

Ministère de l'Enseignement Supérieur  
et de la Recherche Scientifique

REPUBLIQUE DU MALI

Un Peuple

Un But

Une Foi

**UNIVERSITE DES SCIENCES, DES TECHNIQUES ET DES  
TECHNOLOGIES DE BAMAKO**



**U.S.T.T-B**



**Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie**

Année universitaire 2016-2017

N° : .....

**THESE**

Etude des échecs thérapeutiques aux antirétroviraux chez les  
malades hospitalisés et/ou suivis dans le service des maladies  
infectieuses du CHU du Point « G »

Présentée et soutenue publiquement le 03/04/2017

Devant la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie

**Par**

**M. KONIMBA SANOGO**

**Pour l'obtention du grade de Docteur en Médecine  
(DIPLOME D'ETAT)**

**JURY**

**Président du jury : Pr. Ibrahim I MAIGA**

**Membre : Dr. Aboubacar Alassane Oumar**

**Co-directeur: Dr. Issa KONATE**

**Directeur de thèse : Pr. Soukalo DAO**

## Dédicaces

### **Je rends grâce à Dieu :**

Le tout puissant, le très miséricordieux, l'omnipotent, l'omniscient toutes les louanges t'appartiennent. Tu m'as assisté tout au long de ma vie, je te prie seigneur d'accepter ce modeste travail en témoignage de ma reconnaissance et de ma foi. Et que ta bénédiction soit sur notre prophète, sur ces compagnons et sur tous ceux qui le suivent sur le droit chemin. Par tes plus beaux noms, seigneur je te demande de mettre de la sincérité dans ce travail et que tu m'en fasses bénéficier dans ce monde et à l'au-delà.

### **A la mémoire de mon père : Kloudan Sanogo**

Chère père, tu nous as été enlevé au moment où nous avons le plus besoin de toi, tel était la volonté de Dieu, mais l'amour et l'instruction que j'ai reçue de toi m'ont inculqué les règles d'or de bonne conduite, le respect de l'être humain et sagesse. Tu m'as toujours conseillé par un mot <<la patience>> et un proverbe <<celui qui a planté un arbre avant de mourir n'a pas vécu inutilement>>. C'est grâce à ce mot et ce proverbe que j'ai pu accomplir cette tâche. Saches que je t'ai aimé et t'aimerai toujours et je ne t'oublierai jamais. Que ton âme repose en paix.

### **A ma mère adorable : Bèrè dite Mariam Dao**

Ce travail est le fruit de ton amour et ta dévotion pour tes enfants. Mère éducatrice et exemplaires, tu as toujours été aux côtes de tes enfants ainsi que tes proches. Tu nous as enseigné les règles de morale, de l'honnêteté, de la bonne conduite, et l'amour du prochain. Tu as guidé nos pas, veillé sur nous et tu nous as toujours entourés de cette tendresse que seules les mères sont capables d'offrir à leurs enfants. Sans tes encouragements, tes conseils, tes prières et bénédictions, ce travail n'aurait jamais pu être réalisé. Je ne trouverai pas ici de mots pour t'exprimer mes sentiments. Que ce modeste travail soit le témoignage de ma profonde affection. Je prie le tout puissant

de te prêter longue vie et promet avec son accord d'être fidèle aux enseignements reçus.

**A mon père : Guimina dit Aly Sanogo.**

Les sacrifices que tu as consentis à mon égard m'ont permis de mener à bien ces études. Tu as su inculquer le sens du devoir, de la responsabilité, de l'honneur et de l'humilité. Je ne pourrai jamais te rendre ce que tu as fait pour moi, mais j'espère seulement que tu trouveras dans ce modeste travail un réel motif de satisfaction.

**A la mémoire de mon tonton : Aly Sanogo**

Sur le chemin de l'honneur et le souci de défendre ta patrie que tu as perdu l'âme ; sache que ton vécu n'a pas été vain. Tu m'as considéré comme un grand frère et que tu as toujours demandé mes conseils avant d'entreprendre n'importe quel projet de ta vie vis-versa. L'indulgence, la sagesse, l'honnêteté, le respect du prochain ont été des caractères que tu m'as conseillés et appliqués qui m'ont servi de leçons pour la réalisation de ce travail. Que le tout puissant d'accueil dans son paradis.

# Remerciements

**A mes tantes de Ségou : Balkisa Doumbia et Awa Dembélé**

Les mots me manquent pour exprimer ce que je ressens. Recevez ici ma profonde reconnaissance. Qu'ALLAH le tout puissant vous accorde une longue vie afin de bénéficier de ce modeste travail.

**A tous mes oncles, tontons et tantes à Tandio** : Recevez ici mes remerciements les plus sincères pour votre soutien tant moral que financier.

**A tous mes amis : Salifou Goïta, Fousseni Dao, Souleymane Koné (Beta), Mahamadou Coulibaly, Mamy Dembélé, Oumou Coulibaly, Joseph Traore, Amadou Ba, Adama Traore.**

Dieu ne place jamais les hommes sur le même chemin au hasard, vous étiez toujours à mes côtés dans les situations de joie et même difficile. Vos apports multiformes ainsi que vos conseils pour la réalisation de ce travail ont été sans limites. Ce travail est le vôtre.

**A mes frères et sœurs : Fousseni Sanogo, Ousmane Sanogo, Lassina Sanogo, Tiémoko Zié Sanogo, Djénèba Nagocho Sanogo, Drissa Sanogo, Dramane Sanogo, Diakaridia Sanogo, Moussa Sanogo, Fatogoma (Lassina) Sanogo, Salimata (Sama) Sanogo, Mohamed Dao, Soungalo Dao, Youssouf Konaté**

...

Pour votre soutien sur tous les plans vos encouragements et votre affection, vous avez été pour moi plus que des frères et sœurs mais des amis et des confidents.

A vous tous mes sentiments les plus sincères et fraternels, ce travail est aussi le vôtre. Je souhaite à vous tous une longévité et une bonne santé.

**A mon tuteur : M. Boureima Dao et sa femme Mme Dao Assan Niaré**

Mes très chers parents, depuis mon arrivé à Bamako, vous n'avez cessé de me soutenir pendant les moments difficiles.

Ce travail est le fruit de la conjugaison de vos efforts. Recevez ici l'expression de ma profonde gratitude.

**A toutes les personnes vivant avec le VIH SIDA,**

Ne désespérez surtout pas car votre combat est un motif d'espoir pour tout le monde aussi bien dans la lutte contre cette pandémie que dans la réalisation d'autres succès pour la Vie.

**A tous mes camarades de promotion**

Je garderai les bons souvenirs que nous avons eu à partager ensemble. Trouvez ici l'expression de ma profonde gratitude. Que Dieu vous bénisse pour toujours.

**A Monsieur Drame :** votre soutien moral, matériel, et financier n'a pas fait défaut depuis qu'on s'est connu. Recevez ici mes sentiments de reconnaissance.

Que le tout puissant d'accorde une longue vie en bonne santé.

**A Monsieur Diakaria Bere :** votre apport dans ce travail a été considérable, merci infiniment.

A tout le personnel du service des maladies infectieuses, du service du laboratoire et du service social du CHU du point « G ». Recevez ici mes remerciements les plus sincères pour votre

**A tous les internes du service des maladies infectieuses dont d'autres sont devenus docteur :** Dr Fodé kouyaté, Dr Ousmane Traoré, Dr Marie Théra, Dr Franky Zibi, Dr Nina Fotsi, Dr Victoire Kamgang, Dr Steve Soumani, Oumou Coulibaly, Boubacar Z Koné, Salifou Goïta, Saran Niambélé, Mamoutou Koureisy. Recevez mes remerciements les plus sincères.

**A tous les DES du service des maladies infectieuses :** Dr Dramane Sogoba, Dr Mamoutou Dembélé, Dr Nasser, Dr Magassouba Oumar, Dr Yama Doumbia, Dr Darra Salia, Dr Doucouré Djibril. Vous avez été constamment auprès de nous pour notre formation, trouvez ici nos sincères remerciements.

**Au Professeur Sounkalo DAO :** Tout ce travail est votre œuvre. Je suis parvenu à cette étape parce que vous avez su guider mes pas. Mon cher maître cela ne surprend

guère ceux qui ont eu le privilège de vous côtoyer. Votre rigueur scientifique, votre amour du travail bien fait, votre humanisme, votre discrétion enviable et votre modestie illustrent vos qualités d'homme de science.

Puisse Allah le **Tout Puissant** me permettre de vous imiter. C'est l'occasion, mon cher maître de vous exprimer à mon nom propre et à celui de ma famille nos sincères remerciements

**A tous les encadreurs du service des Maladies Infectieuses :**

Les Docteurs : Jean PAUL, Soumaré, Assétou, Traoré, Issa, Cissé, Ba, Ouologuem. Merci infiniment pour votre soutien, vos conseils. Chers Maîtres, les mots nous manquent pour témoigner notre reconnaissance, non seulement pour l'intérêt que vous portez à ma personne et mon travail, mais aussi, la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de m'encadrer. Notre séjour dans votre service nous a permis d'apprécier en vous vos imminentes qualités humaines et scientifiques.

Votre rigueur dans la démarche scientifique, et votre souci du travail bien fait.

Veillez accepter chers Maîtres, l'expression de notre profonde gratitude et notre considération.

**A M. Zana Dao et Mme Dao Rokiatou Coulibaly :** votre soutien moral et financier n'a pas fait défaut. Recevez ici mes remerciements les plus sincères.

**A Dr Drissa Goïta :** Votre apport considérable inconditionnel dans ce travail prouve bien que vous êtes prêt à aider les jeunes. Que Dieu exaucé vos vœux et vous donne une santé de fer.

**HOMMAGES AUX  
MEMBRES DU JURY**

## **HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY**

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

**Professeur Ibrahim Izetiégouma MAIGA,**

- **Professeur de Bactériologie-Virologie à la FMOS ;**
- **Ancien vice-doyen de la FMOS**
- **Chef de service du laboratoire de Biologie et d'Hygiène hospitalière au  
CHU du Point G.**

Honorable Maître,

C'est un grand honneur et un réel plaisir que vous nous faites en acceptant de présider ce jury. Vos qualités de pédagogue, votre simplicité, votre disponibilité, sont autant de qualités que nous admirons chez vous.

Veillez accepter cher Maître, l'expression de notre profond respect, notre immense reconnaissance et de nos sincères remerciements.

**A notre maître et juge  
Docteur Aboubacar Alassane Oumar,  
Pharmacien biologiste Pharmacologue  
clinique**

**Assistant de recherche à la FAPH**

Cher maître,

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

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

**A notre Maître et codirection**

**Docteur Issa KONATE**

- **Spécialiste des Maladies Infectieuses et Tropicales**
- **Maître Assistant à la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie (FMOS)**
- **Secrétaire administratif de la SOMAPIT**
- **Praticien hospitalier au CHU du Point G.**

Cher maître,

Vous nous avez honorés en acceptant de codiriger ce travail.

Nous avons beaucoup apprécié votre bon sens et votre amour pour le travail bien fait, votre disponibilité, votre simplicité, vos connaissances scientifiques et vos qualités humaines font de vous un modèle pour les étudiants. Nous vous remercions sincèrement.

Que le tout puissant éclair votre chemin.

**A notre Maître et directeur de thèse Professeur**

**Soukalo DAO,**

- **Professeur des Maladies Infectieuses ;**
- **Chef du Département d'Etude et de Recherche(DER) de médecine et spécialités médicales de la FMOS ;**
- **Responsable de l'enseignement des pathologies infectieuses à la FMOS;**
- **Investigateur clinique au centre de recherche et de formation sur la tuberculose et le VIH (SEREFO) ;**
- **Président de la Société Malienne de Pathologie Infectieuse et Tropicale (SOMAPIT) ;**
- **Membre de la Société Africaine de Pathologie Infectieuse (SAPI) ;**
- **Membre de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF)**
- **Chef de service des Maladies Infectieuses du CHU du Point G.**

**Cher maître,**

En acceptant de diriger ce travail, nous avons pris conscience de la confiance que vous avez placée en nous.

Votre amour du travail bien fait, votre culture de l'excellence et votre souci de transmettre le savoir, vous somment d'un excellent pédagogue.

Votre humilité, votre simplicité et votre humanisme font de vous un homme respectueux, respectable et d'une immense grandeur.

Nous espérons durant cet apprentissage auprès de vous refléter au moins le dixième de votre valeur ; nous sommes ainsi très honorés de nous compter parmi vos étudiants.

Nos mots ne seront jamais assez bien choisis pour vous témoigner combien est grande notre admiration pour vous.

Cher Maître veuillez recevoir en toute modestie l'expression de notre immense gratitude.

## **ABREVIATIONS :**

3TC : Lamivudine

ABC : Abacavir

ALAT : Alanine Aminotransférase (transaminase)

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AES : Accident d'Exposition au Sang

ARV : (médicaments) antirétroviraux

ADN / ARN : Acide désoxyribonucléique / Acide ribonucléique

AZT : Zidovudine

CCSLS : Cellule du Comité Sectoriel de Lutte contre le SIDA

CD4 : Cluster of différenciation 4

CCR5 : Récepteurs de  $\beta$  Chemokines

CPK : Créatine Phosphokinase

CXCR4 : Récepteurs de  $\alpha$  Chemokin.

CV : Charge Virale

D4T : Stavudine

DDI : Didanosine

EFV : Efavirenz

EDSM : Enquête démographique de santé au Mali

FMOS : Faculté de Médecine et d'Odonto Stomatologie

GP : Glycoprotéine

GR : Gastro-Résistant

HTLV : *Human T- Cell Leukemia Virus*

IDV/r : indinavir / ritonavir

IMAARV : Initiative Malienne d'Accès aux Antirétroviraux

INNTI : Inhibiteur Non Nucléosidique de la Transcriptase Inverse

INTI : Inhibiteur Nucléosidique de la Transcriptase Inverse

IO : Infections Opportunistes  
IP : Inhibiteur de Protéase  
IST : Infections Sexuellement transmissibles  
IDV : Indinavir  
LPV/r : Lopinavir / Ritonavir  
M0 : Le mois du début de traitement  
M1 : Premier mois du traitement  
M3 : Troisième mois du traitement  
M6 : Sixième mois du traitement  
M12 : Douzième mois du traitement  
*Nef* : négative factor  
NFS : Numération Formule Sanguine  
NVP : Nevirapine  
OMS : Organisation Mondiale de la Santé  
ONU/SIDA : Programme commun des Nations Unies pour le SIDA  
PCR : Polymerase Chain Reaction  
PVVIH : Personnes Vivant avec le VIH  
R : Ritonavir  
*Rev* : Regulator Virus  
SIDA : Syndrome d'immunodéficience acquis  
SQV/r : Saquinavir / Ritonavir  
TAT : Transactivor  
TB: Tuberculose  
TDF: Ténofovir  
USA: United States of America  
VHB : Virus hépatite B  
VHC : Virus de l'Hépatite C  
VIH : Virus d'immunodéficience Humain

*Vif* : Virus Infectivity Factor

ZDV : Zidovudine

## **Liste des Figures et des Tableaux**

**Figure 1** : Schéma organisationnel du VIH

**Figure 2** : Cycle de réplication du VIH

**Figure 3** : Répartition des patients selon le sexe

**Figure 4** : Répartition des Patients selon l'activité menée

**Figure 5** : Fréquence de l'échec thérapeutique

**Figure 6** : Répartition des patients selon le type de l'échec

**Figure 7** : Répartition des patients en fonction de l'observance au traitement ARV au cours du suivi

**Figure 8** : Répartition des patients selon le taux de CD4

**Figure 9** : Répartition des patients selon la charge virale

**Figure 10** : Répartition des en fonction du test de génotypage

**Figure 11** : Répartition des patients selon leur devenir à la fin de l'étude

**Tableau I** : Répartition des patients selon la tranche d'âge

**Tableau II** : Répartition des patients selon le type de VIH

**Tableau III** : Répartition des patients selon le poids

**Tableau IV** : Répartition des patients en fonction du karnofsky

**Tableau V** : Répartition des patients selon la provenance

**Tableau VI** : Répartition des patients selon la situation matrimoniale

**Tableau V II** : Relation entre le poids et l'observance

**Tableau VIII** : Relation entre le Karnofsky et l'observance

**Tableau IX** : Relation entre le taux de CD4 et l'observance

**Tableau X** : Relation entre la charge virale et l'observance

**Tableau XI** : Répartition des patients selon les infections opportunistes

**Tableau XII** : Répartition des patients selon les schémas thérapeutiques à l'inclusion

**Tableau XIII** : Répartition des patients selon les ARV utilisés dans les schémas thérapeutiques à l'inclusion

**Tableau XIX** : Répartition des patients selon les schémas substitués après échec

**Tableau XX** : Répartition des patients en fonction de la durée (en mois) sous ARV

# Sommaire

## INTRODUCTION

### OBJECTIF :

**GENERAL** ..... 5

**OBJECTIFS SPECIFIQUES** ..... 5

#### **I. GENERALITES**

1. Epidémiologie... 7

2. Rappel sur le VIH

2-1. Agent pathogène... 7

Historique et Définition du VIH

Structure du VIH

Organisation génétique

Stabilité physico-chimique

Cycle de réplication du VIH

2-2. Modes de transmission... 13

2-3. Diagnostique biologique... 13

#### **3. TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL**

3-1. Intérêt ..... 17

3-2. Conditions d'instauration du traitement ..... 18

3-3. Les antirétroviraux ..... 18

Définition des antirétroviraux

#### **Classification**

Inhibiteur nucléosidiques de la TI

Inhibiteur non nucléosidiques de la TI

Inhibiteur de la protéase

Inhibiteur de fusion

Inhibiteur de l'intégrase

3-4. Les différents schémas thérapeutiques .....	33
Les associations recommandées	
Les associations non recommandées	
3-5. Traitement des opportunistes .....	36
4. <b><u>Echec thérapeutique</u></b>	
4-1. Définition .....	37
4-2. Facteurs .....	38

### **III-METHODOLOGIE**

1. Cadre et lieux d'étude...	40
2. Type et période d'étude.....	41
3. Population d'étude.....	41
4. Echantillonnage.....	42
5. Définition de l'échec thérapeutique... ..	42
6. Collecte des données .....	44
7. Chronogramme des activités de la thèse .....	45
<b>III. <u>RESULTATS</u></b> .....	<b>46</b>
<b>IV. <u>COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS</u></b> .....	<b>60</b>
<b>V. <u>CONCLUSION-RECOMMANDATIONS</u></b> .....	<b>64</b>
<b>VI. <u>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</u></b> .....	<b>67</b>

**ANNEXE**

**RESUME**

**ABREVIATIONS :**

3TC : Lamivudine

ABC : Abacavir

ALAT : Alanine Aminotransférase (transaminase)

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AES : Accident d'Exposition au Sang

ARV : (médicaments) antirétroviraux

ADN / ARN : Acide désoxyribonucléique / Acide ribonucléique

AZT : Zidovudine

CCSLS : Cellule du Comité Sectoriel de Lutte contre le SIDA

CD4 : Cluster of différenciation 4

CCR5 : Récepteurs de  $\beta$  Chemokines

CPK : Créatine Phosphokinase

CXCR4 : Récepteurs de  $\alpha$  Chemokin.

CV : Charge Virale

D4T : Stavudine

DDI : Didanosine

EFV : Efavirenz

EDSM : Enquête démographique de santé au Mali

FMOS : Faculté de Médecine et d'Odonto Stomatologie

GP : Glycoprotéine

GR : Gastro-Résistant

HTLV: *Human T- Cell Leukemia Virus*

IDV/r : indinavir / ritonavir

IMAARV : Initiative Malienne d'Accès aux Antirétroviraux

INNTI : Inhibiteur Non Nucléosidique de la Transcriptase Inverse

INTI : Inhibiteur Nucléosidique de la Transcriptase Inverse

IO : Infections Opportunistes

IP : Inhibiteur de Protéase

IST : Infections Sexuellement transmissibles

IDV : Indinavir

LPV/r : Lopinavir / Ritonavir

M0 : Le mois du début de traitement

M1 : Premier mois du traitement

M3 : Troisième mois du traitement

M6 : Sixième mois du traitement

M12 : Douzième mois du traitement

*Nef* : négative factor

NFS : Numération Formule Sanguine

NVP : Nevirapine

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ONU/SIDA : Programme commun des Nations Unies pour le SIDA

PCR : Polymerase Chain Reaction

PVVIH : Personnes Vivant avec le VIH

R : Ritonavir

*Rev* : Regulator Virus

SIDA : Syndrome d'immunodéficience acquis

SQV/r : Saquinavir / Ritonavir

TAT : Transactivor

TB: Tuberculose

TDF: Ténofovir

USA: United States of America

VHB : Virus hépatite B

VHC : Virus de l'Hépatite C

VIH : Virus d'immunodéficience Humain

*Vif* : Virus Infectivity Factor

ZDV : Zidovudine

# Sommaire

## INTRODUCTION

### OBJECTIF :

**OBJECTIF GENERAL..... 9**

**OBJECTIFS SPECIFIQUES..... 9**

### **I. GENERALITES**

**1. Epidémiologie..... 11**

**2. Rappel sur le VIH ..... 11**

**2-1. Agent pathogène..... 11**

Historique et Définition du VIH

Structure du VIH

Organisation génétique

Stabilité physico-chimique

Cycle de réplication du VIH

**2-2. Modes de transmission..... 17**

**2-3. Diagnostique biologique..... 18**

### **3. TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL**

3-1. Intérêt..... 21

3-2. Conditions d'instauration du traitement..... 22

3-3. Les antirétroviraux ..... 22

Définition des antirétroviraux

### **Classification**

Inhibiteur nucléosidiques de la TI

Inhibiteur non nucléosidiques de la TI

Inhibiteur de la protéase

Inhibiteur de fusion

Inhibiteur de l'intégrase

<b>3-4. Les différents schémas thérapeutiques.....</b>	<b>37</b>
Les associations recommandées	
Les associations non recommandées	
<b>3-5. Traitement des opportunistes.....</b>	<b>40</b>
<b>4. <u>Echec thérapeutique</u></b>	
4-1. Définition.....	41
4-2. Facteurs.....	42
<b>III-<u>METHODOLOGIE</u></b>	
1. Cadre et lieux d'étude.....	44
2. Type et période d'étude.....	45
3. Population d'étude.....	45
4. Echantillonnage.....	46
5. Définition de l'échec thérapeutique.....	46
6. Collecte des données.....	48
7. Chronogramme des activités de la thèse.....	49
<b>III. <u>RESULTATS</u>.....</b>	<b>50</b>
<b>IV. <u>COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS</u>.....</b>	<b>64</b>
<b>V. <u>CONCLUSION-RECOMMANDATIONS</u>.....</b>	<b>68</b>
<b>VI. <u>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</u>.....</b>	<b>71</b>
<b>ANNEXE</b>	
<b>RESUME</b>	

# INTRODUCTION

## INTRODUCTION

Le virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) est un rétrovirus infectant l'homme et responsable du syndrome d'immunodéficience acquis(SIDA), qui est un état affaibli du système immunitaire le rendant vulnérable à des multiples infections opportunistes [1].

Trente-cinq ans après sa découverte en 1981, l'infection à VIH, constitue à l'heure actuelle l'un des graves problèmes de santé publique dans le monde [2].

Selon le rapport 2015 de l'ONU/SIDA dans le monde il y aurait 36,7 millions de personnes vivant avec le VIH, 150 000 nouvelles infections à VIH parmi les enfants et 1,1 million de personnes décédées de maladies liées au SIDA [3].

Dans le même rapport 2015, le nombre de décès dû à des causes liées au VIH dans la région Africaine subsaharienne a été estimé à 790 000 en 2014 [3].

Au Mali les résultats de l'EDS V (2012-2013) rapportent que la prévalence de l'infection à VIH est passée de l'ordre de 1,3% à 1,1% faisant du Mali un pays à épidémie généralisée du VIH. Mais ces données ne concernent pas les régions du Nord touchées et une partie de la région de Mopti par la crise sociopolitique de mars 2012 [4].

La disponibilité de la trithérapie antirétrovirale efficace en 1996 dans le monde a transformé le visage de l'infection par le VIH. La trithérapie avait suscité un espoir dans la lutte contre le SIDA car les molécules utilisées en association entraînent une diminution de la charge virale et favorisent la restauration de l'immunité [1].

Cependant, l'échec thérapeutique demeure une réalité favorisée par la toxicité des antirétroviraux(ARV), les difficultés d'observance à long terme et l'émergence de VIH résistants aux ARV.

Selon une étude réalisée en France chez les personnes infectées par le VIH en situation d'échec thérapeutique, l'échec thérapeutique parmi les patients au stade SIDA était de 13,5% ; il était de 5,7% chez les symptomatiques et de 2% chez les asymptomatiques [5].

Au cours d'une analyse qui a porté sur 56 patients au Cameroun, la proportion de patients en échec thérapeutique était de 21,10% [6].

Selon une étude prospective et transversale réalisée à Mopti au Mali, la fréquence de l'échec virologique était de 25%, et l'échec immunologique de 16,3% [1].

Au service de Maladies infectieuses du CHU du Point G, service de référence nationale et dernier recours des PVVIH a une cohorte de 1419 patients. Les malades de tous les autres sites de traitement du pays y sont transférés en cas de gravité. L'échec au traitement ARV n'est pas connu dans ce service. Ce travail a pour but d'étudier l'échec thérapeutique chez les patients adultes pendant les deux dernières années (2015-2016).

# OBJECTIFS

**OBJECTIFS :**

**OBJECTIF GENERAL :**

Etudier l'échec thérapeutique chez les patients infectés par le VIH dans le service des maladies infectieuses et tropicales du CHU POINT « G »

**OBJECTIFS SPECIFIQUES :**

- Déterminer la fréquence de l'échec thérapeutique ;
- Identifier les différents facteurs associés à l'échec thérapeutique ;
- Décrire le profil de résistance du VIH.

# I. GENERALITES

## GENERALITES :

### 1-Epidémiologie du VIH :

Dans le monde, chaque année il y a environ 2, 1 millions de nouvelles infections. En 2015 il y avait 36,7 millions de personnes vivant avec le virus de l'immunodéficience humaine, la majorité étant en Afrique sub-saharienne, estimé à 25 millions de PVVIH/SIDA et de plus 25 millions de morts du sida depuis sa découverte [3].

Au niveau national la prévalence est de 1,1% au Mali [4].

### 2. Rappel sur le VIH :

#### 2-1. Agent pathogène :

##### Historique et définition :

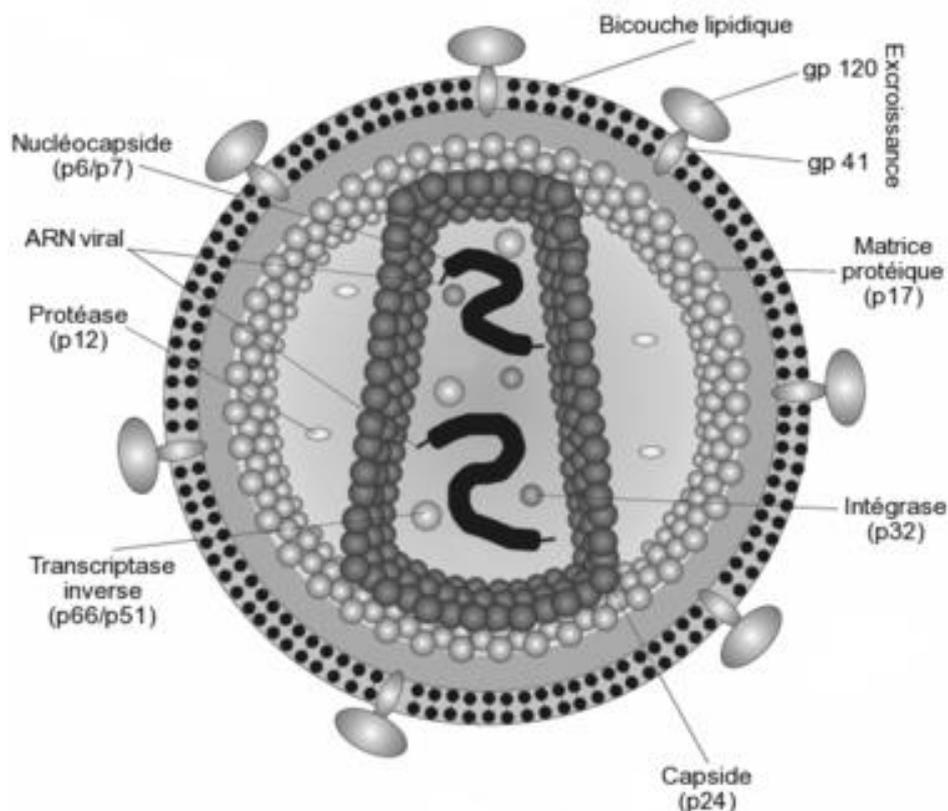
Les observateurs épidémiologistes américains (Centers for Disease Control) centralisés à Atlanta constatèrent en juin 1981 une augmentation inexplicée de la fréquence des cas de pneumocystose pulmonaire et de sarcomes de Kaposi : il s'agissait des premières manifestations cliniques de l'épidémie du SIDA. Le VIH1 a été identifié en mai 1983 à l'Institut Pasteur (BARRE SINOUSSE F et al) [7]. Il est intéressant de souligner que c'est la première fois dans l'histoire de la médecine que l'agent causal principal d'une maladie aura été découvert aussi rapidement.

Le VIH-2 est le second agent responsable de SIDA chez l'homme. Il fut découvert en Afrique peu après le VIH-1, dont il diffère par ses protéines d'enveloppe [Clavel et al 1986]. Il s'agit d'un virus à acide ribonucléique (ARN). Les VIH appartiennent à la famille des Retroviridae qui est définie par son mode de répllication particulier comportant une étape de rétro transcription de l'ARN viral en ADN [2]. Parmi les rétrovirus, on distingue deux genres :

- Les oncovirus (HTLV1, HTLV2) dont la propriété est d'immortaliser leurs cellules cibles, les lymphocytes T.
- Les lentivirus (VIH1, VIH2) dont la propriété est de détruire certains lymphocytes T [8].

### **Structure :**

Le VIH est un rétrovirus du genre des lentivirus qui se caractérisent par une longue période d'incubation et par voie de conséquence une évolution lente de la maladie (d'où la racine du nom venant du latin *lenti*, signifiant lent) [1]. Il est d'un aspect globalement sphérique pour un diamètre entre 90 à 120 nanomètres. Les VIH sont des virus enveloppés dont la capsid, composée majoritairement de la protéine p24, contient le génome. Celui-ci est constitué de deux ARN monocaténaux de polarité positive qui sont accompagnés par des enzymes (rétrotranscriptase(RT), intégrase). L'enveloppe est faite d'une double couche lipidique associée à la glycoprotéine transmembranaire gp41 et à la glycoprotéine de surface gp120 qui forment des trimères et qui interviennent dans l'entrée du virus dans la cellule [2]. C'est la gp120 qui est le récepteur des marqueurs CD4 présents à la surface des cellules CD4+ du système immunitaire. C'est pour cette raison que le VIH n'infecte pratiquement que ces cellules. A l'intérieur de l'enveloppe se trouve une matrice protéique composée de protéines p17 et encore à l'intérieur de la capsid composée de protéines p24. C'est ce dernier type de protéines, avec gp41 et gp120, qui sont utilisés dans les tests VIH western blot [12]. La nucléocapsid est composée de protéines p6 et p7. Le génome du VIH, contenu dans la capsid, est constitué d'un simple brin d'ARN en double exemplaire accompagné d'enzymes permettant de transcrire l'ARN viral en ADN. La plus importante est la transcriptase inverse p64. Les deux autres enzymes sont la protéase p10 et l'intégrase p32.



**Figure 1** : Schéma organisationnel du VIH [9].

### **Organisation génétique : [10]**

L'étude de la structure génétique du VIH permet de comprendre la complexité de ce virus, certaines de ses manifestations cliniques et biologiques, et d'envisager des stratégies pour la recherche thérapeutique.

Le génome des rétrovirus est constitué de trois régions, appelées gag, pol et env, qui codent respectivement les protéines internes du virion, les protéines nécessaires à la réplication virale et les protéines de surface de virion.

Une même séquence de taille variable (Long Terminal Repeat ou LTR) est présente à chaque extrémité de l'ADN viral ; cette séquence, qui permet l'intégration de l'ADN sous un provirus dans le génome de la cellule hôte, contient les éléments promoteurs nécessaires à l'expression des gènes.

L'organisation du génome VIH est complexe car, outre trois gènes rétroviraux classiques, il existe deux régions particulières, situées entre les gènes *pol* et *nef* et à la suite du gène *env*, lesquelles contiennent au moins six gènes viraux supplémentaires, dénommés *tat*, *rev*, *vif*, *vpr*, *vpu* ou *vpx* et *nef*. Les protéines codées par ces gènes

supplémentaires sont, pour la plupart, impliquées dans des phénomènes de régulation de l'expression des protéines virales et, par là même, de la multiplication du virus. Elles sont également capables de modifier l'expression de certains gènes cellulaires, et donc de provoquer une altération du fonctionnement des cellules de l'immunité touchées par le virus. Au total le VIH possède neuf gènes, dont les trois principaux sont *gag*, *pol* et *env*, les six autres : *tat*, *rev*, *nef*, *vif*, *vpr* et *vpu* (ou *vpx* pour le VIH-2), codent des protéines régulatrices.

### **Stabilité physico-chimique [1] :**

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.

### **Cycle de réplication du VIH [10] :**

Les principales étapes du cycle de réplication du VIH sont communes à tous les rétrovirus. Leur connaissance est essentielle à la compréhension de la physiopathologie de l'infection VIH et, surtout, chacune de ces étapes constitue une cible potentielle pour une thérapie antirétrovirale.

La première de ces étapes (étape1) correspond à l'absorption et à la pénétration du virus dans la cellule. Cette étape nécessite la reconnaissance par l'enveloppe virale (gp120) de molécules de surface cellulaire appelées récepteurs et corécepteurs du VIH. Le récepteur de haute affinité pour le VIH a été identifié. Il s'agit de la molécule CD4, en particulier le premier domaine extracellulaire, qui possède une forte affinité pour la partie terminale de la gp120 du virus. Cependant, cette reconnaissance n'est pas suffisante pour l'entrée du virus dans la cellule hôte. Elle est suivie d'un changement conformationnel de la gp120 qui permet la reconnaissance de régions particulières de cette protéine par d'autres molécules de surfaces cellulaires (corécepteurs).

Une variété de corécepteurs a été identifiée.

Il s'agit notamment de molécules dont la fonction habituelle est de reconnaître des facteurs solubles connus sous le nom de chimiokines (substances chimioattractantes).

Parmi les corécepteurs majeurs du VIH, la molécule CXCR4, exprimée à la surface de bon nombre de cellules, est reconnue seulement par les VIH1 qui se répliquent dans des lignées de cellules T (virus lymphotropes) et induisent souvent la fusion cellulaire (virus inducteurs de syncytia, appelés SI).

C'est à cette particularité biologique des virus SI que l'on a imputé la disparition des lymphocytes T CD4 dans l'organisme. Un autre corécepteur majeur est la molécule CCR4, exprimée surtout à la surface des macrophages et des lymphocytes T mémoires. Elle est utilisée comme corécepteur par le VIH-1 T lymphotropes, mais aussi par les virus monocytopes peu inducteurs de Syncytia (NSI). Selon le corécepteur qu'ils utilisent pour pénétrer dans une cellule-cible, les virus sont appelés R5 (utilisation de CCR5), X4 (utilisation de CXCR4) ou R5x4 (utilisation de CXCR4 et/ou CCR5).

Jusqu'à présent, cette nomenclature était corrélée au tropisme des VIH pour leurs cellules cibles, c'est –à –dire X4 pour les virus lymphotropes, R5 pour les VIH1 monocytopes et R5x4 pour les virus à double tropisme (lymphocytes et macrophages).

Cependant, la concordance n'est pas parfaite et une nouvelle nomenclature a donc récemment été proposée.

La découverte de ces corécepteurs a ouvert la voie à de nouvelles stratégies thérapeutiques, qui reposent sur l'utilisation de dérivés de chimiokines capables de bloquer l'entrée du virus dans la cellule hôte en empêchant la reconnaissance du (ou des) corécepteur(s) par le VIH.

Des molécules inhibitrices de la fusion entre la membrane virale et la membrane cellulaire ont également été mise au point.

D'autres mécanismes d'entrée du virus dans la cellule hôte ont également été décrits.

C'est le cas de la pénétration par l'intermédiaire du récepteur Fc des immunoglobulines ou du récepteur pour le complément sous la forme d'un complexe

virus-anticorps, ou encore par l'intermédiaire de glycolipides, notamment le galactosylcéramide.

Enfin, le virus peut également pénétrer certaines cellules, comme le trophoblaste placentaire, par endocytose selon une CD4-indépendante.

° La seconde étape (étape 2) comporte plusieurs phases :

La synthèse d'ADN bi caténaire résultant de la copie de l'ARN viral grâce à la transcriptase inverse (RT) au sein d'un complexe de pré intégration ; lors de cette synthèse, des erreurs de copie à l'origine de la variabilité génétique du VIH sont effectuées par cette enzyme peu fidèle ;

L'import nucléaire et l'intégration de l'ADN, appelé alors proviral au sein du génome de la cellule hôte grâce à l'intégrase virale. Les étapes suivantes conduisent à l'expression de nouvelles particules virales et dépendent du type et de l'état de la cellule infectée. Il s'agit :

De la transcriptase du provirus en ARN génomique par l'ARN polymérase II de l'hôte (étape 3). Le taux de cette synthèse est sous le contrôle de la protéine de régulation virale, *tat*. Cet ARN messenger viral migre alors du noyau vers le cytoplasme et est épissé en différents ARN messagers codant pour les protéines de régulation ; cette migration et l'équilibre entre les différents ARN messagers viraux sont sous le contrôle de la protéine *rev* ;

De la synthèse des protéines virales à partir des ARN messagers viraux (étape 4) ; les protéines de régulation, comme *tat* et *nef*, sont les premières synthétisées ;

De l'assemblage des polyprotéines virales et de l'encapsidation de l'ARN viral (étape 5) ; cette dernière étape conduit à la maturation des protéines virales, après clivage notamment par la protéase virale, et à la formation de nouvelles particules virales, qui bourgeonnent à la surface de la cellule avant d'être libérées dans le milieu extracellulaire, prêtes à infecter une nouvelle cellule cible. Ces dernières années ont été marquées par la découverte de facteurs de restriction cellulaire chez les primates capables de limiter la réplication des

VIH/SIV après leur entrée dans la cellule hôte ; ces facteurs sont des protéines nommées TRIM5alpha et APOBEC3G. TRIM5alpha bloque les étapes précoces du cycle de réplication du VIH-1 après pénétration dans les cellules Simiennes.

APOBEC3G, enzyme à activité cytidine désaminase, provoque une hypermutation lors de la synthèse de l'ADN viral au cours de la rétrotranscription qui aboutit à un clivage et à une dégradation du matériel viral hypermuté et/ou à un blocage de la synthèse de protéines virales fonctionnelles. L'activité de ce facteur est cependant neutralisée par une protéine de régulation du VIH, la protéine vif, qui se fixe à APOBEC3G et entraîne sa dégradation. La découverte de ces mécanismes de défense naturelle des cellules hôtes contre l'infection VIH ouvre de nouvelles voies de recherche thérapeutique.

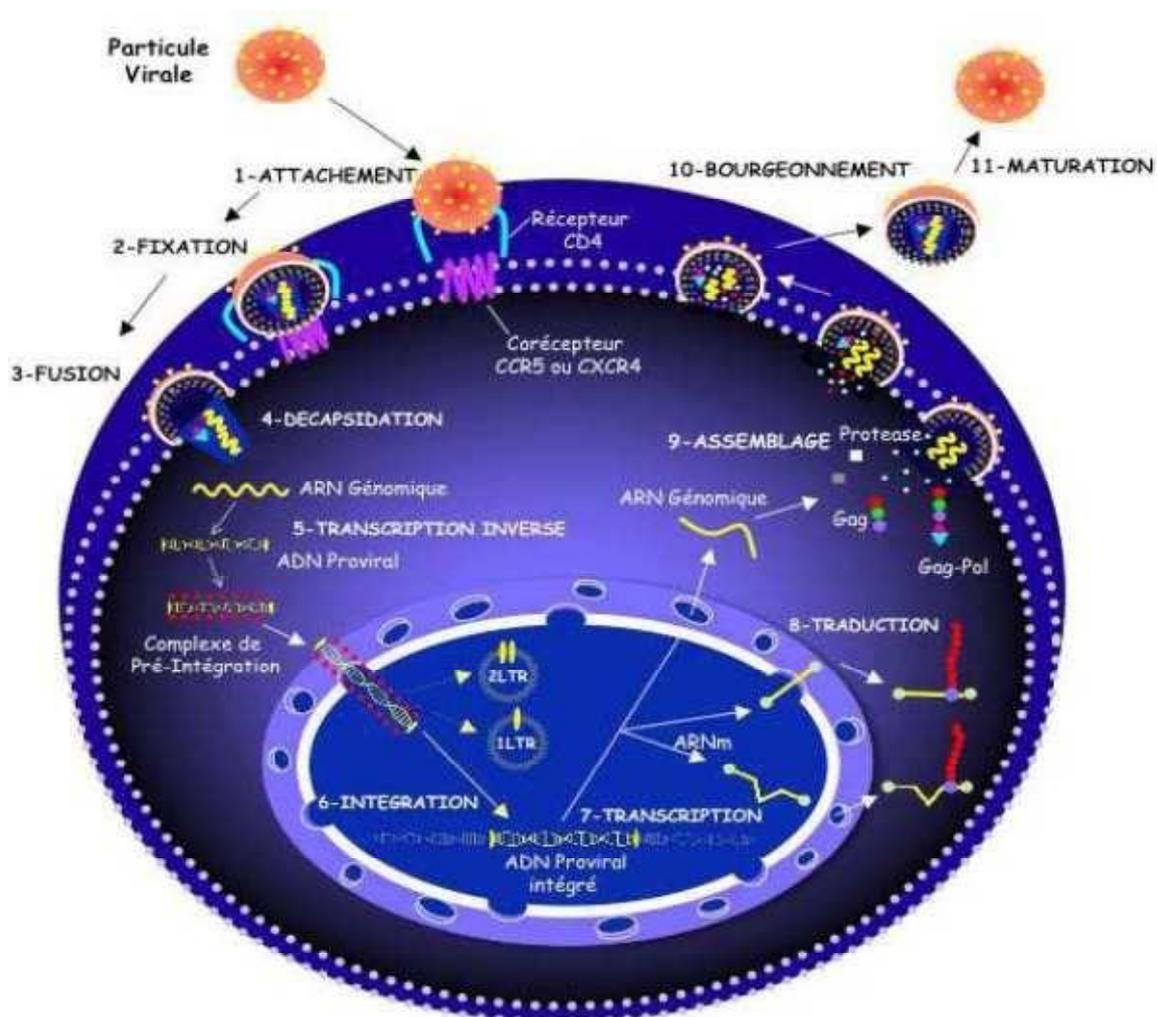


Figure 2[9] : Cycle de réplication du VIH

## **2-2. Modes de Transmission du VIH [11] :**

Le VIH est présent dans de nombreux fluides organiques. On en a retrouvé dans la salive, les larmes et l'urine, mais en des concentrations insuffisantes pour que des cas de transmissions soient enregistrés. La transmission par ces fluides est ainsi considérée comme négligeable. Par contre, des quantités assez importantes de VIH pour une infection ont été détectées dans le sang, le lait maternel, la cyprine, le sperme, ainsi que le liquide précédant l'éjaculation.

Par voie de conséquence, les trois modes de contamination sont :

### **o La transmission sexuelle :**

Les rapports sexuels non protégés, qu'ils soient hétérosexuels ou homosexuels représentent la part la plus importante de contamination de 90%.

### **o La transmission sanguine :**

Le contact avec du matériel contaminé est de 4% et concerne :

- Les toxicomanes par injections
- Les transfusés
- Le personnel de santé

### **o La transmission mère-enfant :**

La transmission mère-enfant durant la grossesse, pendant l'accouchement et lors de l'allaitement. C'est durant l'accouchement que les risques d'infections sont les plus élevés (65%).

## **2-3. Diagnostic biologique [11] :**

### **Diagnostic sérologiques :**

Les tests de dépistage : Les méthodes immunoenzymatiques (ELISA).

La détection des anticorps anti-VIH repose sur des tests immunoenzymatiques de types ELISA.

Les tests de quatrième génération utilisés actuellement dans les pays développés sont très sensibles. Ils permettent la détection combinée de la protéine P24 du VIH-1 et des anticorps anti-VIH-1 et anti-VIH-2. Ces tests permettent de réduire à quelques jours la

fenêtre sérologique pendant laquelle la sérologie est négative en début de primo-infection.

Par ailleurs, des tests dits rapides avec une réponse en quelques minutes sont aussi disponibles et facilement réalisables sans appareillage sophistiqué (Immuno CombII, Génie II, Détermine). Utilisés tout d'abord dans un contexte d'urgence ou d'accident d'exposition, ils sont actuellement plus largement utilisés et permettent notamment de recourir au dépistage communautaire médicalisé ou non médicalisé (dépistage du VIH en dehors des structures de soins).

**Test de confirmation :** le Western-Blot.

Le Western-Blot permet la détection des anticorps dirigés contre les différentes protéines du VIH : les glycoprotéines d'enveloppe (gp160, gp120, gp41) codés par le gène *env*, les protéines de *core* codées par le gène *gag* (p55, p24, p17) et les enzymes codées par le gène *pol* (p66, p51, p31).

Les critères de positivité sont ceux définis par l'OMS et consistent en la présence d'anticorps matérialisés visuellement par des bandes, vis-à-vis d'au moins deux glycoprotéines d'enveloppe, gp41, gp120, gp160.

En pratique, le diagnostic biologique de l'infection par le VIH repose sur une stratégie en deux temps : analyse de dépistage puis analyse de confirmation.

Une analyse de dépistage positive doit toujours être complétée par une analyse de confirmation sur le même prélèvement.

La technique utilisée dans le cadre de l'analyse de confirmation doit ainsi permettre de répondre à la question de la présence ou non d'une infection par le VIH et dans le même temps de différencier les infections par le VIH-1 et par le VIH-2. En cas de positivité de l'analyse de confirmation, un second prélèvement devra obligatoirement être réalisé afin d'éliminer une erreur d'identité.

**Situations particulières :**

**Primo-infection récente :** Après la contamination, le VIH se multiplie silencieusement dans l'organisme pendant une dizaine de jours. Puis survient une virémie qui peut s'accompagner de manifestations cliniques (primo-infection), puis de

la séroconversion, c'est-à-dire l'apparition des anticorps. Avant la séroconversion, le diagnostic peut être fait sur la détection directe du virus lui-même par PCR. L'ARN viral est détectable de façon constante 8 à 10 jours après la contamination, l'antigénémie p24 est détectable environ 10 à 15 jours après le contage, les anticorps sériques 22 à 26 jours après. Les séroconversions survenant plus de 6 semaines après l'exposition sont exceptionnelles (<1%).

**Diagnostic de l'infection VIH chez un enfant né de mère séropositive :** Le diagnostic chez l'enfant avant l'âge de 18 mois repose sur la détection du virus par PCR dans la mesure où les anticorps présents proviennent de sa mère. La PCR doit être effectuée à la naissance, puis à 1,3 et 6 mois.

Pour affirmer qu'un enfant n'est pas infecté, il faut 2 prélèvements négatifs après l'âge d'un mois en l'absence de traitement antirétroviral de celui-ci, ou hors période de traitement s'il y'a eu traitement préventif.

Pour affirmer qu'un enfant est infecté, il faut deux prélèvements positifs :

Un résultat positif à la naissance est en faveur d'une infection in utero ;

Un résultat qui se positivise plus tardivement est en faveur d'une infection acquise au moment de l'accouchement.

**Quantification du virus :** détermination de la charge virale :

L'ARN viral plasmatique (charge virale plasmatique), témoin de la réplication virale, peut être quantifié par amplification génomique(PCR). Le seuil de détection de la technique est actuellement de 20 à 50 copies/ml selon les techniques. On appelle indétectable une charge virale inférieure à ce seuil. La charge virale a une importance capitale dans la surveillance de l'infection VIH : elle est un facteur pronostique de l'évolution de l'infection VIH non traitée : plus la charge est élevée, plus rapide est la diminution des lymphocytes CD4 et plus élevée >100000 copies/ml est un élément d'initiation rapide du traitement quel que soit le taux de CD4.

Elle constitue l'élément essentiel de la surveillance du traitement antirétroviral.

L'objectif d'un traitement antirétroviral est de maintenir la charge virale indétectable au seuil de 50 copies/ml.

Un « blip » défini par toute élévation isolée de la charge entre 50 et 400 copies/ml peut s'observer sans signification pathologique. Bien différent est l'échec virologique défini par une virale plasmatique supérieure à 200 copies/ml de façon répétée qui nécessite une prise en charge en milieu spécialisé.

### **Tests de résistance :**

-la persistance d'une répliation virale en présence d'antirétroviraux conduit au développement de la résistance antirétrovirale. En effet, inhibition insuffisante de l'ensemble des souches virales conduit à la sélection de celles portant des mutations qui confèrent au virus une résistance aux antirétroviraux administrés. Une répliation persistante sous traitement doit faire rechercher des difficultés d'observance du traitement, des doses insuffisantes des molécules administrées du fait d'interactions médicamenteuses notamment, ou encore la présence de mutations de résistance.

-le séquençage de l'ARN ou même de l'ADN proviral –test génotypique de résistance permet d'identifier les codons mutés et d'interpréter leurs conséquences en matière de diminution de la sensibilité aux différentes molécules antirétrovirales à l'aide d'algorithmes régulièrement mis à jour.

-un test de résistance doit être pratiqué au moment du diagnostic de l'infection pour vérifier que le sujet n'est pas infecté par une souche d'emblée résistante (résistance primaire) et pour servir de référence en cas d'échec ultérieur. Ce test sera répété en cas d'échec virologique pour déterminer les mutations de résistance existantes et permettre au clinicien de sélectionner un traitement comportant au moins deux molécules antirétrovirales pleinement actives.

### **3. Traitement antirétroviral :**

#### **3-1 Intérêt :**

Les ARV sont des molécules chimiques susceptibles d'entraver et de ralentir la répliation du VIH SIDA dans l'organisme. Le traitement antirétroviral a pour but de réduire la charge virale plasmatique au niveau le plus bas possible, afin de la rendre

« indétectable » par les tests de mesure les plus sensibles, le plus longtemps possible ainsi que de permettre d'augmenter de taux de CD4 du patient traité [1].

L'objectif est de stabiliser l'infection sans réplication, ni évolution clinique. Ils peuvent être également administrés dans un but préventif dans le cadre de la transmission mère-enfant du VIH. Par ailleurs en cas de contact accidentel potentiellement infectant avec le VIH, le traitement antirétroviral permet de diminuer le risque de contamination [1].

### **3-2- Conditions d'instauration du traitement :**

Avant d'initier le traitement antirétroviral, il convient de faire un bilan pré thérapeutique qui permet d'apprécier le retentissement de l'infection à VIH sur l'état général (poids, score de Karnofsky), sur le système immunitaire par la mesure du taux des lymphocytes CD4 (exprimé en nombre de lymphocytes CD4 /mm<sup>3</sup>), de quantifier l'ARN-VIH plasmatique (charge virale, exprimée en nombre de copies/ml ou en log 10) et de disposer d'éléments biologiques de référence tels que : le taux d'hémoglobine, la NFS, la glycémie, les transaminases, la bilirubinémie, créatinémie, l'urémie et l'uricémie, paramètres pouvant être modifiés par le traitement antirétroviral.

Enfin, il offre l'occasion d'établir entre le patient, éventuellement son entourage et son médecin traitant une relation de confiance facilitant la survie ultérieure, la compréhension et l'adhésion au traitement [1].

### **Quand débiter le traitement ?**

Le traitement antirétroviral est, indiqué dès la découverte du statut VIH+. Toutefois, la priorité sera accordée aux patients :

Symptomatiques ;

Ayant un taux de CD4 inférieur ou égal à 500 cellules par millimètre cube [3].

### **3-3. Antirétroviraux (ARV)**

#### **Définition des ARV [12] :**

Un antirétroviral est une classe de médicament utilisée pour le traitement des infections liées aux rétrovirus. Il s'agit de médicaments essentiellement

à virostatiques (actif sur VIH-1 et VIH-2) qui agissent au niveau des trois enzymes et des protéines cibles nécessaires à l'entrée et à la réplication du VIH dans la cellule.

### **Classification des antirétroviraux :**

- Les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse
- Les inhibiteurs non nucléotidiques de la transcriptase inverse ;
- Les inhibiteurs de la protéase ;
- Les inhibiteurs de fusion et d'entrée ;
- Les inhibiteurs d'intégrase.

### **Inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse [11] :**

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

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

**Les différentes molécules : Sont :** Zidovudine, Didanosine, Lamivudine, Abacavir, Ténofovir, Emtricitabine.

### **Zidovudine [13] :**

DCI : Zidovudine (AZT)

Classe : Inhibiteur nucléosidique de la reverse transcriptase (analogue de la thymidine).

Présentation : Gélules à 100 mg, 250 mg, comprimés à 300 mg en boîte de 60, solution buvable à 100 mg/10ml, flacon pour perfusion à 200mg /20ml.

Posologie recommandée :

Chez l'adulte : 600 mg/jour en 2 prises, soit 1 comprimé à 300 mg matin et soir avec un écart de 12heures entre les prises

Chez l'enfant >3mois :180 mg/m<sup>2</sup>4 fois par jour.

**Chez la femme enceinte** (après 14 semaines de grossesse) 600 mg/j Pendant le travail et accouchement.

2mg /kg en bolus puis, 1mg /kg/heure jusqu'au clampage du cordon ombilical.

**Administration :**

L'administration peut se faire au cours ou en dehors des repas par voie orale.

**Pharmacocinétique :**

L'absorption digestive de l'AZT est bonne (60 à 70%).

L'AZT a une faible fixation aux protéines plasmatiques (34 à 38%).

Sa demie vie intracellulaire est de 3heures.

Son métabolisme est principalement hépatique conduisant à la synthèse de la forme glycuconjugée.

L'élimination est essentiellement rénale (90% de la dose ingérée).

La biodisponibilité orale moyenne est d'environ 65%(varie de 52 à 75%).

La demi-vie sérique est de trois heures.

Principaux effets secondaires :

Anémie, neutropénie, leucopénie.

Myalgies ; céphalées ; nausées.

Acidose lactique, avec hépatomégalie, Stéatose.

Cytopathie mitochondriale chez le nouveau-né dont la mère a reçu l'association Zidovudine+Lamivudine.

Cardiomyopathie.

Précautions d'emploi :

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

**Contre-indications :**

- Troubles hématologiques sévères (taux d'hémoglobine < 7,5g/dl, taux de neutrophiles inférieures à 750/mm<sup>3</sup>).
- Hypersensibilité.

**Interactions médicamenteuses :**

L'emploi de la Zidovudine en association avec le ganciclovir accroît le risque de toxicité hématologique, il en est de même avec l'interféron Alpha, la dapsonne, la flucytosine.

Le probénécide peut accroître les concentrations de Zidovudine en réduisant son excrétion rénale.

**Didanosine [14] :**

DCI : Didanosine (DDI)

Classe : Inhibiteur de la transcriptase inverse (analogue de l'adénosine)

Présentation : Gélules gastro résistantes à 125, 200, 250,400mg en boîte de 30.

Comprimés de 50, 100, 150, 200,250mg en boîte de 60

Poudre pour suspension buvable à 2 et 4g =>flacon /200 ou 400mg

Posologie recommandée :

Toutes les formes doivent être prises à jeûn :

En 2 prises/jour (à 12H d'intervalle) ou en 1 prise/jour

(Modification d'AMM 1999)

Selon le poids et la clairance de la créatinine :

	≥ 60 Kg	< 60 Kg
>50 ml/min	400mg/j	250mg/j
26-49ml/min	200mg/j	125mg/j

< 25ml/min	100mg/j	50mg/j
Hémodialyse	100mg/j	50mg/j

Administration :

Elle doit être absorbée à jeun une heure avant le repas ou deux heures après le repas.

Pharmacocinétique :

La biodisponibilité est variable, de l'ordre de 40%.

La demi-vie plasmatique est courte (1/2 heure), mais la demi-vie intracellulaire du métabolite actif est prolongée (8 à 40 heures).

De ce fait la didanosine peut être prescrit en une prise quotidienne.

Le rapport LCR/Plasma est de 0,2 très inférieur à celui de l'AZT.

L'excrétion est rénale.

Principaux effets indésirables :

- Pancréatite (clinique ou seulement biologique).
- Neuropathie périphérique.
- Altération de la fonction hépatique.
- Acidose lactique avec hépatomégalie, stéatose.

Précaution d'emploi : Antécédents de pancréatite, insuffisance rénale, insuffisance hépatique, phénylcétonurie, allaitement, grossesse, hypertriglycémie.

Interactions médicamenteuses :

L'association avec la rifampicine entraîne un risque cardiaque grave.

Le ganciclovir potentialise le risque anémie.

La Stavudine + Didanosine déconseillé car cette association accentue les effets secondaires (telles que les neuropathies périphériques).

Contre-indications : Hypersensibilité, pancréatite

Recommandation :

Croquer ou dissoudre si forme comprimés (dans plus de 30ml d'eau ou de jus de pomme) et à jeun, une heure avant un repas ou plus de deux heures après un repas, Ne pas mélanger à d'autres jus de fruits, ni à l'eau gazeuse, ni à tout autre acide,

En cas d'association didanosine-indinavir, les deux prises doivent être séparées d'au moins 1 heure.

### **Lamivudine [14] :**

DCI : Lamivudine (3TC)

Classe : Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse (analogue de la cytidine).

Présentation : comprimés pelliculés à 150mg, 300mg. Solution buvable à 10mg/ml.

Posologie recommandée :

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

> 50 ml/min                      => 300 mg /j

26 à 49 ml/min                => 150 mg/j

≤ 25 ml/min }                => une fois 150mg

Hémodialyse }                puis 25 à 50 mg/24h

### **Administration :**

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

Pharmacocinétique :

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

Elle est peu influencée par les prises alimentaires.

Son élimination se fait sous forme inchangée par voie rénale.

Sa demie vie intracellulaire est de 12heures.

Principaux effets Indésirables :

Généralement bien tolérée.

Acidose lactique, avec hépatomégalie, stéatose.

Cas d'hépatite grave.

Réactivation d'une hépatite B chronique à l'arrêt de la Lamivudine => éviter les interruptions.

Cytopathie mitochondriale chez le nouveau-né dont la mère a reçu l'association AZT+3TC.

Cas de pancréatite.

Cas de neuropathie périphérique.

Précaution d'emploi :

Insuffisance hépatique, insuffisance rénale, antécédente de neuropathie périphérique.

Interactions médicamenteuses :

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

Aucune interaction pharmacocinétique importante n'a été trouvée entre la Lamivudine et l'interféron alpha.

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

In vitro, son activité est comparable à celle de l'AZT et de la DDI, elle est synergique avec l'AZT, la D4T et additive avec la DDC et la DDI.

Elle est active sur les virus résistants à l'AZT.

La Lamivudine ne doit pas être prise avec la Zalcitabine, injection de ganciclovir ou de foscarnet.

Contre-indications :

- Hypersensibilité
- Transaminases hépatiques supérieures à cinq fois la limite supérieure normale,
- Clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/minute.

**Abacavir [14] :**

DCI : Abacavir

Classe : Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse.

Présentation :

- o Comprimé à 300mg
- o Solution buvable à 20mg
- o Formes combinées avec Lamivudine plus ou moins zidovudine : voir plus loin.

Indications actuelles :

En association avec d'autres antirétroviraux.

Chez l'adulte infecté par le VIH.

Après avoir réalisé (chez le sujet caucasien) le dépistage de l'allèle HLA-B5701 et seulement si celui-ci est négatif (à moins qu'aucune autre alternative thérapeutique ne soit disponible chez le patient).

Posologie :

Adulte : 300mg X 2 par jour (1 prise/12h)

En cas d'insuffisance hépatique :

Légère : 300mg X 2/j

Modérée : à éviter

Sévère : contre-indiqué

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

Pharmacocinétique :

La biodisponibilité de l'Abacavir par voie orale est de 83%.

Son élimination se fait par voie urinaire à 83%.

Sa demie vie intracellulaire est de 21heures.

Principaux effets secondaires :

Réactions d'hypersensibilité.

Troubles digestifs, fatigue, céphalées.

Acidose lactique, avec hépatomégalie, stéatose.

Précaution d'emploi :

Antécédent allergique, insuffisance hépatique (voir posologie), tout facteur d'atteinte hépatique.

Interactions médicamenteuses :

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

Elévation de 29%, 27% et 47% de respectivement l'aire sous la courbe, Cmin et Cmax de l'Amprénavir, sans modification du métabolisme de l'Abacavir.

Les rétinoïdes sont, comme l'Abacavir, éliminés par l'alcool-déshydrogénase ; une interaction est possible mais non étudiée.

Contre-indications :

- Hypersensibilité connue ou suspectée à l'un des composants du produit.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Insuffisance hépatique modérée.
- Insuffisance rénale terminale.

### **Ténofovir [14] :**

DCI : Ténofovir disoproxil (TDF).

Présentation :

Comprimé à 300mg (correspond à 245mg de Ténofovir disoproxil, soit 136mg de Ténofovir).

Posologie : Lors d'un repas, selon la clairance de la créatinine :

≥50ml/min	==> 1cp×1 fois/24h
30-49 ml/min	==>1cp×1 fois/48h
10-29 ml/min	==>1cp×1 fois/72h
Sous dialyse	==>1cp après 12h de dialyse.

Exceptionnellement (si difficultés à avaler) le comprimé peut être délité dans au moins 100 ml d'eau, de jus d'orange ou de jus de raisin.

Administration :

L'administration se fait par voie orale lors d'un repas.

Pharmacocinétique :

La biodisponibilité orale à jeun : environ 25%. Les aliments augmentent l'absorption d'environ 40% et la Cmax de 14% => Doit être pris lors du repas.

La demie intracellulaire est de 40 à 50 heures => permet une seule prise par jour.

Il est éliminé sous forme inchangée (70-80%) par le rein.

Principaux effets indésirables :

- Troubles gastro-intestinaux
- Hypophosphatémie légère à modérée.

- Tubulopathie proximale (syndrome de Faconi).
- Exacerbation d'une hépatite B sous traitement ou à l'arrêt de celui-ci => surveiller pendant 6 mois.
- Possible syndrome de restauration immunitaire.

Précaution d'emploi :

Insuffisance rénale (calculer la clairance de la créatinine chez tous les patients avant l'initiation du traitement).

Personne âgée : absence de données.

Si l'utilisation concomitante des médicaments suivants ne peut être évitée, surveiller la fonction rénale chaque semaine :

Néphrotoxiques : aminosides, amphotéricine B, foscarnet, ganciclovir, pentamine, vancomycine, IL2 ;

Sécrétés par le même transporteur rénal : cidofovir.

Utilisation concomitante d'analogues nucléosidiques.

Contre-indications :

Hypersensibilité connue à l'un des composants.

Enfants, adolescents (manque de données).

Intolérance au galactose, déficit en lactase de Lapp ou malabsorption du glucose/galactose.

Autres formes de Ténofovir, adéfovir.

Association fixe :

**Zidovudine [14] :**

DCI : Zidovudine 300mg+ Lamivudine 150mg

Classe : Association de deux analogues nucléosidiques  
(Thymidine, cytidine)

Présentation : Comprimés pelliculés à :

300 mg de Zidovudine + 150mg de Lamivudine.

Posologie (adulte) : - Un comprimé x 2fois par jour.

- au cours ou en dehors des repas.

Pharmacocinétique :

Les caractéristiques pharmacocinétiques sont celles de l'AZT et de la 3TC.

**TRIOMUNE [14] :**

DCI : NEVIRAPINE 200mg+Lamivudine+150mg+STAVUDINE30mg

Classe : Association de deux analogues nucléosidiques et un non nucléosidiques.

Présentation : Comprimés pelliculés à :

200 mg de Nevirapine + 150mg de Lamivudine+30mg Stavudine

Posologie (adulte) : - Un comprimé x 2 fois par jour.

- au cours ou en dehors des repas par voie orale.

Pharmacocinétique :

Les caractéristiques pharmacocinétiques sont celles de l'NVP, de la 3TC et de la D4T.

**ATRIPLA [14] :**

DCI : EMTRICITABINE 200mg+TENOFVIR 300mg+EFAVIRENZ

600mg

Classe : Association d'un analogue nucléosidiques, un non nucléosidique, un analogue nucléotidique.

Présentation : Comprimés pelliculés à :

200 mg d'Emtricitabine + 300 mg de Ténofovir+600 mg Efavirenz

Posologie (adulte) : - Un comprimé par jour.

- Avaler en entier, avec de l'eau au coucher par voie orale.

Pharmacocinétique :

Les caractéristiques pharmacocinétiques sont celles de l'FTC, de l'EFV et de la TDF.

**Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse [8] :**

Les INNTI (ou NNRTI pour non nucléoside reverse transcriptase inhibitor) constitue une famille d'antirétroviraux structurellement et fonctionnellement différents des INTI. En effet, c'est directement, sans transformation intracellulaire, qu'ils inhibent la RT, et cela de façon non compétitive en se fixant dans une petite poche hydrophobe située près du site actif de RT.

C'est des inhibiteurs puissants et très sélectifs de VIH-1, inactifs sur le VIH-2.

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

Les différentes molécules : Efavirenz, Nevirapine, Etravirine, Delavirdine.

Les trois premières sont utilisées au Mali.

### **Efavirenz [14] :**

DCI : Efavirenz (EFV)

Classe : inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (VIH1).

Présentation : Gélules à 50, 100 et 200mg.

Solution buvable à 30mg/ml, flacon de 180ml (biodisponibilité moindre que celle des gélules).

Comprimés enrobés à 600mg.

Posologie :

En une seule prise par jour, au coucher avec ou sans aliments

Gélules de 200mg (3gel à 200mg).

Comprimés de 600mg (1cp).

Solution orale à 750 mg (24ml).

Précaution d'emploi :

- Toujours en association à d'autres ARV.
- Ne pas ajouter à un traitement en échec, associer à un ou plusieurs nouveaux produits.

### **Pharmacocinétique :**

L'Efavirenz a une forte liaison aux protéines plasmatiques humaines (de 99,5 à 99,75% environ) et surtout à l'albumine. Il induit les enzymes du cytochrome P450, ce qui signifie qu'il induit son propre métabolisme.

La demi-vie d'élimination est relativement longue de 52 à 76 heures. L'élimination est rénale.

Demi-vie plasmatique est de 40-55 heures.

Principaux effets indésirables :

- Au niveau du système nerveux central : les effets secondaires peuvent survenir dès la première prise, disparaissent souvent en 2 à 4 semaines.
- Sensations vertigineuses, insomnie, somnolence, troubles de la concentration, perturbation des rêves (22,8%).
- Réaction psychotique (1-2‰), surtout si antécédent psychiatrique ou de toxicomanie.
- Dépression aiguë sévère.
- Éruptions cutanées : dans les 2 premières semaines.
- Cytolyse hépatique.

Interactions médicamenteuses :

L'Efavirenz a un effet inducteur sur le CYP 3 A4. D'autres composés qui sont des substrats pour le CYP 3 A4 sont susceptibles de voir leurs concentrations plasmatiques diminuer lorsqu'ils sont administrés en association avec l'Efavirenz.

Contre-indications :

- Hypersensibilité.
- Insuffisance rénale et hépatique sévère.
- Allaitement.
- L'Efavirenz, étant un substrat et un inducteur du CYP 3 A4, il doit être pris avec prudence avec les médicaments ayant aussi l'un de ces deux effets.

**Nevirapine [14] :**

DCI : Nevirapine

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

Présentation :

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

Posologie (adulte) :

- Pendant les 14 premiers jours : 1 cp par jour.
- Puis : 1 cp x 2 fois par jour (1/12h), sauf si rash est survenu durant la première période.
- Si arrêt supérieur à 7j : réintroduire selon même schéma.

- Femme enceinte : 200mg (1 comprimé) en prise unique au début du travail, si possible à domicile.

- nouveau-né : dose unique de 2mg/kg 48 à 72h après la naissance.

Administration :

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

Pharmacocinétique :

La Nevirapine a une bonne pénétration dans le système nerveux.

L'absorption digestive est bonne (80%)

Principaux effets Indésirables :

- Rashs cutanés, essentiellement dans les 6 premières semaines et pouvant être sévères (y compris syndrome Stevens – Johnson fatal)

-Anomalies des constantes biologiques hépatiques, hépatite (y compris hépatite fulminante fatale)

-Fièvre, nausées, vomissements, céphalées.

Précaution d'emploi :

La Nevirapine pourrait réduire l'effet des contraceptifs oraux.

Envisager une autre méthode de contraception en cas de prise de Nevirapine (par exemple des préservatifs). Une précaution d'emploi s'impose en cas de prise de certains médicaments antituberculeux.

Exemple : La Rifampicine

Interactions médicamenteuses :

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

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

Contre-indications :

Hypersensibilité connue au produit.

**Inhibiteurs de la protéase (IP) [11] :**

La protéase est une enzyme virale clivant les produits des gènes *gag* (codant les protéines du *core*, de la matrice de la capside et des nucléocapsides) et *pol* (codant la polymérase, la transcriptase inverse et l'intégrase). Lorsque la protéase est bloquée par un inhibiteur spécifique, le cycle viral produit des particules non infectieuses.

Les IP ont une activité antirétrovirale puissante, à l'origine d'une réduction de la charge virale plasmatique de l'ordre de 1,5 à 2log10 copies/ml.

Les IP sont métabolisés par les enzymes du cytochrome P450, en particulier CYP3A4. Ils peuvent en être inducteurs ou inhibiteurs. Il en résulte des interactions médicamenteuses fréquentes d'une part avec d'autres classes médicamenteuses. L'effet inhibiteur très puissant du Ritonavir sur le CYP3A4 est mis à profit pour améliorer la biodisponibilité de la plupart des IP.

Ainsi, une dose faible de Ritonavir (100mg) qui accompagne la prise d'un IP, permet d'augmenter la concentration plasmatique de celui-ci et par conséquent de diminuer les doses unitaires de l'IP administré et son nombre de prises journalières. On parle alors d'IP « boosté » par le Ritonavir. Le cobicistat, autre molécule inhibitrice d'isoenzyme du complexe CYP450, est en cours de développement en particulier en association avec Atazanavir et elvitegravir.

Les IP sont caractérisés par une barrière génétique à la résistance élevée. Ainsi en cas de réplication non complètement inhibée, la sélection de mutations est progressive permettant un délai d'intervention avant que n'émerge une résistance phénotypiquement significative.

Ces mutations sont situées au niveau ou à distance du site de fixation du substrat et conduisent à une diminution de l'affinité de l'IP, habituellement la résistance entre les différents IP est croisée, d'autant plus forte que le nombre de mutations est important.

**Les différentes molécules :** Ritonavir, Lopinavir, Atazanavir, Indinavir, Nelfinavir, Association Lopinavir Ritonavir(Kaletra), Saquinavir, Amprénavir, Fosamprenavir Darunavir

Les trois premières sont utilisées au Mali.

Association en une seule molécule :

**Kaletra [14] :**

DCI : Lopinavir+Ritonavir

Classe : Inhibiteur de la protéase virale : IP

Présentation : capsules molles contenant :

133,3 mg Lopinavir + 33,3mg de Ritonavir

Peuvent être conservées 6 semaines à une température ambiante inférieure à 25°C ;

Solution buvable contenant 42% d'alcool et : 80mg/ml de Lopinavir+20mg/ml de Ritonavir à 600mg /7,5 m.

Comprimé contenant : 200mg Lopinavir+50mg de Ritonavir.

### **Inhibiteurs de fusion et d'entrée [2]:**

Les inhibiteurs de fusion interviennent au moment de la pénétration et bloquent la protéine gp41 l'empêchant de se lier à la membrane cytoplasmique.

Plusieurs produits sont à l'étude et seul l'Enfuvirtide a reçu une autorisation de mise sur le marché américain en 2003. Son mode d'administration est injectable par voie sous-cutanée.

### **Inhibiteurs de CCR5 :**

Maraviroc est une molécule qui a vu le jour, permettant d'inhiber les CCR5 [2].

### **Inhibiteurs d'intégrase :**

Le Raltégravir est une molécule qui permet d'inhiber l'intégrase [14].

### **3-4. Les différents schémas thérapeutiques :**

Un certain nombre d'éléments devraient être pris en compte dans le choix des schémas thérapeutiques antirétroviraux, tant au niveau des programmes que de chacun des patients : activité du traitement, profil des effets secondaires, maintien des possibilités futures de traitement, observance présumée d'un schéma thérapeutique donné par la population de patients, état de santé (co-infection, anomalies métaboliques par exemple), grossesse ou risque de grossesse, traitements concomitants (en raison des risques d'interaction), risque d'infections primaires par des souches virales résistantes, coût et enfin accessibilité [1].

### **Associations recommandées [13, 1] :**

Bien que l'objet essentiel soit d'avoir une charge virale indétectable, les autres éléments pris en compte dans le choix du traitement sont la toxicité à long terme, les contraintes liées aux prises des médicaments ; leurs conséquences sur la vie quotidienne des patients et le risque de résistance croisée au sein d'une classe limitant les options thérapeutiques ultérieures.

Le traitement initialement recommandé est une trithérapie associant 2 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse avec soit une antiprotéase soit un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse.

### **Schémas thérapeutiques :**

#### ***Schémas de première ligne pour le VIH 1[13] :***

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 :

**Ténofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV)**

Les régimes alternatifs suivants sont possibles

**Zidovudine (ZDV, AZT) + Lamivudine (3TC) + Nevirapine (NVP)**

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

**Ténofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) + Nevirapine (NVP)**

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

Ils seront utilisés en cas de contre-indication ou de toxicité à une ou plusieurs molécules du schéma préférentiel de première ligne. La molécule incriminée sera ainsi remplacée selon les modalités suivantes, en tenant compte de la sévérité de l'effet secondaire :

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

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

En cas de troubles neurologiques imputables à l'Efavirenz cette molécule est remplacée par la Nevirapine.

En cas d'anémie imputable à la zidovudine, cette molécule est remplacée par la Stavudine.

**Remarque [14] :**

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

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

Il faut éviter de prescrire dans une même association :

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

La Stavudine (d4T) et la didanosine (DDI) en raison de leur toxicité neurologique et pancréatique.

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

- La Didanosine (DDI) plus Lamivudine (3TC) plus Nevirapine : toxicité hépatique.
- La Stavudine (D4T) associée à la Zidovudine (AZT) : phénomène de compétition sur le même site.
- La Lamivudine (3TC) associée à la Zalcitabine : effet antagoniste.
- L'Efavirenz+Rifampicine : diminution de la concentration de l'Efavirenz.
- La Lamivudine (3TC) associée à l'Emtricitabine (FTC) : donne une phosphorylation.

DDI et ABC est à éviter dû aux problèmes cardiovasculaires.

**Traitement de 2ème ligne [13] :**

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

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

Protocoles :

En cas d'échec thérapeutique confirmé de la 1<sup>ère</sup> ligne, le schéma préférentiel de deuxième ligne suivant est recommandé :

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

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

Abacavir (ABC) + Ténofovir (TDF) + Indinavir/Ritonavir (IDV/r)

Abacavir (ABC) + Ténofovir (TDF) + Lopinavir/Ritonavir (LPV/r).

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

Le choix thérapeutique exclu les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse qui ne sont pas efficaces sur le VIH-2 ou sur 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 :

**Ténofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) + Lopinavir / Ritonavir (LPV/r)**

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

Zidovudine (AZT) + Lamivudine (3TC) + ATV/r où

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

Ténofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) + ATV/r

**3-5. Traitement des opportunistes [14] :**

Beaucoup d'infections opportunistes sont rencontrées au cours du VIH/SIDA parmi lesquelles nous pouvons citer :

La Toxoplasmose cérébrale qui est la plus fréquente des infections opportunistes du système nerveux central (15 à 30% des sujets en zone tropicale) survient tardivement

lorsque le taux de  $CD4 < 200/mm^3$  et qui correspond à la réactivation (du fait du déficit immunitaire) de kystes endogènes latents disséminés dans l'encéphale.

### **Traitement d'attaque [14] :**

Durée : 6 à 8 semaines.

Traitement de référence : pyriméthamine : 50mg/j en 1 prise orale chez l'adulte + sulfadiazine : 100mg/kg/j (4 à 6g/j) en 2 prises orales.

Alternative 1 : en cas d'effets indésirables majeurs aux sulfamides : pyriméthmine : 50mg/j en 1 prise orale chez l'adulte + clindamycine : 40 mg/kg/j (1,6 à 2,4 g/j) en 2 prises orales.

Alternatives 2 : Cotrimoxazole :

En perfusion ou IVD : 6 ampoules 2 fois/jour (ou 4 ampoules toutes les 8 heures)

Voie orale : 2 cp forme forte 3 fois/jour.

### **Traitement adjuvants :**

Contre l'œdème cérébral (si hypertension intracrânienne clinique) :

Glycérol : 30-60ml x 3 fois/j par voie orale,

Parfois diurétiques (furosémides 40 à 60 mg/j)

Corticothérapie en bolus.

Prévention de l'anémie : acide folinique : 5 mg/j.

En cas de crise comitiale : associer un traitement anticonvulsivant.

### **Traitement d'entretien :**

Pyriméthamine (25 mg en 1 prise orale par jour ou 1 cp à 50 mg un jour sur deux) + sulfadiazine (2 g/j en 2 prises orales).

Où : cotrimoxazole Forte : 960mg (1 comprimés) par jour.

### **Prophylaxie primaire :**

Indication :  $CD4 < 200/mm^3$  ou  $< 15\%$ .

Adulte : Cotrimoxazole Forte : 960mg (1 comprimé) par jour ;

Enfant : Cotrimoxazole simple : 1 comprimé/20kg ou 1 cuillère-mesure/10kg.

Alternative : dapsonne + pyriméthamine.

La cryptococcose neuroméningée et/ou cutanée les coccidioses digestives (Isosporose, Cyclosporose, Sarcocystose, Cryptosporidiose) et les autres parasitoses intestinales, les candidoses, les pneumopathies récidivantes, la Tuberculose pulmonaire et extra pulmonaire, la maladie de kaposi, herpès génital, abcès du foie etc.

Le traitement de ces pathologies est fonction de leur survenu.

#### **4. Echec thérapeutique au traitement :**

**4-1. Définition [14] :** chez l'adulte et l'adolescent.

##### **Echec clinique :**

Survenue d'une nouvelle infection opportuniste ou d'une tumeur significative de la progression de la maladie.

Doit être différenciée du syndrome de reconstitution immunitaire.

Rechute d'une infection opportuniste antérieure.

**NB :** une rechute de tuberculose peut ne pas signifier une progression de maladie VIH mais être une nouvelle réinfection.

Son évaluation clinique est nécessaire.

Survenue ou rechute d'un évènement classant stade III ou IV OMS :

Notamment : cachexie, amaigrissement, absence de reprise de poids, diarrhée chronique d'étiologie inconnue, fièvre prolongée d'étiologie inconnue, infections bactériennes récidivantes, candidose muqueuse persistante/récidivante.

##### **Echec immunologique :**

Chute des lymphocytes CD4 en l'absence d'une autre infection concomitante pouvant expliquer une baisse transitoire :

Retour à leur niveau prétraitement ou en dessous.

Chute >50% par rapport au pic après instauration du traitement.

Si une telle baisse des CD4 est le seul critère d'échec et que le patient reste asymptomatique => envisager de contrôler les CD4 à 1 mois [14].

##### **Echec virologique :**

Echec virologique a été défini par une charge virale (CV) détectable mesurée à 2 reprises dans un intervalle maximal d'un mois (après au moins 6 mois de TAR) [15].

**4-2. Facteurs favorisants :** sont :

- La mauvaise observance au traitement ARV ;
- Les interactions médicamenteuses ;
- Les effets indésirables des ARV ;
- La résistance aux ARV ;
- Les conditions de conservations des médicaments ;
- Les erreurs de posologie.

## **II. METHODOLOGIE**

## Méthodologie :

### 1. Cadre et lieux de l'étude :

L'étude a été réalisée dans le service des maladies infectieuses du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) du Point G.

L'hôpital du Point « G » a été construit en 1906. Il est situé sur une colline à laquelle il emprunte son nom. Il a été fonctionnel en 1912 sous l'administration de Médecins militaires relevant de la section mixte des Médecins et infirmiers coloniaux basés à Dakar (Sénégal).

Erigé en hôpital national en 1959, l'hôpital du Point « G » a eu le statut d'établissement public à caractère administratif (EPA) en 1992 doté de personnalité morale et de l'autonomie financière suivant la loi N° 92.025/A.N.R.M du 05 Octobre 1992. En 2002 il est devenu un établissement public hospitalier (EPH) suivant la loi N° 02-048 du 22 Juillet 2002.

Géographiquement, l'hôpital est bâti sur une colline située au nord de la ville de Bamako à 8 km du centre-ville, face à la colline de Koulouba. Il couvre une superficie de 25 hectares.

Présentement l'hôpital regroupe 18 services dont le SMI :

Le service de maladies infectieuses et tropicales du CHU Point « G » :

Ce service est abrité par un bâtiment à deux niveaux :

- Au rez-de-chaussée, se trouvent 15 salles d'hospitalisation avec une capacité de 34 lits, 2 salles de consultations, une salle pour l'hôpital du jour, une salle d'accueil, les bureaux du major, des infirmiers, des médecins en spécialisation, du psychologue, des étudiants en phase de thèse, des techniciens de surfaces et un hall pour les patients et les accompagnants.

- A l'étage, se situe les bureaux des médecins, y compris celui du chef de service, un secrétariat, une salle des archives, une salle d'unité de recherche et une salle de cours.

Les ressources humaines se répartissent en fonctionnaires et personnel d'appui (dans le cadre du Fond mondial).

- Fonctionnaires :

- un professeur titulaire, chef de service.
- Un maître de conférences.
- Quatre médecins spécialistes de maladies infectieuses.
- Trois techniciens supérieurs de santé.
- Un technicien de santé.
- Quatre techniciens de surface.
- Une hôtesse.
- Personnel d'appui :
  - Deux médecins généralistes.
  - Deux infirmières.
  - Un agent de saisie
  - Un psychologue

En plus de ce personnel, il y'a huit médecins en spécialisation, des étudiant en phase de thèse et des stagiaires.

## **2. Type et période :**

Il s'agit d'une étude rétro-prospective et transversale portant sur l'étude de l'échec thérapeutique aux antirétroviraux chez les patients hospitalisés et/ou suivis dans le service des maladies infectieuses du CHU POINT « G » du 1<sup>er</sup> janvier 2015 au 30 septembre 2016.

## **3. Population d'étude :**

**3-1. Critères d'inclusion :** Etait inclus dans cette étude tout patient séropositif suivi et/ou hospitalisé sous traitement ARV dans le service pendant la période de l'étude. Ayant :

- un âge supérieur ou égal à 15 ans ;
- pris les ARV pendant au moins 6 mois ;
- donné son consentement verbal ;
- eut l'assentiment parental pour les patients qui avaient un âge compris entre 15 et 18 ans.

**3-2. Critères de non inclusion :** N'était pas concerné par cette étude tout patient séropositif sous traitement ARV ayant :

- une durée sous AVR inférieure à 6 mois ;
- refusé de participer à l'étude ;
- un âge de moins de 15 ans.

**3-3. Variables :** L'âge, le sexe, le taux de CD4, la charge virale, le poids, schéma thérapeutique, combinaisons de molécules, période de suivi, les causes de l'échec, le devenir des patients, l'impact du renforcement de l'éducation thérapeutique, observance.

**4. Echantillonnage :** Nous avons fixé la taille de l'échantillon à 44 patients en estimant que la prévalence des échecs pourrait atteindre les 1,6% après 17 mois de traitement sous ARV sur une population d'étude de 1419 patients infectés par le VIH.

**Définitions opérationnelles de l'observance :** Elle est définie de différentes manières.

- Le degré de concordance entre recommandations du médecin et les comportements du malade.
- Le respect strict des prescriptions et consignes de traitements (horaire, restriction alimentaire, durée).
- La prise complète pendant une période donnée en général la semaine précédente.
- Le comportement selon lequel la personne prend son traitement avec assiduité et la régularité optimale selon les recommandations du médecin [17].

**Période de suivi :** C'est la durée de suivi avant la survenue de l'échec.

**Impact du renforcement de l'éducation thérapeutique :** C'est l'effet du club d'observance sur le taux de CD4 et la charge virale après échec.

**Devenir des patients :** C'est de savoir quelle est la proportion des patients vivants ou décédés.

**Schéma de première ligne :**

C'est le schéma contenant l'association de 2INRT+INNRT.

**Schéma de deuxième ligne :**

C'est le schéma contenant l'association de 2INRT+1IP

## 5. Définition de l'échec thérapeutique [14] :

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

### **Echec clinique :**

Détérioration clinique avec apparition de nouvelles infections 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 thérapeutique. 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 le traitement devra donc également tenir compte de l'évolution immunologique (CD4) et, si possible virologique (Charge Virale).

### **Echec immunologique :**

Absence d'ascension des CD4 malgré un traitement ARV efficace depuis plus de 6 mois.

Retour du nombre de CD4 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 CD4 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 CD4 est recommandée [14].

### **Echec virologique :**

Impossibilité de réduire la charge virale (CV) à des niveaux indétectables après 6 mois de traitement (sauf si la charge virale initiale était  $> 5.000.000$  copies virales / ml, qu'elle a atteint un niveau  $< 10\ 000$  copies /ml et que la numération lymphocytaire CD4 a augmenté d'au moins 60 cellules /mm<sup>3</sup>).

En pratique l'échec virologique peut être classé en : échec minime :  $CV < 5\ 000$  copies/ml, échec modéré :  $5\ 000 < CV < 30\ 000$  copies/ml, échec majeur :  $CV > 30\ 000$  copies/ml.

Un échec thérapeutique sera au mieux documenté par une mesure de la charge virale, mais la constatation d'un échec clinique et immunologique patent permettra d'affirmer l'échec de la première ligne de traitement [17].

### **6-Collecte des données :**

Les données ont été recueillies à partir des dossiers des malades et de l'histoire thérapeutique des patients sur des fiches d'enquête.

### **Saisie et analyse des données :**

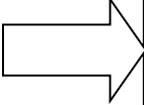
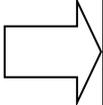
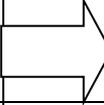
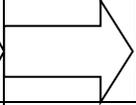
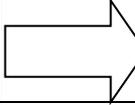
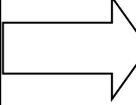
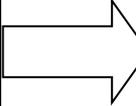
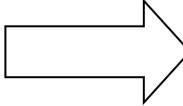
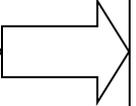
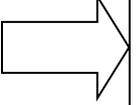
Les données ont été saisies et analysées par le logiciel SPSS version 17.

### **Aspect éthique :**

Au cours de ce travail, les dossiers étaient consultés sur place pour la confidentialité de l'information, le respect de l'anonymat des patients et l'autorisation du chef de service a été obtenu, nous avons obtenu un consentement éclairé volontaire verbal chez les patients âgés de plus de 18 ans et un assentiment éclairé volontaire du tuteur ou du patient chez les patients âgés de 15 à 18 ans.

## 7- Chronogramme des activités de la thèse :

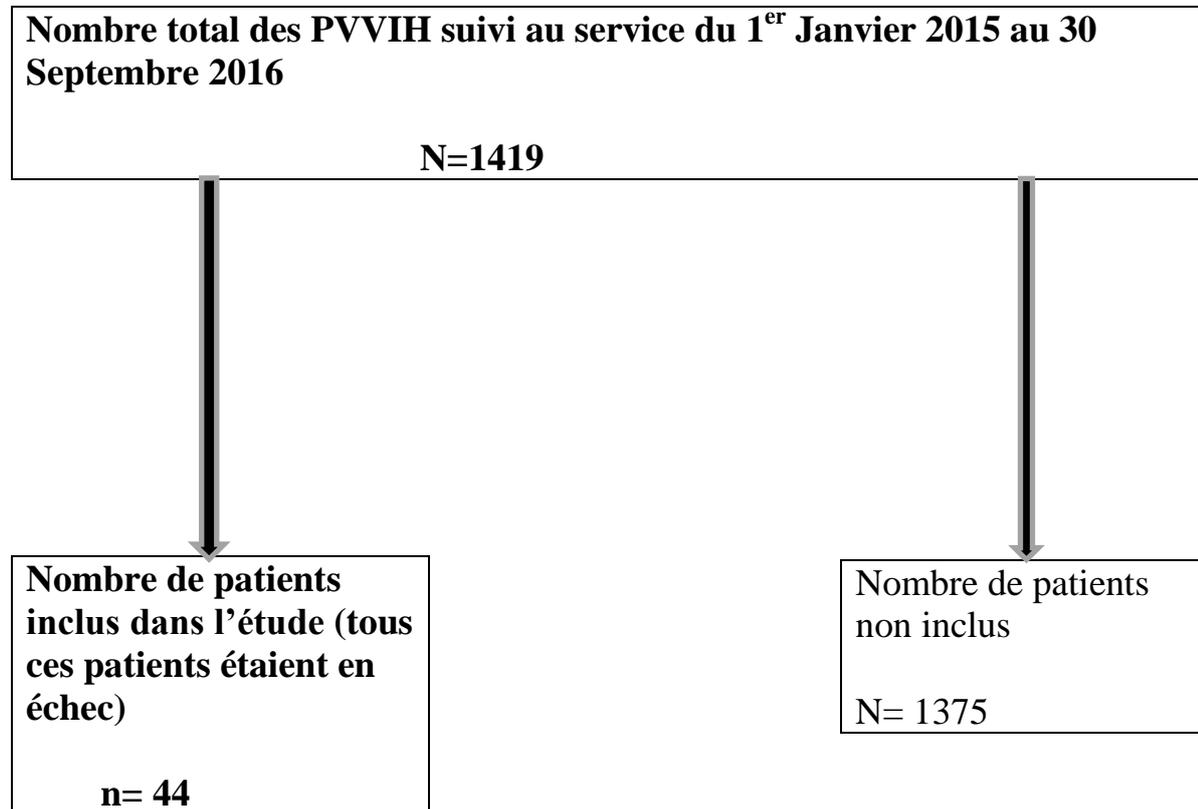
Diagramme de GANTT

Période / Activités	Février - Mars 2016	Avril 2016	Mai- Juin 2016	Juillet- Août 2016	Septem 2016	Octob- Novem 2016	Décembre 2016- Février 2017	Mars- Avril 2017
Revue Littérature								
Protocole de thèse								
Enquêtes								
Analyses des données								
Correction des données								
Soutenance								

## III. RESULTATS

## Résultats

Sur 1419 patients suivis au service des maladies infectieuses du CHU du point « G » de 1<sup>er</sup> Janvier 2015 au 30 Septembre 2016, nous avons colligé 44 patients répondant à nos critères d'inclusion.

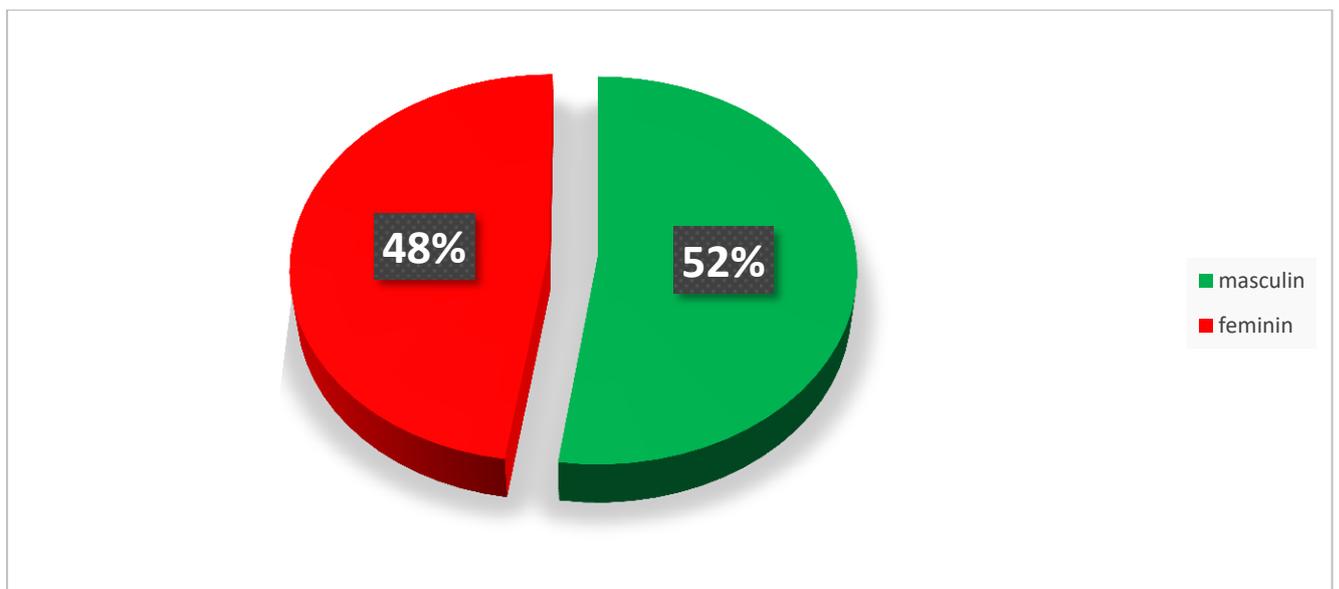


## A- Données socio démographiques et générales des patients inclus dans l'étude

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

Tranche d'âge	Effectif	Pourcentage
[17-29]	5	11,40%
[30-39]	11	25%
<b>[40-49]</b>	<b>18</b>	<b>40,80%</b>
[50-70]	10	22,8
<b>TOTAL</b>	<b>44</b>	<b>100</b>

La tranche d'âge de [40 - 49] ans a été la plus représentée avec 40,80%. L'âge moyen était de 43 ans ; avec des extrêmes de 17 ans et 70 ans.



**Figure 3** : Répartition des patients selon le sexe

Le sexe masculin a été représenté dans 52% des cas avec un sexe ratio de 1,1.

**Tableau II** : Répartition des patients selon le type de VIH.

Type	Effectif	Pourcentage
<b>Type 1</b>	<b>39</b>	<b>88,64%</b>
Type 2	3	6,82%
Type1+2	2	4,55%
<b>Total</b>	<b>44</b>	<b>100</b>

Le VIH type I prédominait avec 88,64% des cas.

**Tableau III** : Répartition des patients selon le poids.

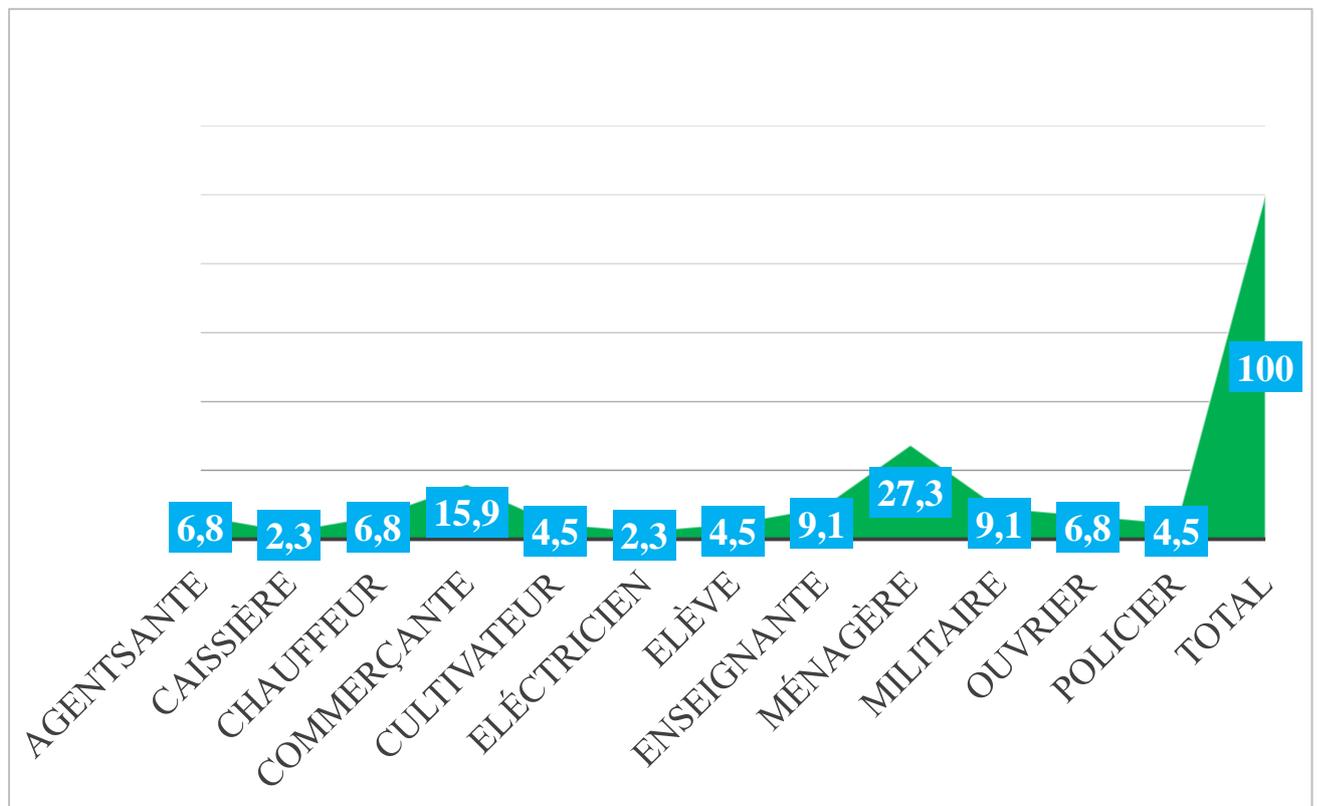
Poids	A	M1	M3	M6	≥M12
	l'inclusion				
[0-49]	18(40,9%)	14(90,9%)	10(22,7%)	15(34,1%)	<b>23(52,3%)</b>
[50-69]	<b>21(47,7%)</b>	25(56,8%)	29(65,9%)	24(54,5%)	17(38,6%)
≥70	5(11,4%)	5(11,4%)	5(11,4%)	5(11,4%)	4(9,1%)
<b>Total</b>	<b>44(100)</b>	<b>44(100)</b>	<b>44(100)</b>	<b>44(100)</b>	<b>44(100)</b>

L'intervalle de poids de [50 à 69] a été le plus représenté avec 47,7% à l'inclusion alors que l'intervalle de poids de [0 à 49] a été le plus représenté avec 52,3% au-delà et/ou à M12.

**Tableau IV** : Répartition des patients en fonction du Karnofsky

Karnofsky	A	M1	M3	M6	≥M12
<b>l'inclusion</b>					
[50-60]	18(40,9%)	2(4,5%)	4(9,1%)	6(13,6%)	<b>24(54,6%)</b>
[70-80]	<b>19(43,2%)</b>	<b>27(61,4%)</b>	18(40,9%)	17(38,6%)	10(22,7%)
[90-100]	5(15,9%)	15(34,1%)	<b>22(50%)</b>	<b>21(47,8%)</b>	10(22,7%)
<b>Total</b>	<b>44(100)</b>	<b>44(100)</b>	<b>44(100)</b>	<b>44(100)</b>	<b>44(100)</b>

A l'inclusion et au premier mois du suivi l'intervalle de [70-80] a été le plus représenté avec 43,2 et 61,4% ; à M3 et M6, l'intervalle de [90-100] a été le plus représenté avec 50% et 47,8% et au-delà et/ou à M12 l'intervalle de [50-60] a été le plus représenté avec 54,6% de nos cas.



**Figure 4** : Répartition des patients selon l'activité menée

Les ménagères ont été les plus représentées avec 27,3%

**Tableau V** : Répartition des patients selon la provenance

<b>Provenance</b>	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage</b>
<b>Bamako</b>	<b>35</b>	<b>79,55%</b>
Kayes	3	6,82%
Koulikoro	1	2,27%
Ségou	3	6,82%
Sikasso	1	2,27%
Tombouctou	1	2,27%
<b>Total</b>	<b>44</b>	<b>100</b>

Dans 79,55% des cas, nos patients résidaient à Bamako

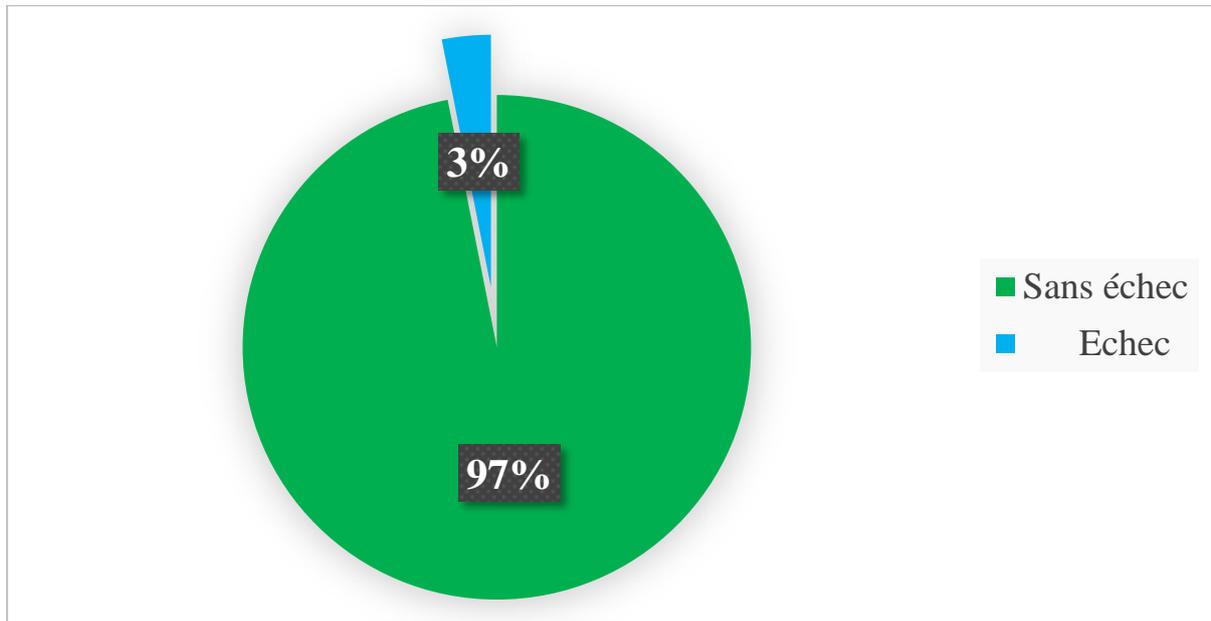
**Tableau VI** : Répartition des patients selon la situation matrimoniale.

<b>Statut</b>	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage</b>
<b>Monogame</b>	<b>28</b>	<b>64%</b>
Polygame	11	25%
Célibataire	4	9%
Veuf (ve)	1	2%
<b>Total</b>	<b>44</b>	<b>100</b>

Les mariés ont été les plus représentés dans notre étude soit 89% des cas.

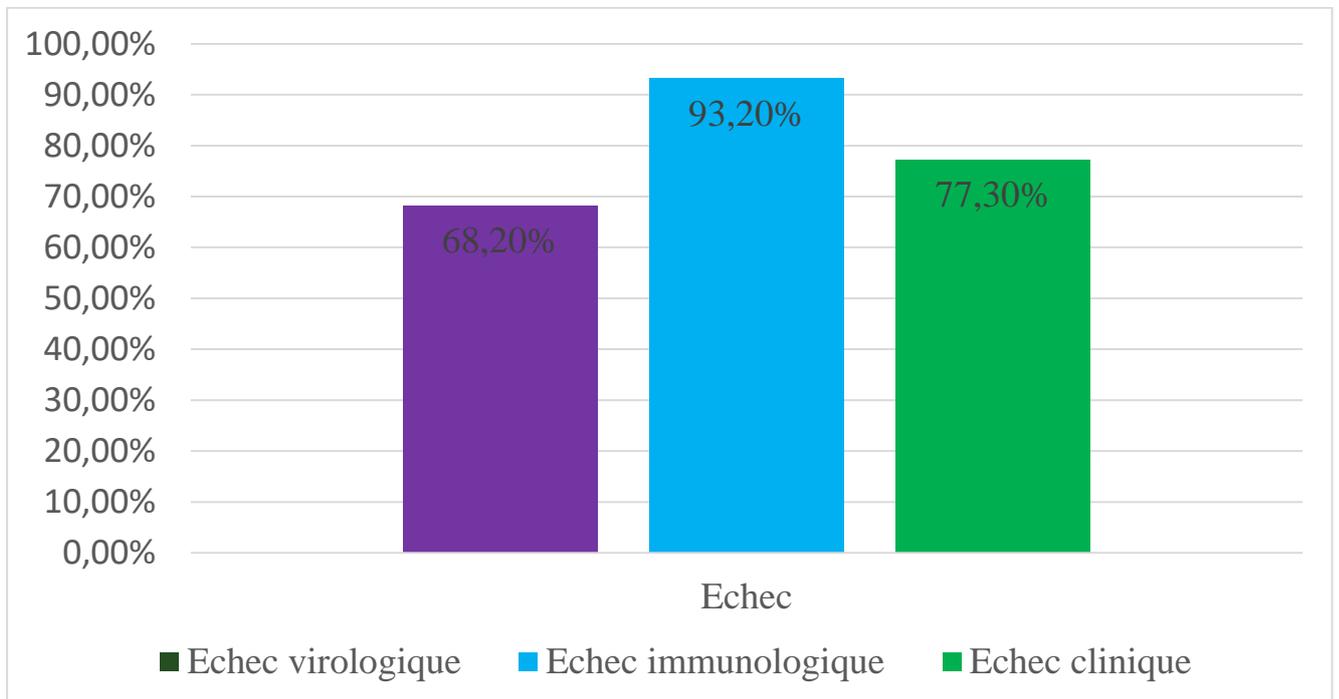
## B- Présentations des résultats selon les objectifs de l'étude :

### a) Fréquence de l'échec :



**Figure 5 :** Fréquence de l'échec thérapeutique

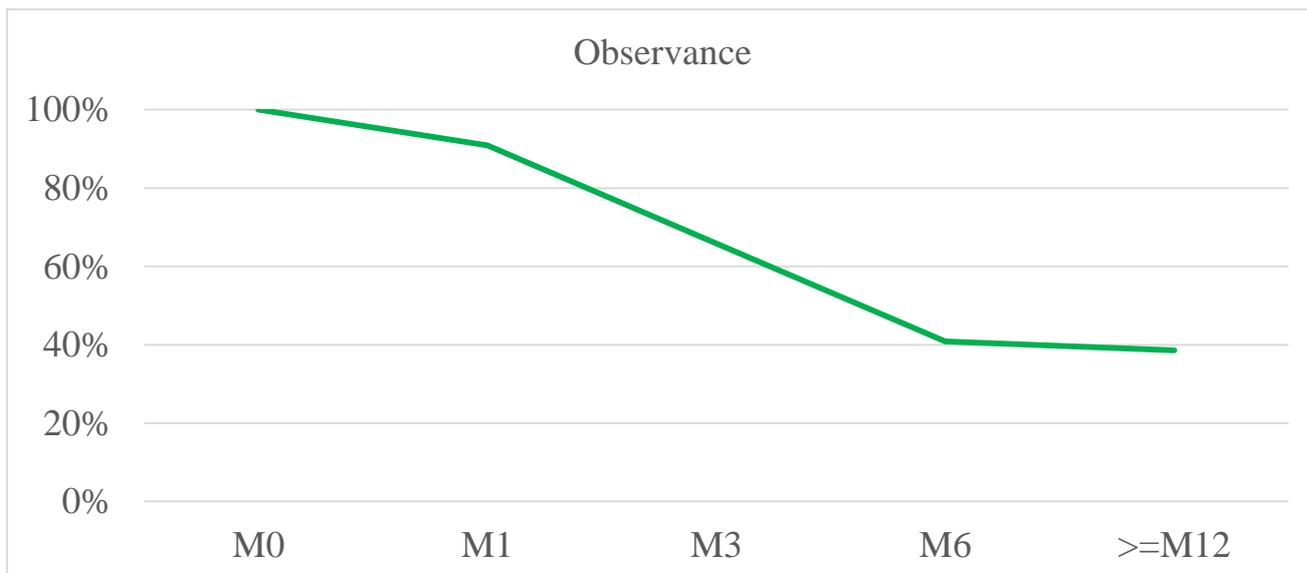
Parmi nos cas 3% étaient en échec thérapeutique.



**Figure 6 :** Répartition des patients selon le type de l'échec

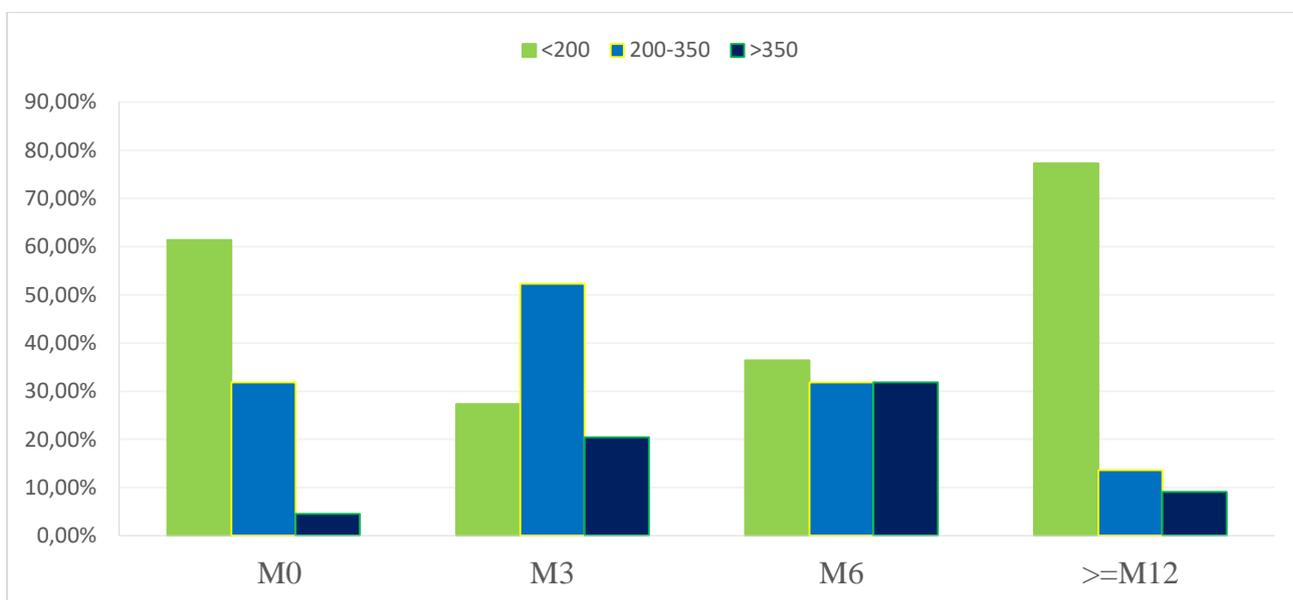
L'échec immunologique a été le plus retrouvé avec 93,2% de nos cas.

**b) Facteurs associés à l'échec :**



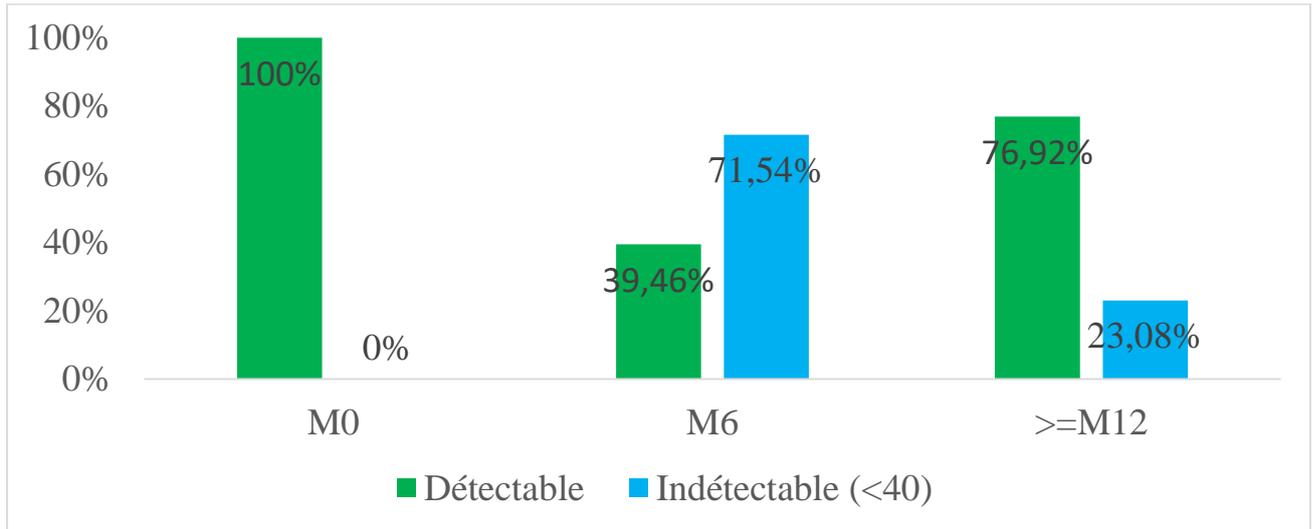
**Figure 7 :** Répartition des patients en fonction de l'évolution de l'observance au traitement ARV au cours du suivi.

Nos patients étaient de moins en moins observant au traitement ARV au cours du suivi avec respectivement 100% ; 90,9% ; 65,9% ; 40,9% et 38,6% à M0, M1, M3, M6 et au-delà et/ou à M12.



**Figure 8 :** Répartition des patients selon le taux de CD4

On note une évolution des taux de CD4 à M3 et M 6 avec 72,7% et 63,6% des cas et dans 77,3% des cas on note une diminution de 22,7% voire une stabilisation au-delà et/ou à M12.



**Figure 9** : Répartition des patients selon la charge virale.

A M6 71,54% des patients avaient une charge virale indéTECTABLE par contre elle était déTECTABLE dans 39,46% alors qu'au-delà et/ou à M12 76,92% avaient une charge virale déTECTABLE.

**Tableau VII** : Relation entre le poids et l'observance

Observance \ Poids	M3		M6		≥M12	
	Bonne	Mauvaise	Bonne	Mauvaise	Bonne	Mauvaise
[20-49]	3	7	5	10	7	<b>15</b>
[50-69]	23	6	10	<b>14</b>	6	9
[70 et plus]	3	2	3	2	4	0
Total	29	15	18	26	17	24

Les patients ayant un poids compris entre [50-69] et [20-49] respectivement à M6 et au-delà et/ou à M12 ont été les moins observants avec un test de Fischer = 6,043 à M12.

**Tableau VIII** : Relation entre le Karnofsky et l'observance

Observance \ Karnofsky	M3		M6		≥M12	
	Bonne	Mauvaise	Bonne	Mauvaise	Bonne	Mauvaise
[50-60]	1	3	0	6	4	17
[70-80]	11	7	6	11	4	6
[90-100]	17	5	12	9	9	1
Total	29	15	18	26	17	24

Nous notons une influence de l'inobservance sur le Karnofsky avec un effectif de 17 patients pour l'intervalle [50-60] au-delà et/ou à M12 sur l'ensemble de nos cas non observants. Test de Fischer F= 14,015

**Tableau IX** : Relation entre le taux de CD4 et l'observance

Observance \ Taux De CD4	M3		M6		≥M12	
	Bonne	Mauvaise	Bonne	Mauvaise	Bonne	Mauvaise
<200	4	8	3	13	12	19
200-350	15	7	5	10	3	3
>350	9	0	9	3	2	2
Total	28	15	17	26	17	24

Les patients qui avaient un taux de CD4 <200 étaient les moins observant avec 79,2%(19) au-delà et/ou à M12 (Test de Fischer F = 2,243).

**Tableau X** : Relation entre la charge virale (copies/ml) et l'observance

Observance \ Charge virale (copies/ml)	M6		≥M12	
	Bonne	Mauvaise	Bonne	Mauvaise
40-5000	1	1	3	1
5000-30000	3	3	0	3
>30000	1	8	7	13
IndéTECTable (<40)	10	12	4	5
Total	15	24	14	22

Les patients qui avaient une charge virale détectable et non observants représentaient 77,3% (N=17) sur l'ensemble des non observants au-delà et/ou à M12 (Test de Fischer F = 4,660).

**Tableau XI** : Répartition des patients selon les infections retrouvées

Infections opportunistes	A J0	M1	M3	M6	≥M12
Pas d'infections	22,7%	<b>94%</b>	<b>92%</b>	<b>75%</b>	38,6%
Amibiase intestinale	4,5%	00%	00%	00%	00%
Candidose oro-oesophagienne	34,1%	2%	00%	9,1%	18,2%
Coccidioses digestives	13,6%	00%	00%	6,8%	12,3%
Cryptococcose neuroméningée	2,3%	00%	00%	00%	00%
Diarrhée bactérienne à E. coli	2,3%	00%	00%	00%	00%
Abcès du foie	00%	00%	00%	00%	2,3%
Furonculose	2,3%	2,3%	00%	00%	00%
Herpès génital	2,3%	2,3%	2%	2%	2,3%
Prurigo	00%	00%	2%	00%	00%
Kaposi cutanée	00%	00%	00%	00%	2,3%
Toxoplasmose cérébrale	9,1%	00%	2%	2%	9,1%
Pneumopathie bactérienne	00%	00%	00%	00%	2,3%
Tuberculose pulmonaire	4,5%	00%	2%	2%	13,6%
Pneumocystose	00%	00%	00%	4,5%	00%

Les candidoses oro-oesophagienne, les coccidioses digestives et la Toxoplasmose cérébrale ont été les infections les plus retrouvées à M 6 et au-delà et/ou à M12.

La tuberculose pulmonaire à microscopie positive a été retrouvée à M6 et au-delà et/ou à M12.

**Tableau XII** : Répartition des patients selon les schémas thérapeutiques à l'inclusion

Schémas thérapeutiques	Effectif	Pourcentage
<b>2INTI+1INNTI</b>	<b>39</b>	<b>89%</b>
2INTI+1IP boosté	5	11%
<b>Total</b>	<b>44</b>	<b>100</b>

Le schéma 2INTI+1INNTI a été le plus utilisé soit 89% des cas.

**Tableau XIII** : Répartition des patients selon les ARV utilisés dans les schémas thérapeutiques à l'inclusion

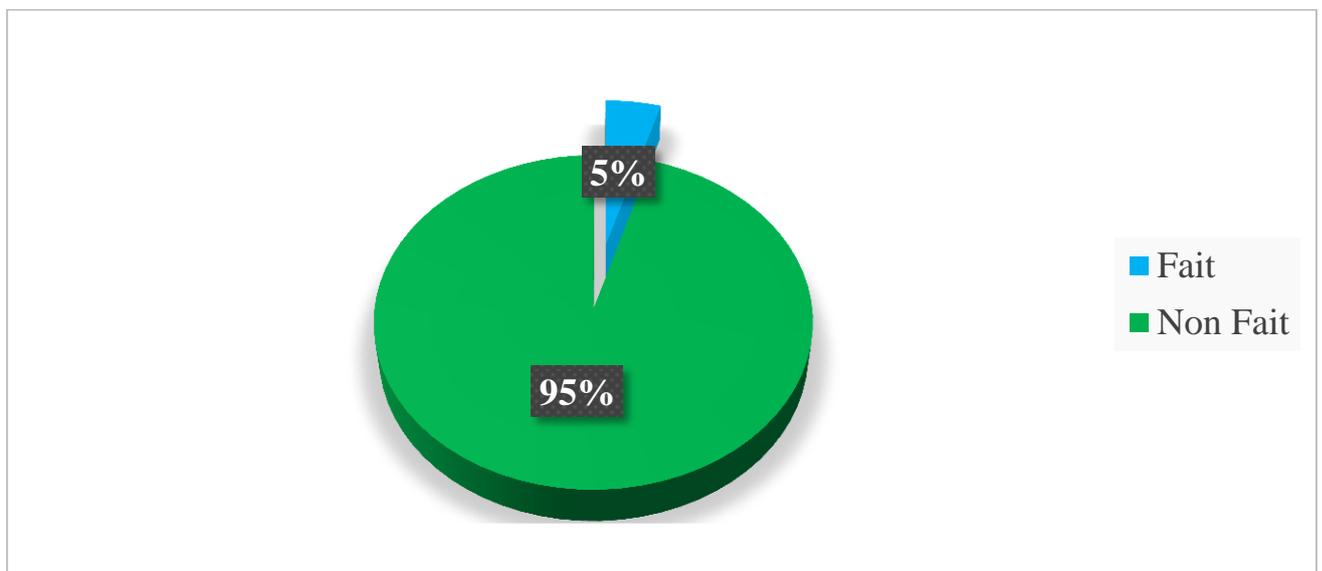
Schémas thérapeutiques	Effectif	Pourcentage
ABC+3TC+NVP	1	2,3%
AZT+3TC+EFV	2	4,5%
AZT+3TC+LPV/r	3	6,8%
AZT+3TC+NVP	5	11,4%
DDI+3TC+EFV	1	2,3%
<b>TDF+3TC+EFV</b>	<b>29</b>	<b>65,9%</b>
TDF+3TC+LPV/r	3	6,8%
<b>Total</b>	<b>44</b>	<b>100,0</b>

La combinaison TDF+3TC+EFV a été la plus utilisée à l'inclusion soit 65,9% des cas.

**Tableau XIX** : Répartition des patients selon les schémas utilisés après substitution

Schéma	Effectif (N=12)	Pourcentage
ABC+3TC+ATV/r	1	8%
<b>ABC+3TC+LPV/r</b>	<b>3</b>	<b>25%</b>
ABC+3TC+NVP	1	8%
ABC+DDI+LPV/r	1	8%
AZT+3TC+LPV/r	1	8%
<b>TDF+3TC+LPV/r</b>	<b>4</b>	<b>35%</b>
TDF+3TC+RTG	1	8%
Total	12	100

Les associations TDF+3TC+LPV/r et ABC+3TC+LPV/r étaient majoritaires soit respectivement 35 et 25%, un renforcement thérapeutique a été effectué chez les 32 autres patients.



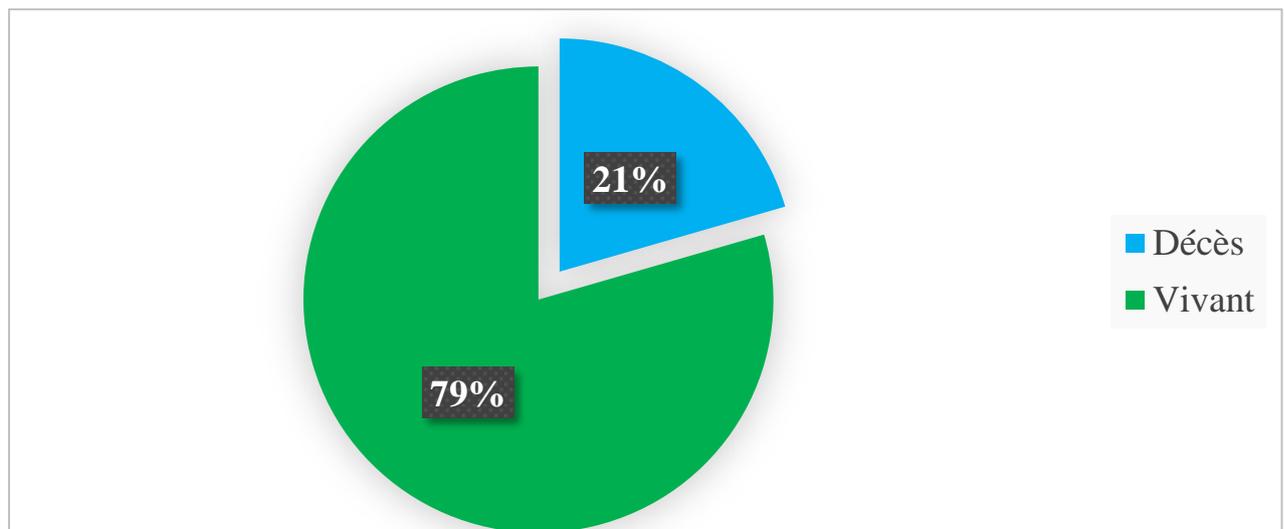
**Figure 10** : Répartition des patients en fonction du test de génotypage

Le test de génotypage a été effectué chez 5% de nos patients chez qui le test n'a pas retrouvé de résistance.

**Tableau XXI : Répartition des patients en fonction de la durée (en mois) sous ARV**

Durée en mois	Effectif	Pourcentage
[6-48]	21	47,7%
[49-89]	6	13,6%
[90-99]	3	6,8%
[100 et plus]	14	31,8%
<b>Total</b>	<b>44</b>	<b>100,0</b>

L'intervalle [6-48] mois a été le plus représentatif avec 47,7% de nos cas, dont la durée moyenne était 96 mois.



**Figure 11 : Répartition des patients selon leur devenir à la fin de l'étude**

Nous avons constaté 21% (n=9) de décès à la fin de notre étude.

## **IV. COMMENTAIRES ET DISCUSSION**

## COMMENTAIRES ET DISCUSSION

### **Echecs thérapeutiques aux antirétroviraux chez les malades hospitalisés et/ou suivis dans le service des maladies infectieuses et tropicales du CHU du Point G**

Pendant la période de notre étude du 1<sup>er</sup> Janvier 2015 au 30 Septembre 2016, sur 1419 patients suivis au service des maladies infectieuses et tropicales du CHU du point « G », soit 44 ont été colligés. Avec un taux d'échec thérapeutique de 3%.

Ce résultat est inférieur à celui de Calixte I P et al au Cameroun, Kouéta et al au Burkina, et Keita M en France avec respectivement 17,6% ; 16,8% et 11,9% [18-20].

#### **A. Données socio démographiques et générales des patients inclus dans l'étude :**

Nous avons constaté une prédominance masculine dans 52% des cas. Ce résultat est différent de celui de Diallo A au CESAC de Mopti, Ballo B au CSRef de Sikasso, avec respectivement 67% et 63,5% en faveur des femmes [1, 17].

Cette prédominance de l'échec chez les hommes dans cette étude peut s'expliquer par l'inobservance.

Les patients de la tranche d'âge [40 - 49] ans étaient les plus représentés avec 47% et l'âge moyen était de 43 ans ; avec des extrêmes de 17 et 70 ans.

Notre résultat est différent à celui de Diallo A [1] qui avait trouvé 47% pour la tranche d'âge de [30-39].

Les mariés monogames et polygames étaient les plus représentés avec respectivement un taux de 64% et 25%.

Les patients résidents à Bamako étaient les plus nombreux soit 79,55% contre 20,45% hors de Bamako.

Les ménagères étaient représentées dans 27,3% des cas. Ce résultat pourrait s'expliquer par le fait qu'au Mali, les ménagères sont très vulnérables sur le plan économique et les charges sont très élevées, tous ces facteurs favorisent la mauvaise prise des médicaments pouvant engendrer l'échec thérapeutique.

### **-Caractéristiques thérapeutiques :**

Le schéma thérapeutique associant 2INTI + 1INNTI était le plus utilisé chez 89% et 11% associant 2INTI + 1IP (booster). Le premier schéma est recommandé en première ligne dans la politique nationale des antirétroviraux au Mali et le second schéma en 2<sup>e</sup> ligne et chez les patients VIH2, VIH1+2.

La durée du traitement de l'inclusion au début de notre étude estimée en mois, l'intervalle de [6-48] était le plus représenté avec 47,7%.

Par rapport aux types de VIH, 88,64% de nos patients étaient VIH1, 6,82% VIH2 et 4,55% VIH1+2.

### **B. Présentations des résultats selon les objectifs de l'étude :**

#### **Par rapport au suivi clinique :**

Sur le plan clinique nous avons observé une régression du Karnofsky de notre population d'étude entre M6 et au-delà et/ou à M12 dans 22,7% des cas contre 50% entre M0 et M3 avec apparition de nouvelles infections dont les plus fréquentes ont été objectivées dans l'intervalle de M6 et au-delà et/ou à M12. Ces infections étaient dans la majorité des cas les candidoses oro-oesophagienne et la tuberculose pulmonaire dans respectivement 18,2% et 13,6% des cas. Ce constat a été fait par Ouattara M avec respectivement 9,3% et 2,9%, mais MOH R a retrouvé la tuberculose et les pneumopathies avec respectivement 35,9% et 13,6% [21, 22]. Les patients observants représentaient 38,6% contre 61,4% qui ont été non observants.

Nos résultats sont comparables à une étude antérieure réalisée à l'hôpital de Gao faite par Issouf I qui avait objectivé un taux d'observance de 42% contre 58% non observant, mais différents de celui de Abrogoua D P réalisée en Côte d'Ivoire qui a trouvé 93% de patients observants [23, 24]. Cette situation peut s'expliquer par le fait que les patients donnaient de l'importance aux travaux quotidiens et la plupart de nos patients ne veulent pas que leurs partenaires soient au courant de leur séropositivité.

#### **Sur le plan immunologique :**

Dans notre série nous avons constaté que les patients ayant un taux de CD4 < 200 à l'inclusion ont présenté une diminution de 77,3% voire une stabilisation de leur taux

de CD4 au-delà et/ou à M12. Les patients, dont leur taux de CD4 entre 200-350 avant ou au-delà de 12 mois de suivi représentaient 13,6% concluant à un échec immunologique et ceux qui avaient un taux de CD4 >350 étaient de 9,1%.

Piketty C Immunologiste à l'Hôpital Georges Pompidou avait rapporté sur 555 patients, 11% d'échec immunologique [25].

Notre taux d'échec immunologique (**93,2%**) est supérieur à ceux de Ouedraogo S M et Piketty C avec respectivement 11,9% et 11% [25, 26].

### **Sur le plan virologique :**

Les patients qui avaient une charge virale <40 copies / ml supérieur ou égal à 12 mois de suivi représentaient 20,5% ; pour une charge virale entre 40-5000copies/ml représentaient 9% ; pour une charge virale entre 5000-30000copies/ml représentaient 6,8% et pour une charge virale >30000 copies/ml représentaient 52,3% ; ces résultats nous ont permis de conclure à un échec virologique qui représentaient 68,2%. Ceux qu'avaient une charge virale indétectable, c'est-à-dire <40 copies/ml (valeur du laboratoire) étaient de 20,5%. Notre étude a trouvé des résultats supérieurs à ceux de celle qui a été effectuée par Diallo A au CESAC de Mopti soit : 11,9% pour une charge virale entre 25-5000 copies/ml ; 5,45% pour une charge virale entre 5000-30000 copies/ml ; 7,60% pour une charge supérieure à 30000 copies/ml et 75% pour une charge indétectable. Une étude réalisée au département de santé publique et épidémiologique de l'université de Bordeaux par Vandenhende M A, sur une file active de 2374 patients de Février 2016, a rapporté des résultats inférieurs aux nôtres avec 27,6% pour une charge virale entre 50 - 200 copies /ml et 18,5% avait une charge virale supérieure ou égale à 200 copies/ml [27].

Par rapport à l'échec clinique nous avons retrouvé 77,3% de cas, ce résultat est supérieur à celui de Vandenhende M H qui a rapporté 10% d'échec clinique [27].

A la fin de notre étude 79% des patients étaient vivant, 21% étaient décédés, notre résultat est supérieur à celui de Diallo A [1] qui avait retrouvé 3% de décès ceci peut

s'expliqué par le fait que le service des maladies infectieuses du CHU point G est le dernier recours des PVVIH en cas d'échec.

## **V. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS**

## CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

Il s'agissait d'une étude rétro-prospective et transversale allant de 1<sup>er</sup> Janvier 2015 au 30 Septembre 2016.

L'échec thérapeutique est une réalité préoccupante dans notre contexte.

Le principal facteur associé à l'échec a été l'inobservance

Parmi les composantes de l'échec thérapeutique, l'échec immunologique était la plus représentée.

Nous avons noté une prédominance masculine de l'échec thérapeutique dans notre étude.

Notre étude a mis en évidence l'aggravation de l'inobservance chez nos patients sous traitement ARV au cours du suivi à M0, M1, M3, M6 et au-delà.

Notre troisième objectif a été partiellement atteint avec 5% de nos patients ont pu faire le test de génotypage.

## RECOMMANDATIONS

### ○ Aux médecins

D'accentuer de façon trimestrielle un suivi biologique, immunologique et virologique rigoureux des patients pour détecter de façon prématuré les échecs.

Une attention particulière aux symptômes rapportés par les patients au cours du traitement, qu'ils soient dus ou non à une réelle interaction médicamenteuse ou intolérance, mais aussi la survenue des stades cliniques classés par l'OMS ; afin de prévenir un échec clinique.

L'établissement d'une relation de confiance entre soignant/soigné afin de permettre à celui-ci d'aborder sans tabous les éventuelles difficultés liées à la prise des médicaments.

Elaborer un plan de traitement avec les patients, en simplifiant les schémas thérapeutiques, et enfin en assurant le continuum de soin.

### ○ Aux pharmaciens :

D'accentuer l'organisation des séances d'éducation thérapeutique afin d'aider le patient à renforcer leur observance au traitement et à éviter les erreurs de dose.

Un suivi adéquat des conditions de conservation des médicaments par les patients.

○ **Aux patients :**

Etre observant au traitement.

Respecter les rendez-vous.

Suivre les conseils des médecins.

○ **Au Haut Conseil National de Lutte Contre le SIDA :**

L'organisation d'un approvisionnement régulier, correct des réactifs pour les CD4, la biochimie et la charge virale, pour un meilleur suivi biologique, immunologique et virologique, et enfin des médicaments contre les infections opportunistes et des médicaments contre les effets secondaires.

Instaurer le test de génotypage dans les bilans de la gratuite.

L'organisation et la participation du personnel médical au recyclage, la formation et un enrichissement dans les bonnes pratiques de la prescription et du meilleur suivi des patients.

## VI- REFERENCES

## Références bibliographiques

- 1. Diallo A M.** Etude de l'échec thérapeutique des antirétroviraux chez les patients suivis à Mopti. Thèse Med, Bamako, 2010 ; 89p.
- 2. Bigaillon C, Merens A, Rapp C.** Intérêt des tests génotypiques de résistance du VIH aux antirétroviraux en pratique clinique quotidienne. Rev Fr Lab, Mai 2010 ; 422 (69) : 1-14.
- 3. ONU/SIDA.** Statistiques mondiales du VIH/SIDA 2015. ONU/SIDA ; fiche d'information 2016.
- 4.** Enquête démographique et de santé au Mali (EDSM V). Bamako, Mali : Mai 2012 ; 577p.
- 5. Bourdillon F, Courtial-Destembert S, Nadal JM, Leblanc G.** Personnes infectées par le VIH en situation d'échec thérapeutique au 1<sup>er</sup> trimestre 1999. BEH France 22 fév 2000 ; 30 : 50-67.
- 6. Mahy S, Duong M, Huraux J M, Aurenche C, Ndong J G, Birguel J et al.** Mesure de l'efficacité et de l'observance du traitement antirétroviral chez des patients infectés par le VIH au Cameroun. Méd Mal Infect 2011; 41: 176-80.
- 7. Barré-Sinoussi F et al.** Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS).1983 Science VIH-1; 225: 59-63.
- 8. Clavel F et al.** Molecular cloning and polymorphism of the human immune deficiency virus type 2. 1986 Science VIH-2; 324, 691 - 695.
- 8. Delaugerre C.** Barrière génétique à la résistance des antirétroviraux. Le point sur le raltégravir, premier inhibiteur d'intégrase. Med Mal Infect 2010 ; 40 : S1-S10.
- 9. M. Sanogo.** Echecs virologiques chez les enfants infectés par le VIH-1 et sous traitement ARV au CHU Gabriel Touré. Thèse Pharm, Bamako, 2013.

- 10. Spire B.** Organisation génétique du VIH. In : **Girard P M, Katlama C, Pialoux G.**VIH. Edition 2007. Paris : Doin, 2007 ; 112-7.
- 11. Pilly E.** Maladies infectieuses et tropicales. 24<sup>ème</sup> Edition. Paris : CMIT, 2014.
- 12. Diawara M.** Résistance aux antirétroviraux chez les patients infectés par le VIH-1 et sous traitement de première ligne après au moins 36 mois. Thèse Pharm, Bamako, 2013.
- 13. Ministre de la santé du Mali.** Politique et protocoles de prise en charge antirétrovirale du VIH et du SIDA. Novembre 2013 ; 577p.
- 14. Eholié S, Girard P-M, Bissagnéné E, Inwoley A, Sow P, Taburet A-M et al.** Mémento thérapeutique du VIH/SIDA en Afrique. 2<sup>é</sup> ed. Paris : Doin, 2009.
- 15. Dogoni O.** Les changements thérapeutiques pour les patients suivis sous antirétroviraux(ARV) au CESAC de Bamako. Thèse Pharm, Bamako, 2007.
- 16. Coulibaly H.** Echec du traitement antirétroviral (ARV) chez les patients sous la 2<sup>ème</sup> 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 Med, Bamako, 2011.
- 17. Ballo B.** Etude de l'échec du traitement antirétroviral de première ligne à l'hôpital de Sikasso et au Centre de Référence de Kénédougou Solidarité. Thèse Med, Bamako, 2013.
- 18. Kouéta F, Yé D, Zoungrana A, Sacko A, Ouédraogo-Traoré R, Kafando E et al.** Echecs du traitement antirétroviral de première ligne chez les enfants infectés par le VIH à Ouagadougou. Burkina Faso Med Trop. 2010 ; 70 : 517-23.
- 19. Calixte I P, Bebey F, Mangamba D, Moukoko E, Ngwa V, Makouet N et al.** Echecs thérapeutique chez les enfants infectés par le VIH en suivi de routine dans un contexte à ressources limitées au Cameroun. Panafr Med J. 2013 ; 15 : 80.
- 20. Keita M.** Etude des arrêts des premières lignes de traitements antirétroviraux à l'ère de la stratégie << Seek, Test, Treat, and Retain (STTR)>>. Thèse Université sante publique, Toulouse 2014.

- 21. Ouattara M.** Aspects épidémiologiques et cliniques de l'infection à VIH dans les centres de santé de référence de Koutiala et de Yorosso. Thèse Med, Bamako, 2012.
- 22. Moh D R.** Intérêt du traitement antirétroviral précoce chez l'adulte infecté par le VIH en Afrique sub-saharienne. Thèse Université Bordeaux II, 2012 ; N°1999.
- 23. Issoufi I.** Etude de l'observance du traitement ARV des patients suivis à l'hôpital de Gao. Thèse Med, Bamako, 2008.
- 24. Abragoua D P.** Modélisation de la réponse antirétrovirale pour l'aide à l'optimisation thérapeutique pharmaco-économique en Côte d'Ivoire. Thèse recherche clinique, Université Lyon, 2011.
- 25. Piketty C.** Facteurs prédictifs d'échec immunologique après réponse à un traitement antirétroviral. Revue critique de l'actualité scientifique internationale sur le VIH et les virus des hépatites N° 119 décembre/Janvier 2005 ; 119-429. [www.pistes.fr/Transcriptases/119\\_429.htm](http://www.pistes.fr/Transcriptases/119_429.htm)
- 26. Ouedraogo S M.** Caractéristiques sociodémographiques cliniques, biologiques, thérapeutiques et déterminants de la réponse immuno-virologique chez les adultes infectés par le VIH, sous traitement. Rev RAFMI. 2014 ; 1-44. [www.rafmi.org](http://www.rafmi.org) .
- 27. Vandenhende M A.** Echecs virologiques au sein de cohortes hospitalières de patients adultes infectés par le VIH : apport de l'ultra-deep sequencing et étude des charges virales de faible niveau persistantes. Thèse Université Bordeaux II, 2016. <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01275716>
- 28. Akilimali P-Z, Tshilumbu J M K, Mavila A K, Kafa D K.** Issues thérapeutiques du traitement antituberculeux dans le contexte de la coinfection VIH-tuberculose : cohorte du centre de Kabinda à Kinshasa, République démocratique du Congo. Rev Epidémiol Santé Pub.2015 ; 63 : 387-93.

Fiche d'enquête

N° .....

I- IDENTIFICATION :

Numéro du patient : / \_\_\_\_\_ /

IO à l'inclusion :

Age : / \_\_\_\_ /

Karnofsky à l'inclusion

Poids à l'inclusion : / \_\_\_\_ /

Sexe : 1=M ; 2=F : / \_\_\_\_ /

Profession : / \_\_\_\_\_ /

Résidence : / \_\_\_\_\_ /

Ethnie : / \_\_\_\_\_ /

Situation matrimoniale://

Marié(e) monogame : / \_\_\_\_ /

Marié(e) polygame : / \_\_\_\_ /

Célibataire : / \_\_\_\_ /

Veuf (Ve) : / \_\_\_\_ /

Divorcé(e) : / \_\_\_\_ /

Autres : / \_\_\_\_ /

Type de VIH.....

Durée de l'inclusion à J0 :

3- SCHEMA THERAPEUTIQUE :

1=2INTI + 1INNTI, 2=INT + 1IP boosté / \_\_\_\_ /

II-1- Schéma substitué :

Molécule 1 : / \_\_\_\_\_ /

Molécule 2 : / \_\_\_\_\_ /

Molécule 3 : / \_\_\_\_\_ /

Molécule4 : / \_\_\_\_\_ /

#### 4- RESULTATS CLINIQUES :

- Poids :( J0:/...../ M1:/...../ M3:/...../  
M6:/...../ M12:/...../
- Karnofsky : (J0:/...../ M1:/...../  
M3:/...../ M6:/...../ M12:/-----/
- Infections Opportunistes : Présente//Absente// • Si présente à précise :
  - J0:/...../
  - M1:/...../
  - M3:/...../
  - M6:/...../
  - M12:/...../

#### o RESULTATS IMMUNOLOGIQUES

Taux de TCD4 : normal est supérieur à 350 cellules/ $\mu$ l

TCD4:/...../

#### 1. RESULTATS VIROLOGIQUES :

Charge virale (CV) : normale (indéetectable)

Charge virale : /...../

#### VI. Test de génotypage

Fait oui ou non:/...../

Résistance :

Molécule(s)/..... /

#### VI. Facteurs de l'échec thérapeutique :

1-Observance du traitement:(1- bonne 2- mauvaise) M1/..../M3/..../M6/..../M12/...../

2-Interactions médicamenteuses:(1- présente 2- absente)

M1/..../M3/..../M6/...../M12/...../

3-Conditions de conservations du médicament:(1-bonne 2-mauvaise)

M1/..../M3/..../M6/...../M12/...../

- Erreur de Posologie:(1-oui 2-non) : M1/..../M3/..../M12/...../

- Tolérance:(1-bonne 2-mauvaise) : M1/...../ M6/..../M12/...../
- Éducation thérapeutique du patient :(1-Bonne 2-Mauvaise) :J0/...../

#### VII- TYPE D'ECHEC :

- 1-Echec virologique : (1-présent 2-absent) :/..... /
- 2-Echec immunologique : (1-présent 2-absent) :/...../
- Echec clinique : (1-présent 2-absent) :/...../
- E.V+E.I+E.C : (1-présent 2-absent) :/..... /
- E.V+E.I : (1-présent 2-absent) :/...../
- E.V+E.C : (1-présent 2-absent) :/...../
- E.I+E.C : (1-présent 2-absent) :/...../
- Résistance :(1-présent 2-absent) :/...../

## FICHE SIGNALÉTIQUE

**Nom :** SANOGO

**Prénom :** Konimba

**Email :** [konimbasanogo@yahoo.fr](mailto:konimbasanogo@yahoo.fr)

**Tel :** (00223) 78585599

**Titre :** Etude des échecs thérapeutiques aux antirétroviraux chez les malades hospitalisés et/ou suivis dans le service des maladies infectieuses du CHU Point « G ».

**Année de soutenance :** 2017

**Ville de soutenance :** Bamako

**Lieu de dépôt :** Bibliothèque de la FMOS

**Secteurs d'intérêt :** Maladies Infectieuses, Santé publique.

### Résumé :

**Introduction :** l'échec thérapeutique regroupe des situations diverses, qu'il s'agisse d'un échec virologique, d'un échec immunologique, ou clinique.

**Objectif General :** Etudier l'échec thérapeutique chez les patients infectés par le VIH dans le service des maladies infectieuses du CHU Point « G ».

**Méthodologie :** Il s'agissait d'une étude rétro-prospective et transversale du 1<sup>er</sup> Janvier 2015 au 30 septembre 2016. Nous avons colligé tous les dossiers avec les critères d'inclusion.

**Résultats :** Sur les 1419 patients HIV, 44 dossiers ont été colligés. Le sexe masculin prédominait avec 52%. La tranche d'âge de 40 à 49ans était la plus représentée avec 47%. L'âge moyen était de 43 ans. Les ménagères représentaient 27,3% des cas. Sur le plan clinique les infections les plus rencontrées étaient les candidoses oro-oesophagienne et la tuberculose pulmonaire avec respectivement 18,2% et 13,6%. A la fin de l'étude l'échec immunologique, l'échec virologique, l'échec clinique représentaient respectivement 93,2% ; 68,2% et 77,3%.

**Conclusion :** Malgré le traitement ARV correct, l'échec immunologique était le plus élevé dans le service des maladies infectieuses du CHU Point « G ».

Nous recommandons le renforcement de l'éducation thérapeutique.

**Mots clés :** ARV, échec, service des maladies infectieuses, Mali.

## **File identification**

**Name:** SANOGO

**First name:** Konimba

**Email:** [konimbasanogo@yahoo.fr](mailto:konimbasanogo@yahoo.fr)

**Phone :** (00223) 78585599

**Titer:** Alterative failure report of antiretroviaux in the impatients and/or followed in the infectious illnesses service of CHU point G.

**Soutenance's year:** 2017

**Soutenance's city:** Bamako

**Repository's area:** FMOS's Library.

**Sectors of interest:** Infectious diseases and public health.

## **Summary:**

**Introduction:** The alterative failure reorganizes un assorted fortunes that it is of failure virologic in failure immunologic or the clinic.

**General object:** CHU's infectious illnesses of the point G analyze the sanative failure in the patients infected by VIH in the services.

**Methodology:** It in a retro-prospective report and transversal was the 30 September 2016 the first January 2015. We have snow in all files with the eanons of inclusion.

**Result:** On the HIV of the 1419 patients, 44 were snow in.

The mannish sex was preponderating with 52 percent. The episode was most portrayed with 47 percent for 40 of the 49 years in age. The in-between age was in 42 years.

The housekeepings were portraying 27,3 percent of these. On the clinical plan the infections most fulfilled were the candidas oro-oesophagienne and it pulmonary tuberculosis with 18,2 percent and 13,6 percent respectively.

Of the aim of the report the failure immunologic, the failure virologic and the clinical failure were representing respectively 93,2 percent; 68,2 and 77,3 percent.

Recommend us the support of the sanative education.

**Conclusion:** despite the correct treatment ARV, the failure immunologic was highest in the infectious illnesses service of CHU point G.

**Cardinal words:** ARV, failure, infectious illnesses service of process, Mali.

**Nom :** SANOGO

**Prénom :** Konimba

**Email :**

[konimbasanogo@yahoo.fr](mailto:konimbasanogo@yahoo.fr)

**Tel :** (00223) 78585599

**Titre :** Etude des échecs thérapeutiques aux antirétroviraux chez les malades hospitalisés et/ou suivis dans le service des maladies infectieuses du CHU Point « G ».



**Année de soutenance :** 2017

**Ville de soutenance :** Bamako

**Lieu de dépôt :** Bibliothèque de la

FMOS Secteurs d'intérêt :

Maladies Infectieuses. **Résumé :**

**Introduction :** l'échec thérapeutique regroupe des situations diverses, qu'il s'agisse d'un échec virologique, d'un échec immunologique, ou clinique.

**Objectif General :** Etudier l'échec thérapeutique chez les patients infectés par le VIH dans le service des maladies infectieuses du CHU Point « G ».

**Méthodologie :** Il s'agissait d'une étude rétro-prospective et transversale du 1<sup>er</sup> Janvier 2015 au 30

septembre 2016. Nous avons colligé tous les dossiers avec les critères d'inclusion.

**Résultats :** Sur les 1419 patients HIV, 44 ont été colligé. Le sexe masculin prédominait avec 52%. La tranche d'âge de 40 à 49ans était la plus représentée avec 47%. L'âge moyen était de 43ans. Les ménagères représentaient 27,3% des cas. Sur le plan clinique les infections les plus rencontrées étaient les candidoses oro-oesophagienne et la tuberculose pulmonaire avec respectivement 18,2% et 13,6%. A la fin de l'étude l'échec immunologique, l'échec virologique et l'échec clinique représentaient respectivement 93,2% ; 68,2% et 77,3%.

**Conclusion :** Malgré le traitement ARV correct, l'échec immunologique était le plus élevé dans le service des maladies infectieuses du CHU Point « G ».

Nous recommandons le renforcement thérapeutique.

**Mots clés :** ARV, échec, service des maladies infectieuses, Mali.

