **d. Conduite à tenir**

En cas de diabète, le suivi est identique à celui des patients non VIH :

- Les apports caloriques ne doivent être diminués qu'en cas de surpoids.
- Dans tous les cas, il est conseillé de diminuer la consommation de sucres rapides et d'acides gras saturés et d'augmenter la consommation de fibres.
- La pratique d'un exercice physique doit être régulière (30 mn/j en moyenne).
- Le tabac doit être proscrit et l'hypertension artérielle contrôlée.

Le traitement de choix du diabète chez les patients infectés par le VIH est la metformine.

## **4.5- Risque cardiovasculaire**

### **4.5.1- Epidémiologie**

Le risque cardiovasculaire est une problématique majeure à prendre en compte dans le suivi des patients séropositifs pour le VIH.

En effet, le risque de maladies cardiovasculaires, et tout particulièrement d'infarctus du myocarde, y est plus élevé que dans la population générale.

Les maladies cardiovasculaires constituent la quatrième cause de décès des patients infectés par le VIH.

Certains traitements antirétroviraux présentent un effet délétère sur le système cardiovasculaire, d'une part par leurs effets sur les métabolismes glucidiques et lipidiques et d'autre part en provoquant une inflammation chronique des vaisseaux qui favorise l'athérome. [45]

#### **4.5.2. Facteurs de risque**

Les facteurs de risque cardio-vasculaires classiques (âge, antécédents familiaux, HTA....) sont retrouvés chez les patients VIH avec la même fréquence que dans la population normale, à l'exception du tabagisme beaucoup plus fréquent.

Les facteurs de risque spécifiques chez les patients VIH sont : l'infection par le VIH lui-même, un traitement par IP de durée supérieure à deux ans, l'obésité abdominale.... [32]

#### **4.5.3. Conduite à tenir et prévention du risque cardio-vasculaire**

L'objectif principal de la prévention sera d'identifier les patients à haut risque cardiovasculaire et de leur proposer une prise en charge thérapeutique.

Dans un premier temps, il faudra inciter au sevrage du tabagisme, compte tenu de son impact fort sur la survenue d'infarctus du myocarde et à des mesures hygiéno-diététiques adaptées.

Dans un second temps, le médecin a recours à une thérapeutique médicamenteuse. La prescription d'aspirine (KARDEGICR), à posologie variant de 75 à 325 mg/j en fonction du risque cardio-vasculaire, est recommandée, ainsi que la prise en charge des dyslipidémies. De plus, si le traitement ARV comportait un IP, il sera remplacé par une molécule appartenant à une autre classe.

L'objectif de ces différentes mesures est d'obtenir un taux de LDL-cholestérol compris entre 1,0 et 1,9g/L en fonction du niveau de risque cardiovasculaire.

L'hypertension artérielle devra également être traitée, selon les mêmes recommandations que pour la population générale. [32]

### **4.6- Complications osseuses**

Au cours des dernières années, les complications osseuses ont pris une place importante dans la pathologie VIH.

L'imputabilité des IP dans la survenue d'une ostéopénie ou d'une ostéoporose n'est pas assez étayée. On sait à l'heure actuelle que certains

facteurs de risque classiques comme l'amaigrissement, l'alcool, l'hypogonadisme, l'immobilisation et le tabagisme ont été retrouvés fréquemment chez les patients infectés par le VIH.

Actuellement, la réalisation à titre systématique d'une ostéodensitométrie n'est pas recommandée mais un dépistage ciblé doit être proposé aux patients ayant plusieurs facteurs de risque.

Dans tous les cas (ostéopénie ou ostéoporose), une supplémentation calcique et en vitamine D sera prescrite en cas de carence d'apport.

Un traitement médicamenteux par biphosphonate est recommandé en cas d'ostéoporose avérée (T-score < -2,5) associée à un autre facteur de risque de fracture pathologique (antécédent familial ou personnel de fracture, tabagisme, faible poids, immobilisation).

A titre préventif, il faut maintenir des apports alimentaires suffisants en calcium (>800 mg/j), éviter l'amaigrissement, favoriser l'activité physique régulière en charge, proscrire le tabagisme, éviter la prescription de corticoïdes au long cours.

## **II- METHODOLOGIE**

### **1. Type et durée d'étude :**

Nous avons réalisé une étude prospective sur une période allant de janvier 2011 à septembre 2011 soit neuf (9) mois. Elle a concernée les patients atteints du VIH (1 ou 2 ou 1+2) et sous traitement ARV suivi dans le service d'Hépatogastro-entérologie au CHU Gabriel TOURE de Bamako (Mali).

### **2. Lieu d'étude :**

Notre étude a été menée au service d'Hépatogastro-entérologie où se fait la prescription et à la pharmacie où est effectuée la dispensation des ARV.

### **3. Patients :**

Patients adultes qui étaient réguliers et sous ARV.

#### **3-1. Critère d'inclusion :**

Etaient inclus dans notre étude les patients suivis régulièrement vivant avec le VIH et sous ARV depuis une période supérieure ou égale à 1 mois et ayant subi au moins un changement de traitement, ce critère d'inclusion a été retenu pour éviter la confusion entre les effets indésirables liés aux antirétroviraux en cours et les antirétroviraux passés, lors d'un changement de schéma thérapeutique.

#### **3-2. Critère de non inclusion :**

Les malades VIH positifs non vus après une première prescription d'ARV.

#### **3-3. Méthodes :**



Un questionnaire individuel a été préétabli pour la collecte des données. Il a été rempli après interrogatoire des patients et consultation du logiciel Esope (logiciel de suivi des PVVIH) dans le service d'Hépatologie Gastro-entérologie et du fichier Excel (fichier d'enregistrement et de suivi des PVVIH sous ARV) à la pharmacie.

### **3-4. Les variables d'étude :**

- Données sociodémographiques : âge, sexe, statut matrimonial, activité menée, niveau d'étude.
- Variables virologique et immunologique : Type de VIH, Taux de CD4, CV.
- Variable thérapeutique : schéma thérapeutique (schémas d'ARV utilisés).
- Les effets secondaires survenus au cours du traitement.
- La durée du traitement.

### **3-5. Méthode de traitement et d'analyse des données :**

Les données ont été saisies et analysées avec les logiciels SPSS version 16.0 et Excel 2007.

Le document de thèse a été saisi sur Word 2007.

Les tests statistiques utilisés sont le test du Chi<sup>2</sup> de Pearson ou le test exact de Fisher.

### **3-6. Aspect éthique :**

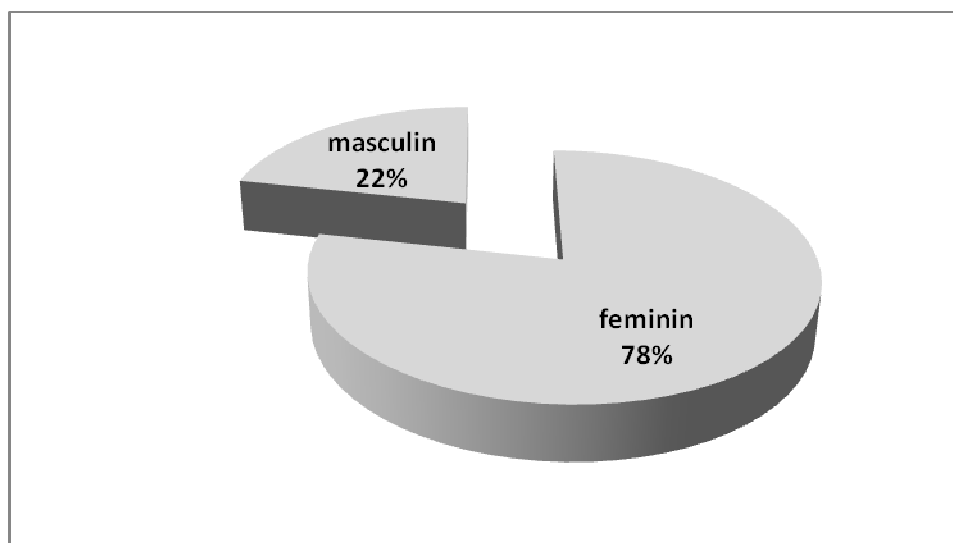
Le consentement éclairé de chaque malade a été demandé et obtenu verbalement avant leur inclusion dans notre étude.

### III- Résultats

Parmi les 1343 patients sous ARV et suivis régulièrement dans le service d'Hépatogastro-entérologie du CHU Gabriel Touré, 250 patients ont effectué au moins un changement de traitement soit une fréquence de 18,6%.

#### 1- Description sociodémographique

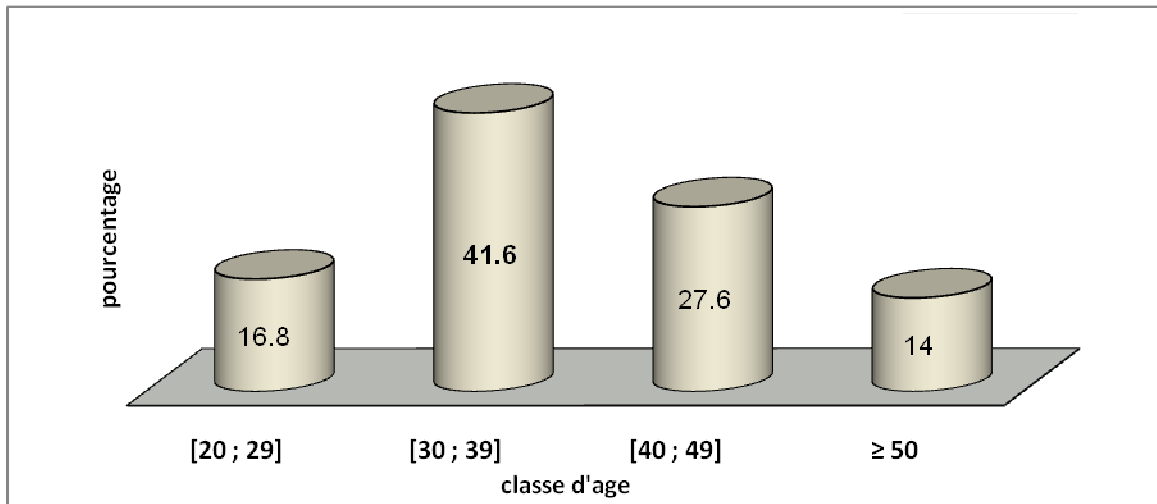
##### a. Le sexe :



*Figure 12 : répartition des patients selon le sexe.*

Le sexe féminin était le plus représenté avec 78,4%.

##### b. L'âge :



**Figure 13** : répartition des patients selon les tranches d'âge.

Les patients de la tranche d'âge de 30-39 ans étaient les plus représentés avec 41,6% des cas.

L'âge moyen a été de  $38,37 \pm 9,69$  avec des extrêmes de 20 et 70 ans.

### c. Le statut matrimonial

Tableau III : le statut matrimonial.

Statut matrimonial	Effectif	Pourcentage
<b>Marié</b>	<b>173</b>	<b>69,2</b>
Célibataire	16	6,4
Veuf (ve)	52	20,8
Divorcé	9	3,6
Total	250	100

Les mariés étaient les plus représentés avec 69,2%.

### d. L'activité menée.

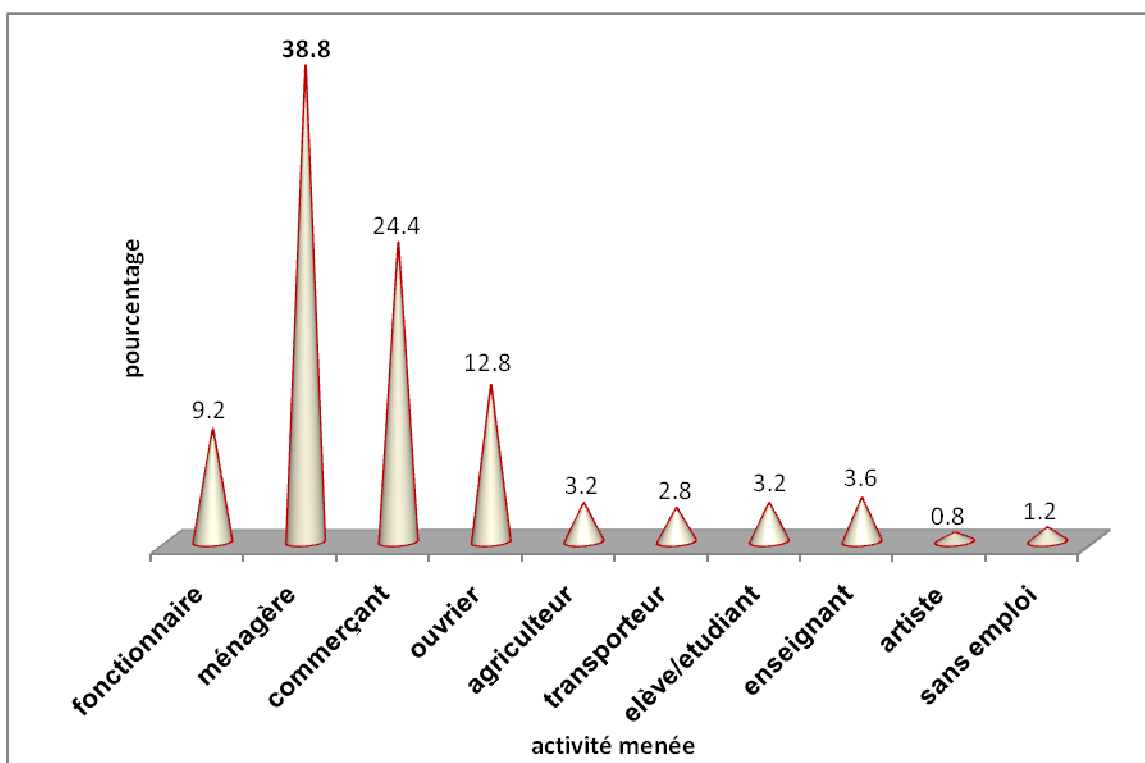


Figure 14 : répartition des patients selon l'activité menée.

Les ménagères ont été les plus représentées avec 38,8%.

#### e. Le niveau d'étude

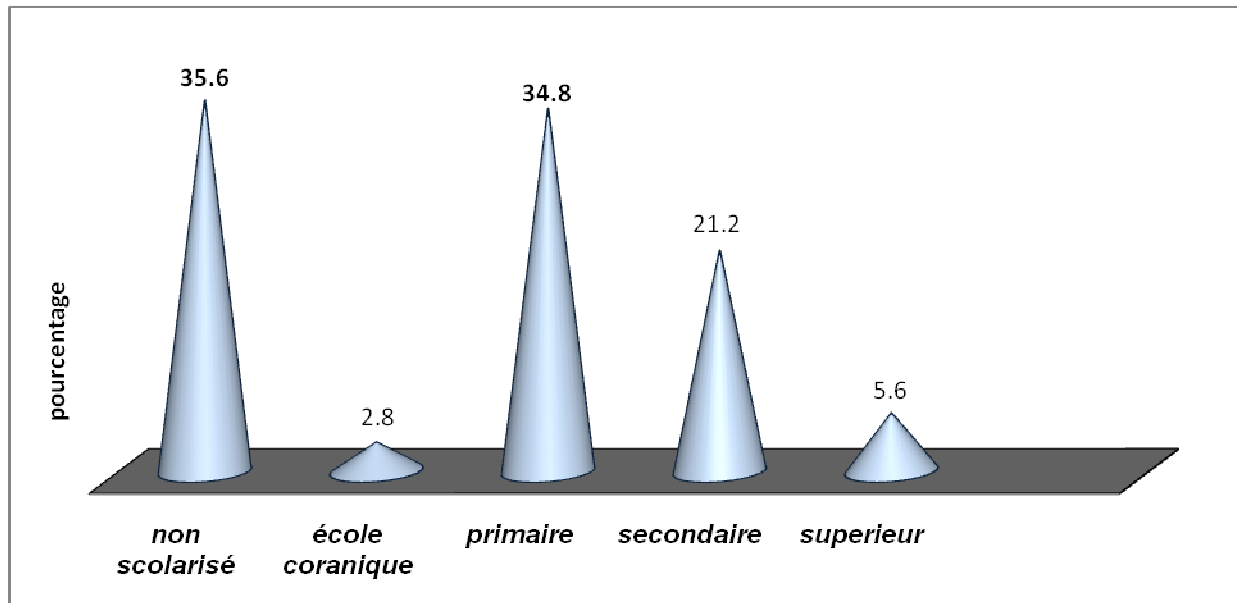


Figure 15 : répartition des patients selon le niveau d'étude.

Les patients non scolarisés et de niveau primaire étaient les plus représentés avec respectivement 35,6 et 34,8%.

## 2- Variable biologique.

### a. Le type de VIH :

Tableau IX : le type de VIH.

Type VIH	Effectif	Pourcentage
1	224	89,6
2	22	8,8
1+2	4	1,6
Total	250	100

Les patients infectés par le VIH 1 étaient les plus nombreux.

## 3- Variables thérapeutiques

### a. Les protocoles et schémas thérapeutiques

Tableau V : Les protocoles et schémas thérapeutiques.

Schéma	Molécules	Effectif	Pourcentage
2INTI + 1INNTI	ABC + DDI + EFV	1 (0,4%)	76
	(FTC + TDF + EFV)	14 (5,6%)	
	DDI + 3TC + EFV	3 (1,2%)	
	DDI + ABC +EFV	1 (0,4%)	
	(AZT + 3TC) + EFV	39 (15,6%)	
	ABC + 3TC + EFV	7 (2,8%)	
	(3TC + TDF) + EFV	12 (4,8%)	
	DDI + TDF + NVP	1 (0,4%)	
	<b>(AZT + 3TC + NPV)</b>	<b>59 (23,6%)</b>	
	ABC + 3TC +NVP	3 (1,2%)	
2INTI + IP	DDI + 3TC + LPV/r	2 (0,8%)	19,2
	DDI + ABC + LPV/r	2 (0,8%)	
	(AZT + 3TC) + LPV/r	13 (5,2%)	
	ABC + 3TC + LPV/r	13 (5,2%)	
	(FTC + TDF) + LPV/r	18 (7,2%)	
3INTI	(3TC + AZT) + ABC	12 (4,8%)	4,8
<b>Total</b>		250 (100%)	100

L'association de 2INTI + 1INNTI a été la plus utilisée avec 76%.

La combinaison fixe (AZT + 3TC + NVP) a été la plus utilisée avec 23,6%.

**NB : la parenthèse est utilisée pour signifier que l'association est en combinaison fixe.**

**b. Le nombre de changement de traitement**

Tableau VI : Le nombre de changement de traitement.

Fréquence	Effectif	Pourcentage
1	200	80
2	38	15,2
3	8	3,2
4	4	1,6
Total	250	100

La plupart des malades de notre échantillon a subi un seul changement soit 80%.

**c. Le délai de changement**

Tableau VII : Le délai de changement.

Mois	Effectif	Pourcentage
< 2	19	7,6
3-4	24	9,6
<b>5-6</b>	<b>130</b>	<b>52</b>
7-8	30	12
>8	47	18,8
Total	250	100

La majorité de nos patients avait fait un changement de traitement entre le 5<sup>ème</sup> et le 6<sup>ème</sup> mois soit 52%.

Les patients avaient une durée de traitement allant de 1 à 9 mois.

#### 4- Les substitutions et motifs de changement

##### a. Les motifs de changement

Tableau VIII : répartition des patients selon les motifs de changements.

Motifs de changements	Effectif	Pourcentage
<b>Effets secondaires</b>	<b>94</b>	<b>37,6</b>
Pathologies associées	19	7,6
Résistance	21	8,4
Rupture	48	19,2
Autres	18	7,2
Total	250	100

Les effets secondaires étaient les plus représentés avec 37,6%.

La rupture a été le second motif de changement avec 19,2%.

##### - Effets secondaires en cause de substitution

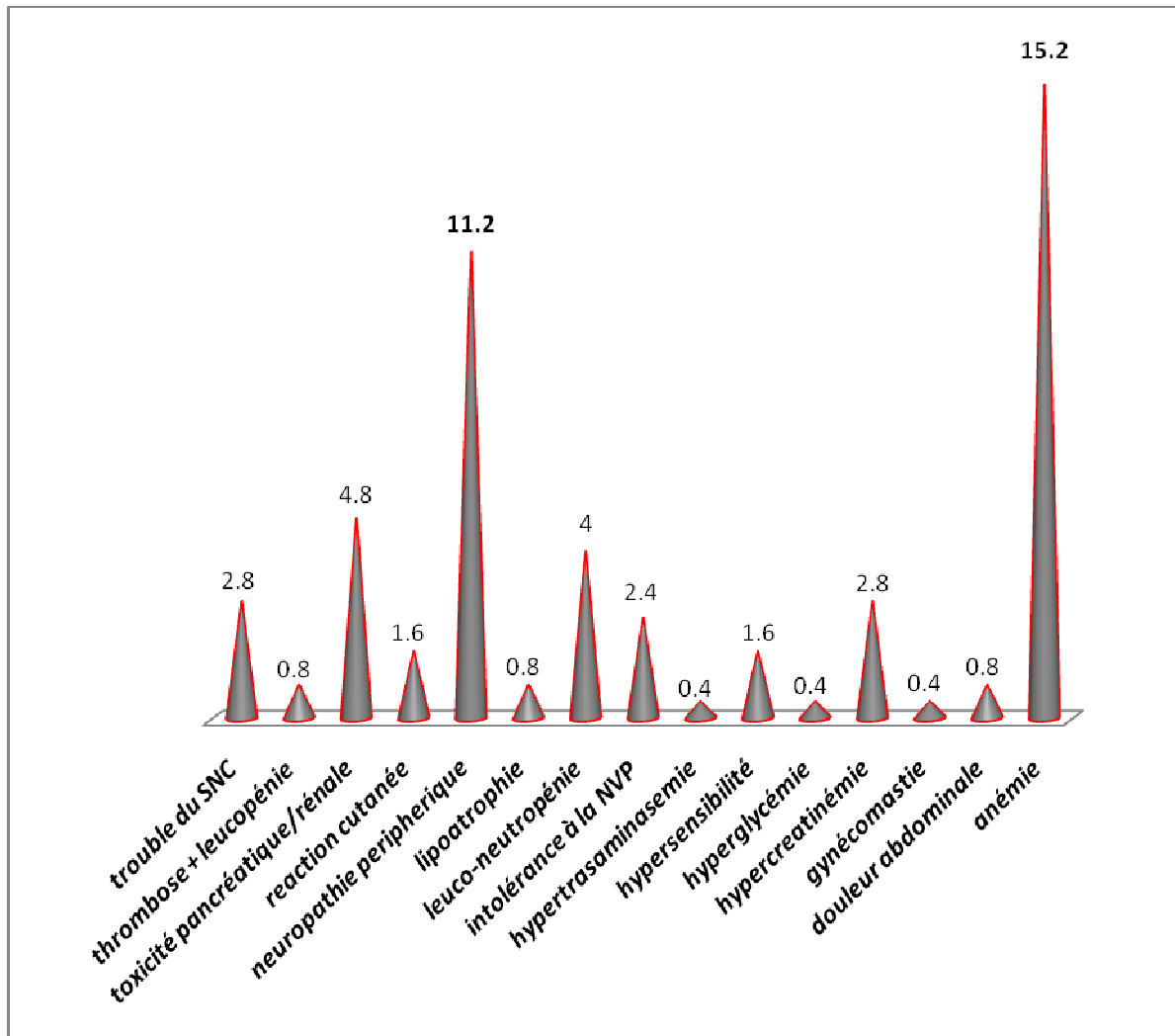


Figure 16 : répartition des patients selon les motifs de substitution.

Parmi les effets secondaires rapportés, l'anémie et la neuropathie périphérique étaient les plus fréquentes avec respectivement 15,2% et 11,2%.

## b. Les motifs de substitution



**Tableau IX : répartition des patients selon la substitution d'une seule molécule incriminée.**

Molécules substituées	Motifs	Molécules substituant	Effectif (n = 182)	Fréquence
3TC	Arrêt multiple	FTC	2	1,10
ABC	Hypersensibilité	AZT	26	14,29
		TDF		
	Tuberculose	LPV/r		
	Rupture	AZT		
		TDF		
		EFV		
AZT	Anémie	ABC	65	35,71
	AghBs positif	TDF		
	Leucopénie	ABC		
	Multirésistance			
	Neutropénie	TDF		
	Neuropathie périphérique	ABC		
		TDF		
	Thrombopénie	TDF		
D4T	Retrait stratégique	ABC	25	13,73
		AZT		
		TDF		
	Toxicité	AZT		
		TDF		
	Neuropathie périphérique	AZT		
DDI	Diabète	TDF	7	3,85
	Neuropathie périphérique	3TC		
		TDF		
EFV	Grossesse	NVP	16	8,79
	Insomnie+somnolence			
	Résistance	LPV/r		
	Trouble du SNC	NVP		
FTC	Hyperglycémie	3TC	1	0,55
LPV/r	Fin de grossesse	EFV	3	1,65
	Rupture	ABC		
NVP	Dermatose	LPV/r	6	3,30
	Résistance			
	Toxicité	EFV		
	Tuberculose	EFV		
TDF	Rupture	ABC	31	17,03
		FTC+TDF		
		ABC		
	Toxicité rénale	AZT		
		ABC		
		AZT		
Total			182	100

Selon la substitution d'une seule molécule, l'AZT a été la plus substituée avec 35,7%.

**Tableau X : répartition des patients selon la substitution de deux molécules incriminées.**

Molécules substituées	Motifs	Molécules substituant	Effectif (n = 60)	Fréquence
<b>3TC + ABC</b>	Rupture	FTC+TDF	2	3,33
	Résistance	TDF+LPV/r		
<b>3TC+LPV/r</b>	Fin de traitement antituberculeux	FTC+EFV	1	1,67
<b>3TC+NVP</b>	Intolérance à la NVP	FTC+EFV	2	3,33
	Après grossesse	FTC+EFV		
<b>ABC + AZT</b>	Rupture	TDF+LPV/r	1	1,67
<b>ABC+EFV</b>	Trouble du SCN	TDF+NVP	1	1,67
<b>(AZT+3TC)</b>	Anémie	FTC+TDF	10	16,67
	AgHbs			
	Inobservance			
<b>AZT+EFV</b>	Anémie	ABC+NVP	16	<b>26,67</b>
	Résistance	ABC+LPV/r		
		TDF+LPV/r		
<b>AZT+NVP</b>	Grossesse + CD4 stable	TDF+LPV/r	9	15
	Résistance			
	AgHbs +	FTC+TDF		
<b>DDI+ABC</b>	Douleur abdominale	(TDF+3TC)	3	5
	Eruption cutanée			
<b>FTC+EFV</b>	Grossesse	3TC+NVP	6	10
	Lipoatrophie			
	Hypercréatinémie	ABC+3TC		
	Resistance	3TC+LPV/r		
<b>(TDF+3TC)</b>	Rupture	FTC+TDF	4	6,67
		FCT+EFV		
<b>FTC+TDF</b>	Hypertransaminasémie	ABC+3TC	2	3,33
	Vertige	3TC+NVP		
<b>TDF+NVP</b>	Résistance	ABC+LPV/r	1	1,67
<b>D4T+NVP</b>	Résistance	ABC+LPV/r	2	3,33
<b>Total</b>			60	100

Les deux molécules AZT + EFV ont été les plus incriminées (26,67%) dont les motifs de changements étaient l'anémie et la résistance.

Tableau XI : répartition des patients selon la substitution de tout le schéma.

Molécules substituées	Motifs	Molécules substituant	Effectif	Fréquence
(D4T+3TC+NVP)	Anémie	(FTC+TDF+EFV)	4	50
	Dermatose			
	Lipoatrophie			
(AZT+3TC+NVP)	AgHbs positif	(AZT+3TC+NVP)	2	25
	Arrêt multiple			
(FTC+TDF+EFV)	Grossesse	(AZT+3TC+NVP)	2	25
<b>Total</b>			8	100

Le changement complet de traitement a concerné en grande partie les schémas comportant la névirapine (NVP).

### 5- Etude comparative des variables en fonction du nombre de changement

Tableau XIII : répartition des fréquences de changements selon le sexe.

Sexe	Nombre de changement				Probabilité
	1 (n = 200)	2 (n = 38)	3 (n = 8)	4 (n = 4)	
Masculin	46 (85%)	6 (11%)	0	2 (4%)	10 <sup>-6</sup>
Féminin	154 (79%)	32 (16%)	8 (4%)	2 (1%)	10 <sup>-6</sup>

Les patients ayant effectués un seul changement étaient les plus nombreux quels que soit le sexe, 85% pour le sexe masculin et 79% pour le sexe féminin.

Tableau XIV : répartition des fréquences de changements selon l'âge.

Classe d'âge	Nombre de changement				Probabilité
	1 (n = 200)	2 (n = 38)	3 (n = 8)	4 (n = 4)	
20-29	47 (77,0%)	10 (16,4%)	1 (1,6%)	3 (4,9%)	10 <sup>-6</sup>
30-39	76 (76,8%)	19 (19,2%)	3 (3,0%)	1 (1,0%)	10 <sup>-6</sup>
40-49	47 (81,0%)	8 (13,8%)	3 (5,2%)	0	10 <sup>-6</sup>
≥ 50	30 (93,8%)	1 (3,1%)	1 (3,1%)	0	10 <sup>-6</sup>

Les patients ayant effectués un seul changement étaient les plus nombreux quelle que soit la tranche d'âge.

Tableau XV : répartition des fréquences de changements selon le statut matrimonial.

Statut matrimonial	Nombre de changement				probabilité
	1 (n = 200)	2 (n = 38)	3 (n = 8)	4 (n = 4)	
Marié(e)	138 (80%)	27 (16%)	6 (3%)	2 (1%)	0,000
Célibataire	13 (81%)	2 (13%)	0	1 (6%)	0,000
Veuf/Veuve	41 (79%)	8 (15%)	2 (4%)	1 (2%)	10 <sup>-6</sup>
Divorcé(e)	8 (89%)	1 (11%)	0	0	0,000

Le statut matrimonial n'avait aucune incidence sur le changement de traitement.

Tableau XVI : répartition des fréquences de changements selon l'activité menée.

Activité menée	Nombre de changement				probabilité
	1 (n = 200)	2 (n = 38)	3 (n = 8)	4 (n = 4)	
Fonctionnaire	17 (74%)	5 (22%)	0	1 (4%)	0,000
Ménagère	79 (81%)	15 (15%)	2 (2%)	1 (1%)	10 <sup>-6</sup>
Commerçant	48 (79%)	10 (16%)	2 (3%)	1 (2%)	10 <sup>-6</sup>
Ouvrier	24 (75%)	5(16%)	3 (9%)	0	0,000
Agriculteur	8 (100%)	0	0	0	0,000
Transporteur	7 (100%)	0	0	0	0,000
Elève/étudiant	6 (75%)	1 (13%)	0	1 (13%)	0,002
Enseignant	7 (78%)	2 (22%)	0	0	2.10 <sup>-4</sup>
Artiste	1(50%)	0	1 (50%)	0	0,000
Sans emploi	3 (100%)	0	0	0	0,000

Les patients ayant effectué un seul changement étaient les plus nombreux quelle que soit l'activité menée.

Tableau XVII : répartition des fréquences de changements selon le niveau d'étude.

Niveau d'étude	Nombre de changement				probabilité
	1 (n = 200)	2 (n = 38)	3 (n = 8)	4 (n = 4)	
Non scolarisé	69 (78%)	15 (17%)	3 (3%)	2 (2%)	10 <sup>-6</sup>
Ecole coranique	6 (86%)	1(14%)	0	0	2.10 <sup>-4</sup>
Primaire	72 (83%)	13 (15%)	2 (2%)	0	10 <sup>-6</sup>
Secondaire	44 (83%)	5 (9%)	3 (6%)	1 (2%)	10 <sup>-6</sup>
Supérieur	9 (64%)	4 (29%)	0	1 (7%)	3.10 <sup>-4</sup>

Les patients ayant effectué un seul changement étaient les plus nombreux quel que soit le niveau d'étude.

Tableau XVIII : répartition des fréquences de changements selon le type VIH.

Type de VIH	Nombre de changement				probabilité
	1 (n = 200)	2 (n = 38)	3 (n = 8)	4 (n = 4)	
1	177 (79%)	38 (17%)	5 (2%)	4 (2%)	10 <sup>-6</sup>
2	20 (91%)	0	2 (9%)	0	0,000
1+2	3 (75%)	0	1 (25%)	0	0,046

Les patients ayant effectué un seul changement étaient les plus nombreux quel que soit le type de VIH.

Tableau XIX : répartition des fréquences de changements selon le protocole thérapeutique.

Schéma	Nombre de changement				Probabilité
	1 (n = 200)	2 (n = 38)	3 (n = 8)	4 (n = 4)	
2INTI + 1INNTI	154 (81%)	30 (16%)	4 (2%)	2 (1%)	10 <sup>-6</sup>
2INTI + IP	34(71%)	8 (17%)	4 (8%)	2 (4%)	0,000
3INTI	12 (100%)	0	0	0	0,000

Les patients ayant effectué un seul changement étaient les plus nombreux quel que soit le schéma utilisé.

Tableau XX : répartition des fréquences de changements selon la durée.

Mois	Nombre de changement				Probabilité
	1 (n = 200)	2 (n = 38)	3 (n = 8)	4 (n = 4)	
≤ 2	19 (100%)	0	0	0	0,000
3-4	21 (88%)	2 (8%)	1 (4%)	0	0,000
5-6	96 (74%)	25 (19%)	6 (5%)	2 (2%)	5.10 <sup>-5</sup>
7-8	22 (73%)	8 (27%)	0	0	0,000
>8	42 (88%)	3 (6%)	1 (2%)	2 (4%)	10 <sup>-6</sup>

Les patients ayant effectué un seul changement étaient les plus nombreux quelle que soit la durée de traitement.

Tableau XXI : répartition des fréquences de changements selon les motifs

Motif de changement	Nombre de changement				probabilité
	1 (n = 200)	2 (n = 38)	3 (n = 8)	4 (n = 4)	
Effets secondaires	94 (78%)	21 (18%)	2 (1,6%)	3 (2,5%)	10 <sup>-6</sup>
Pathologies associées	19 (79%)	4 (17%)	1 (4%)	0 (0%)	0,000
Résistance	21 (75%)	4 (14%)	2 (7%)	1 (4%)	0,000
Rupture	48 (86%)	6 (11%)	2 (3%)	0 (0%)	10 <sup>-6</sup>
Autres	18 (82%)	3 (14%)	1 (4%)	0 (0%)	0,000

Les patients ayant effectué un seul changement étaient les plus nombreux quel que soit le motif de changement de traitement.

Les autres motifs de changements étaient : les arrêts multiples et le retrait stratégique de D4T.

## IV- COMMENTAIRES ET DISCUSSION

Notre étude prospective a porté sur 250 patients parmi les 1343 patients sous ARV suivis réguliers au service Hépatogastroentérologies du CHU Gabriel Touré.

### A- Caractéristiques sociodémographiques

#### 1. Le sexe :

Nous avons constaté une prédominance féminine avec 78,4%. Ce résultat est comparable à celui de Coulibaly H. [46] qui avait trouvé 60%.

Ce taux élevé du sexe féminin s'explique d'une part, par leur plus grande susceptibilité physiologique à contracter les infections et d'autre part du fait que les femmes prédominent dans la population générale mais aussi par certaines pratiques de la société malienne (polygamie...).

Les patients ayant effectué un seul changement étaient les plus nombreux quel que soit le sexe, 85% pour le sexe masculin et 79% pour le sexe féminin.

#### 2. L'âge :

La tranche d'âge la plus représentée a été celle de 30-39 ans soit 41,6%. THIAM P. [47] avait constaté pour la même tranche d'âge un résultat comparable à la nôtre avec 44,7%.

Les patients ayant effectué un seul changement étaient les plus nombreux quels que soit la tranche d'âge.

L'âge moyen de nos patients était de  $38,37 \pm 9,69$  avec des extrêmes de 20 à 70 ans. THIAM P [47] et IDRISSE [48] ont rapporté respectivement un âge moyen de  $38,06 \pm 9,36$  (avec comme extrêmes 20 à 65 ans) et de 38,06 (avec comme extrêmes 20 à 68 ans).

Ce nombre élevé de patients plus âgés démontre leur grande vulnérabilité au traitement ARV.

#### 3. Le statut matrimonial :

Dans notre étude les patients mariés étaient majoritaires (69,2%). Ce résultat est comparable à ceux de TRAORE M. [49] et SOMSE [50] qui ont obtenu respectivement 68,3% et 62,6%.

Le statut matrimonial n'avait aucune incidence sur le changement de traitement.



#### 4. L'activité menée :

Nous avons observé également une prédominance des ménagères (38,8%). THIAM P. [47] avait trouvé exactement le même chiffre en 2004.

Les patients ayant effectué un seul changement étaient les plus nombreux quelle que soit l'activité menée.

#### 5. Le niveau d'étude :

Les patients non scolarisés et de niveau primaire étaient les plus représentés avec respectivement 35,6 et 34,8%.

Les patients ayant effectué un seul changement étaient les plus nombreux quel que soit le niveau d'étude.

### B- Variables biologiques

#### 1. Le type de VIH :

Les patients infectés par le VIH 1 ont été les plus représentés soit 89,6%. Cette valeur est proche de celle observée par DOGONI O. [51] (92,2%).

Les patients ayant effectué un seul changement étaient les plus nombreux quel que soit le type de VIH.

### C- Les protocoles et schémas thérapeutiques

#### 1. Schéma :

Le schéma thérapeutique associant 2INTI + 1INNTI a été le plus utilisé avec 76%, ce taux est inférieur à celui de DOGONI O. [51] qui avait trouvé 90,7%.

La NVP était l'INNTI la plus associée soit 45% ; Coulibaly H [46] avait apporté une valeur supérieure à la nôtre, soit 84%.

La combinaison fixe (AZT + 3TC + NVP) a été la plus utilisée avec 23,6%.

La fréquence d'utilisation de ce schéma est surtout liée à sa simplicité de prise soit deux comprimés par jour.

Les patients ayant effectué un seul changement étaient les plus nombreux quel que soit le schéma utilisé.

#### 2. Le nombre de changement :

Les patients ayant subi un seul changement ont été les plus nombreux soit 80%.

Parmi ceux-ci 52% ont subi leur premier changement entre le 5<sup>ème</sup> et le 6<sup>ème</sup> mois de traitement.

Parmi les motifs de changement de traitement, la rupture a été celui le plus fréquent quelque soit la nature lors du premier changement (86%) des cas. La rupture de stock est liée généralement à un certain nombre de difficultés, notamment le retard d'approvisionnement chez le seul fournisseur d'ARV qui est la pharmacie populaire du Mali (PPM).

### **3. Les substitutions et motifs de changements :**

Les motifs de changement étaient liés à la survenue d'effets secondaires soit 37,6%. Ce résultat est similaire à l'étude rapportée par Diakhaté N. et al [53] au Sénégal (37,5%), et celle de Koffi [52] en Côte d'Ivoire (36%).

Parmi les effets secondaires rapportés, l'anémie et la neuropathie périphérique étaient les plus fréquentes avec respectivement 15,2% et 11,2%.

Avec la substitution d'une seule molécule, la Zidovudine a été la plus substituée avec 35,7%.

Avec la substitution de deux molécules, on observe un pourcentage élevé d'AZT + EFV soit 26,67%. Le motif est dû d'une part à l'anémie liée à l'AZT et d'autre part à la résistance liée à l'EFV (molécule substituant LPV/r).

Le changement complet de traitement a concerné les schémas comportant la névirapine (NVP).

D'une part, les multiples effets secondaires liés aux ARV et d'autre part, les ruptures de stock, la survenue de grossesse, les co-infections et l'inobservance de certains patients font que les changements de traitement ARV sont nécessaires pour permettre une bonne prise en charge.

## - CONCLUSION

A la fin de notre étude, 1343 patients VIH positifs sous ARV étaient suivis réguliers au service Hépatogastroentérologie. Notre étude a porté sur 250 patients soit une fréquence de 18,6%.

Notre étude a permis de mettre en avant, comme présumé, une moins bonne tolérance aux antirétroviraux chez les patients adultes. D'autres facteurs prédictifs, comme les comorbidités et la prise d'ARV à long terme, favoriseraient de multiples changements de schéma thérapeutique et la survenue d'effets indésirables biologiques.

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

Sur les 250 patients sous traitement antirétroviral, nous avons constaté une prédominance féminine avec 78,4%.

La tranche d'âge la plus représentée a été celle de 30-39 ans avec 41,6% avec une moyenne d'âge de 38,37. Les ménagères ont été les plus nombreuses (38,8%). Les mariés étaient nombreux soit 69,2%.

Les patients non scolarisés et ceux du niveau primaire étaient les plus fréquents avec respectivement 35,6 et 34,8%.

Le VIH 1 a été le type le plus représenté soit 89,6%.

Les schémas thérapeutiques associant 2INTI + 1INNTI ont été les plus utilisés (76%) et la combinaison fixe (AZT + 3TC + NVP) a été la plus prescrite avec 23,6%.

Les patients ayant subi un seul changement de traitement étaient les plus nombreux. Les motifs de changement étaient liés surtout à la survenue d'effets secondaires dans 37,6% des cas.

L'anémie était l'effet secondaire le plus fréquent avec 15,2% suivi de neuropathie périphérique (11,2%).

Parmi les patients ayant subi un seul changement, 52% ont fait leur changement entre le 5<sup>ème</sup> et le 6<sup>ème</sup> mois de traitement.

Malgré quelques problèmes rencontrés, les résultats que nous avons obtenus incitent à l'utilisation des ARV.

## - RECOMMANDATIONS

Au terme de cette étude et compte tenu des problèmes qui peuvent survenir au cours du traitement ARV, nous recommandons :

### ❖ AUX MEDECINS PRESCRIPTEURS,

- La réalisation d'un bilan clinique et biologique rigoureux avant la prescription des ARV,
- Une bonne préparation du malade au traitement par une large information sur la prise des médicaments et les effets secondaires attendus,
- Une prescription adéquate dès la première prise en charge afin d'éviter les multiples changements de traitement,
- Une attention particulière aux symptômes rapportés par les patients au cours du traitement, qu'ils soient d□s ou non à une réelle toxicité objective des molécules prises,
- Un remplissage correct des dossiers des malades.

### ❖ AUX PHARMACIENS

- La prévention de l'émergence de la résistance aux ARV en informant les patients sur la nécessité d'une bonne adhésion de leur régime de traitement antirétroviral ;
- Une gestion correcte des stocks et des commandes pour parer aux ruptures de stock ;
- Le renforcement de l'observance thérapeutique.

### ❖ AU GOUVERNEMENT DU MALI

- Le maintien et le renforcement de la gratuité des ARV et des examens biologiques afin d'avoir une bonne observance ;
- Privilégier l'achat des molécules à combinaison fixe pour minimiser les changements de traitement ;
- L'informatisation de la prescription pour permettre une bonne maîtrise des antécédents de patients aux ARV ;
- La mise en place d'un système d'approvisionnement solide et en évitant les ruptures de stocks.

## BIBLIOGRAPHIE

### 1- ONUSIDA, rapport de 2009.

Le point sur l'épidémie de SIDA.

Décembre 2009, 100 p.

Disponible sur : [http://data.unaids.org/pub/Report/2009/JC1700\\_Epi\\_Update\\_2009\\_fr.pdf](http://data.unaids.org/pub/Report/2009/JC1700_Epi_Update_2009_fr.pdf)

(Consulté le 25/02/2011 à 17: 32).

### 2- PNLS/CDC.

Enquête intégrée sur la prévalence des IST/VIH et les comportements au sein des groupes à risque au Mali. ISBS 2003.

### 3- CASTEX J., SCHWARTZ M.

La découverte du virus du SIDA : la vérité sur «l'affaire Gallo/Montagnier».

Odile Jacob, Paris, 2009, 208 p.

### 4- Anonyme : les effets secondaires au cours du traitement ARV

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>.

(Consulté le 05/03/2011).

### 5- OMS.

Améliorer l'accès aux traitements antirétroviraux dans les pays à ressources limitées: recommandation pour une approche de santé publique. OMS 2002. Pp 9-11.

URL : [whqlibdoc.who.int/hq/2002/WHO\\_HIV\\_2002.01\\_fre.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/WHO_HIV_2002.01_fre.pdf)

(Consulté le 07/03/2011).

### 6- BERCHE P.

Une histoire des microbes.

Paris: John Libbey Eurotext, 2007, 300 p.

### 7- BARRE-SINOUSI F., CHERMANN J.C., REY F., NUGEYRE M.T., CHAMARET S., GRUEST J., DAUGUET C., AXLER-BLIN C., VEZINET-BRUN F., ROUZIOUX C., ROZENBAUM W., MONTAGNIER L.

Isolation of a T-Lymphotropic Retrovirus from a Patient at Risk for Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS).

Science, New Series, 220, 1983, 868-871.

### 8- FONQUERNIE L., COSTAGLIOLA D., GIRARD P.-M.

Classifications et facteurs prévisionnels d'évolution de l'infection VIH-1 chez l'adulte.

In: GIRARD P.-M., KATLAMA C., PIALOUX G.

VIH, 7e éd. Doin, 2007, 54-63.

### 9- CPS/MS, DNSI/MEIC, Macro International

Inc. Enquête démographique et de Santé du Mali 2006 (EDSM VI). Calverton, Maryland, USA : CPS/DNSI et Macro Inc., 2007 : 48.

### 10- LABORATOIRE Abbott.

Structure du Virus VIH (dernière mise à jour le 19/12/2006)

Disponible sur : <http://www.abbott.fr/abbott/Votre-sante/Infection-VIH/Definition-Infection/Structure-Virus-VIH.aspx>

(Consulté le 23/05/2011).

### 11-Structure du VIH.

URL : [http://arctic.acbesancon.fr/svt/act\\_ped/svt\\_lyc/eva\\_bac/s-bac2005/bac2005-nov.htm](http://arctic.acbesancon.fr/svt/act_ped/svt_lyc/eva_bac/s-bac2005/bac2005-nov.htm).

(Consulté le 23/05/ 2011).

**12- KATLAMA C.**

Qu'est ce que le VIH ? Histoire Naturelle de la maladie.

In: KATLAMA C., GHOSN J. VIH et sida : Prise en charge et suivi du patient.  
2e éd. Paris: Masson, 2008, 3-6.

**13- BELEC L. (sous la direction de).**

Transmission sexuelle de l'infection par le VIH.

Paris: John Libbey Eurotext, 2007, 654 p.

**14- BARRE-SINOUSI F.**

Virologie fondamentale de l'infection VIH.

In: GIRARD P.-M., KATLAMA C., PIALOUX G.

VIH 7e ed. Dion, 2007, 3-9.

**15- N'dour M, Sow PS, Seck AM et al.**

Aids caused HIV-1 and HIV-2 infection: are there clinical differences?

Resultants of AIDS surveillance 1986-1997 at Fann Hospital in Dakar, Senegal:  
Trop. Med, 2000: 700.

**16- COFFIN J.-M.**

Structure and classification of retrovirus.

In: levy J A. The retroviridae.

New York: plenum, 1992: 19-50.

**17- KLATZMANN D., BARRE SINOUSI F., NUGEYRE M.T. et al.**

Selective tropism of lymphadenopathy associated virus for helperinducer  
T lymphocytes.

Science, 1984 ; 225 : 59-63.

**18- ROGEZ J.-P.**

SIDA et autres infections sexuellement transmissibles.

Paris : Hermann éditeurs, 2008, 189 p.

**19- CALVEZ V., GAUTHERET-DEJEAN A., MARCELIN A.-G.**

Virologie médicale et infection VIH.

In: GIRARD P.-M., KATLAMA C., PIALOUX G.

VIH, 7e éd. Doin, 2007, 11-22.

**20- FURELAND G, PAVIE B.**

Virus du SIDA.

In : oncologie virale, UPR 9045 CNRS, Institut A. luvoff, ville juif.

URL: <http://www.snv.jussieu.viedossiers-sida-images-cycle.swf.url/>.

(Consulté le 04/06/2011)

**21- Itoua-Ngaporo A.**

Les aspects cliniques du SIDA en Afrique.

Rev prat 1990; 15:4-8.

**22- Picard C, Desforges L.**

Biologie moléculaire du VIH.

Dans : SIDA. Paris 1989:19-25.

**23- Ghosn J.**

VIH et prévention.

In: Girard PM., Katlama C., Pialoux G.

VIH, 7e ed. Doin, 2007, 166-170.

**24- Vincent I; Gouyard C; Taburet A M.**

Traitement de l'infection par le VIH.

In : pharmacie clinique et thérapeutique.

Paris: Masson, 2000; 865-891.

**25- RIDDLER SA, HAUBRICH R, DI RIENZO AG et al.**

Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection.

N Engl J Med, 2008, 358: 2095-2106.

**26- GHOSN J., KATLAMA C.**

Principes et gestion des traitements antirétroviraux.

In: KATLAMA C., GHOSN J. VIH et sida : Prise en charge et suivi du patient

2e éd. Paris: Masson, 2008, 74-93.

**27- DARIOSECQ J.-M., TABURET A.-M., GIRARD P.-M.**

Infection à VIH. Mémento thérapeutique 2009.

9e éd. Paris: Doin, 2009, 470 p.

**28- EHOLIE S. P., GIRARD P. M.**

Mémento thérapeutique du VIH/SIDA en Afrique 2009.

2e éd. Paris: Doin, 2008, 335 p.

**29- MAYER H.**

Le Maraviroc de Pfizer 14ème conférence sur les rétrovirus et les infections opportunistes.

(CROI) Etats-Unis, 2007.9.

**30- Cellule de coordination du comité sectoriel de lutte contre le sida (CSLS) du ministère de la santé.**

Politique et protocoles de prise en charge antirétrovirale du VIH et du SIDA

Mali ; 2010, 86p.

**31- HIRCH MS, CONWAY B.**

Antiretroviral drug resistance testing in HIV infection of adults: implications for clinical management.

JAMA 1998; 279: 1984-1991.

**32- YENI P. (sous la direction de).**

Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH.

Recommandations du groupe d'Experts.

Paris: Médecine Sciences, Flammarion, 2010, 418 p.

**33- YOLY V, RACHINE A.**

Les nouveaux antirétroviraux, antibiotiques.

Rev du Prat 2003; 5:77-82.

**34- YOLY V, YERI P.**

Stratégies de traitement et de surveillance de l'infection chronique par le VIH chez l'adulte.

Rev du Prat 1999; 49(1773):1780.

**35. Organisation mondiale de la Santé (OMS).**

Traitement antirétroviral de l'infection à VIH chez l'adulte et l'adolescent : recommandations pour une approche de santé publique – mise à jour 2010. <http://hiv-aids@who.int - www.who.int/hiv> (Consulté le 16/6/2011 - 22 :45).

**36- MOLLA A, KORNEYVA M, GAO Q.**

Ordered accumulation of mutations in HIV protease confers resistance to ritonavir. *Nature Med* 1996; 2(7):760-766.

**37- DIABY D.**

Evaluation de l'efficacité immunité 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. These, Pharm., Bamako, 2001 ; N°026.

**38 PERLEMUTER L et G.**

Guide de thérapeutique.

MASSON Edition 2006-2007 : 990-1015.

**39- LECLERC P., BLANC M.**

Troubles métaboliques, risque vasculaire, lipodystrophie chez le patient infecté par le VIH ; *Revue du praticien* 2006. 56 : 987-94.

**40- CARR A, COOPER DA.**

Adverse effects of antiretroviral therapy.

*Lancet* 2000 ; 356 : 1423-30.

**41- VALANTIN M. A., KATLAMA C.**

Anomalies de répartition du tissu adipeux dans l'infection par le VIH.

In: KATLAMA C. VIH : complications et comorbidités.

Paris: John Libbey Eurotext, 2009, 1-16.

**42- LABORATOIRE ABBOTT.**

Brochure d'information. Lipodystrophie pour mieux comprendre votre corps

France : 2008, 13 p.

**43- VIARD J.-P., GIRAL P.**

Anomalies lipidiques.

In: KATLAMA C. VIH: complications et comorbidités.

Paris: John Libbey Eurotext, 2009, 27-37.

**44- VIGOUROUX C.**

Anomalies de l'homéostasie glucidique

In: KATLAMA C. VIH: complications et comorbidités.

Paris: John Libbey Eurotext, 2009, 39-52.

**52- CAPEAU J., GIRAL P.**

Ecoute VIH Boehringer Ingelheim. Questions à un expert. VIH et syndrome métabolique.

Terre Neuve, 2007, 35 p.

**46- COULIBALY H.**

Echec du traitement Antirétroviral (ARV) chez les patients sous la 2ème ligne suivis au Centre d'Ecoute, de Soins, d'Animation et de Conseils pour les personnes vivant avec le VIH /SIDA (CESAC) de Bamako.

Thèse, Pharm., Bamako 2011. 118 p ; N°37.

**47- THIAM P.**

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

These pharm., Bamako. 2006, 48-59. N°38.



**48- IDRISSA. B A.**

La trithérapie antirétrovirale au cours de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de l'adulte : Novembre 2001 à Juin 2004.

These, méd., Bamako, 2005.N°221

**49- TRAORE M. -A.**

Analyse de la file active des PV-VIH à partir du logiciel ESOPE dans le service d'hépatogastro-entérologie du centre hospitalo-universitaire (CHU) Gabriel TOURE.

These, Pharm., Bamako 2010 ; p.17-18. N° 8.

**50- SOMSE M.**

Etude de la rétention des patients sous ARV suivis au CESAC de Bamako.

These, Med, Bamako 2010. N°551

**51- DOGONI O.**

Les changements thérapeutiques pour les patients suivis sous antirétroviraux (ARV) au Centre d'Ecoute, de Soins, d'Animation et de Conseil des personnes vivant avec le VIH/SIDA (CESAC) de BAMAKO.

These, Pharm., Bamako 2007. N° 3.

**52- A.M.Timité-Konan, P.Fassinou, L.Adonis-Koffi.**

Les antirétroviraux chez l'enfant VIH positif en milieu tropical : Un bénéfice certain. In : Lettres à la rédaction /Archives de pédiatrie 10 :

Editions scientifiques et médicales Elsevier SAS. 2003:831-832.

**53- N.DIAKHATE, M. GUEYEFN, GOM, Sénégal**

Faisabilité, efficacité, observance, toxicité et résistance au traitement antirétroviral en Afrique: leçons de l'initiative sénégalaise.

XIV International AIDS Conférence, Abstract 10DT3-5.

## ANNEXE

Liste des ARV disponibles au Mali			
N°	Désignation	Abréviation	Dosage et Présentation
1	Abacavir	ABC	300mg comprimé, Boite / 60
2	Abacavir*	ABC	20mg/ml Sirop Flacon/240ml
3	Didanosine	DDI	100mg comprimé, Boite/60
4	Didanosine	DDI	150mg comprimé, Boite/60
5	Didanosine	DDI	250mg gélule, Boite / 30
6	Didanosine	DDI	400mg gélule, Boite /30
7	Didanosine	DDI	50mg comprimé, Boite/60
8	Efavirenz	EFV	600mg comprimé, Boite / 30
9	Efavirenz*	EFV	200mg gélule, Boite / 90
10	Efavirenz*	EFV	30mg/ml Flacon/180ml
11	Indinavir	IDV	400mg gélule, Boite/ 180
12	Indinavir	IDV	400mg boite / 60
13	Lamivudine	3TC	10mg/ml solution Flacon/240ml
14	Lamivudine	3TC	150mg comprimé, Boite / 60
15	Lamivudine	3TC	300mg comprimé, Boite /30
16	Lamivudine + Zidovudine + Abacavir	(3TC+AZT+ABC)	(150 + 300 + 300) mg comprimé, Boite/60
17	Lamivudine+stavudine+névirapine	3TC+D4T+NVP)	Baby (30+6+50) mg Boite/60
18	Lamivudine+stavudine+névirapine	3TC+D4T+NVP)	Junior (60+12+100) mg Boite/60
19	Lamivudine150 + Stavudine30 + Névirapine200	(3TC+D4T+NVP)	(150 + 30 + 200) mg comprimé Boite/60
20	Lamivudine150 + Stavudine40 + Névirapine200*	(3TC+D4T+NVP)	(150 + 40 + 200) mg comprimé Boite/60
21	Lopinavir + Ritonavir	(LPV+RTV)	(400mg+100mg)/5ml Flacon/60ml
22	Lopinavir + Ritonavir	(LPV+RTV)	(133,3 + 33,3) mg gélule Boité / 90
23	Lopinavir/ritonavir	LPV/r	(200+50) mg comprimé Boite/240
24	Nelfinavir **	NFV	250 mg comprimé Boite/270
25	Nelfinavir **	NFV	500mg/g poudre suspension Bte/144g
26	Névirapine	NVP	50mg/5ml solution Flacon/240ml
27	Névirapine	NVP	200mg comprimé Boite/60
28	Ritonavir	RTV	100mg gélule, Boite / 84
29	Saquinavir	SQV	200 mg, Boite/270
30	Stavudine	D4T	1mg/ml Poudre suspension Flacon/200mg
31	Stavudine	D4T	30mg Gélule, Boite / 60
32	Stavudine*	D4T	40mg Gélule, Boite / 60
33	Stavudine	D4T	15mg Gélule, Boite / 60
34	Stavudine	D4T	20mg Gélule, Boite / 60
35	Ténofovir	TDV	300 mg Comp Bte/30
36	Ténofovir+ Emtricitabine	(TDF+FTC)	(300 + 200) mg comprimé Boite/60
37	Ténofovir+ Emtricitabine + Efavirenz	(TDF+FTC+EFV)	(300 + 200+ 600) mg comprimé Boite/60
38	Zidovudine	AZT	100mg/10ml solution Flacon/200ml
39	Zidovudine	AZT	200 mg/20ml Inj Bte/5amp
40	Zidovudine	AZT	300mg comp, Boite / 60
41	Zidovudine + Lamivudine	AZT+3TC	(300 + 150)mg, Boite / 60
42	Raltégravir		
43	Darunavir		
44	Etravirine		

\* Ne devait plus être disponible à compter de 2009

\*\* Disponibilité en 2008

**FICHE D'ENQUETE**

Numéro d'enquête : / \_\_\_\_\_ /

Date : \ \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ /

**IDENTIFICATION :**

I-1- Numéro du patient : / \_\_\_\_\_ /

I-2- Age: / \_\_\_\_\_ / ans

I-3- Sexe: 1=M, 2=F: / \_\_\_\_\_ /

I-4- Statut matrimonial: 1=marié(e) ; 2=célibataire ; 3=veuf (veuve) ; 4=divorcé(e) / \_\_\_\_ /

I-5- Activité menée: / \_\_\_\_\_ /

I-6- Niveau d'étude : 1= primaire ; 2= secondaire ; 3= supérieur ; 4= école coranique ;  
5= non scolarisé / \_\_ /**VARIABLES BIOLOGIQUES :**

II-1- Type de VIH : 1=VIH1 ; 2=VIH2 ; 3=VIH1+2 / \_\_\_\_\_ /

II-2- Antigène Hbs : / \_\_\_\_\_ /

II-3- Autre : Alcool : / \_\_\_\_\_ / Tabac : / \_\_\_\_\_ /

**SCHEMA THERAPEUTIQUE**

II-1- (1=2INTI + 1INNTI ; 2=2INTI + 1IP ; 3=3INTI) / \_\_\_\_\_ /

II-2- Molécules actuellement utilisées

Molécule1 : / \_\_\_\_\_ /

Molécule2 : / \_\_\_\_\_ /

Molécule3 : / \_\_\_\_\_ /

**CHANGEMENT DE TRAITEMENT** Oui / \_\_\_\_\_ / Non / \_\_\_\_\_ /

Si oui – Nombre : \ \_\_\_\_\_ /

-Délai (s) : \ \_\_\_\_\_ /

**III-1- Substitutions**

Molécules en cause : \\_\_\_\_\_ /

Motif : 1=effets secondaires ; 2=résistance ; 3=rupture de stock ; 4=grossesse ;

5=tuberculose ; 6=diabète /\_\_\_\_\_ / 7=comorbidité : /\_\_\_\_\_ /

- Effets secondaires : /\_\_\_\_\_ /

1=neuropathie périphérique ; 2=trouble de la répartition de graisse; 3=anémie ;  
4=intolérance à la NVP ; 5=toxicité ;

6=autres effets secondaires : ..... : .....

Molécule substituante : \\_\_\_\_\_ /

**III-2 Remplacement de toutes les molécules ou de schéma thérapeutique**

-Molécules en cours : \\_\_\_\_\_ /

Motif : \\_\_\_\_\_ /

-Molécules introduites : \\_\_\_\_\_ /

## Fiche signalétique

Nom : KEITA

Prénom : Amadou

Titre : Les motifs des changements de traitement antirétroviral chez les adultes vivant avec le VIH et le SIDA.

Année de soutenance : 2012.

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 du CHU Gabriel Touré.

### Résumé

Notre étude prospective, réalisée de janvier à septembre 2011 sur les patients séropositifs suivis dans le service d'Hépatogastro-Entérologie du CHU de Gabriel Touré, avait pour objectif d'analyser les motifs de changements de traitement chez les patients adultes sous antirétroviraux.

Sur 1343 patients colligés, 250 ont effectué au moins un changement de traitement soit une fréquence de 18,6%, dont 196 femmes et 54 hommes, avec un âge moyen de  $38,37 \pm 9,69$ . Les ménagères étaient les plus représentées (38,8%).

Le schéma comportant 2 INTI + 1INNTI était le plus prescrit (76%). La combinaison fixe (Zidovudine + Lamivudine + Névirapine) a été la plus utilisée (23,6%).

Les patients ayant subi un seul changement de traitement étaient les plus nombreux. Les motifs de changement étaient liés surtout à la survenue d'effets secondaires soit 37,6% des cas.

L'anémie était l'effet secondaire le plus fréquent avec 15,2% suivie de la neuropathie périphérique (11,2%).

Parmi les patients ayant subi un seul changement, 52% ont fait leur changement entre le 5<sup>ème</sup> et le 6<sup>ème</sup> mois de traitement.

Selon la substitution d'une seule molécule, la Zidovudine a été la plus substituée avec 35,7% dont les effets secondaires prédominaient (37,6%), suivi de la rupture du stock (19,2%). Le changement complet de traitement a concerné les schémas comportant la névirapine (NVP).

Mots clés : VIH, motifs de changement, antirétroviraux, patients adultes, Hôpital Gabriel Touré.

## *SERMENT DE GALIEN*

*Je jure, en présence des maîtres de cette 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 leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*

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