

LISTE DES ABREVIATIONS

ABC: Abacavir

ALAT: alanine aminotransférase

AZT: Zidovudine

CDC: center of disease control

CMV: cytomégalovirus

CESAC: centre d'écoute, de soins, d'animation, et de conseil

CISMA: conférence internationale sur le SIDA et les maladies sexuellement transmissibles en Afrique.

DDC: Zalcitabine

DDI: Didanosine

D4T: Stavudine

EFZ: Efavirenz

ES: effet secondaire

IMAARV: initiative malienne d'accès aux antirétroviraux

INRT: inhibiteurs nucléosidiques de la reverse transcriptase

INNRT: inhibiteurs non nucléosidiques de la reverse transcriptase

IP: inhibiteur de protéase

Mg: milligramme

MO: mois d'inclusion

M6 : sixième mois de traitement

M12 : douzième mois de traitement

M24 vingt et quatrième mois de traitement

NVP : Névirapine

PNLS : programme national de lutte contre le SIDA

3TC : Lamivudine

CCR5 : récepteur de la bêta-chémokine

CXCR4 : récepteur d'alpha-chémokine

CD4 : lymphocyte auxiliaire

CYP450 : cytochrome p450

GP : glycoprotéine

CPK : créatinine phosphokynase

% : pourcentage

IDV : Indinavir

RR : risque relatif

RTV : Ritonavir

(AZT+3TC) : Zidovudine+Lamivudine en une molécule fixe

USAC : Unité de Soins, d'Accompagnement et de Conseils

SOMMAIRE

I/ INTRODUCTION.....	1
II/ OBJECTIFS.....	4
III/ GENERALITES.....	5
A. HISTORIQUE.....	5
B. EPIDEMIOLOGIE.....	5
1- AGENT PATHOGENE.....	5
2- MODE DE TRANSMISSION.....	8
3. PHYSIOPATHOLOGIE.....	9
4. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE.....	11
C. ANTIRETROVIRAUX.....	12
1. DEFINITION.....	12
2. HISTORIQUE.....	13
3. CLASSIFICATION.....	13
4 TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL SELON LE PROTOCOLE DU MALI.....	33
5. OBSERVANCE.....	49
IV/ METHODOLOGIE.....	58
1. CADRE DE L'ETUDE.....	58
2. TYPE D'ETUDE	59
3. POPULATION D'ETUDE.....	59
4. CRITERES D'INCLUSION	59
5. CRITERES DE NON INCLUSION	59
6. TECHNIQUE D'ETUDE ET DE COLLETE DE DONNEES.....	60

6.1. ECHANTILLONNAGE.....	60
6.2 COLLECTE DES DONNEES.....	60
6.3 SUPPORTS DE DONNEES.....	61
6.4 VARIABLE MSUREES.....	61
7. ANALYSES DES DONNEES ET TESTS STATISTIQUES UTILISES.....	62
8. CONSIDERATIONS ETHIQUES.....	62
V/ RESULTATS.....	63
VI/ COMMENTAIRES ET DISCUSSION.....	75
VII/ CONCLUSION ET	80
VIII/ RECOMMANDATIONS.....	81
IX/ BIBLIOGRAPHIE.....	82
ANNEXES	

I INTRODUCTION

L'impact dévastateur du VIH/SIDA dans le monde a conduit à un effort global sans précédent d'assurer l'accès aux antirétroviraux surtout en Afrique noire [1].

Depuis la conférence de Durban en 2000, les initiatives d'accès aux antirétroviraux (ARV) se sont multipliées en Afrique subsaharienne avec notamment une augmentation rapide du nombre de patients sous traitement ARV [2]. Il paraît aujourd'hui essentiel de s'intéresser à l'observance dans le contexte africain en se projetant au-delà des problèmes financiers et en tenant compte de certaines spécificités locales. Optimiser l'observance est l'élément clé du succès des programmes en cours, dans lesquels l'on recommande un suivi biologique allégé. L'adhésion à ces ARV est maintenant donc largement reconnue comme un tendon d'Achille pour un bon résultat.

Les conséquences de la non observance sont redoutables pour le devenir des patients en Afrique, pour lesquels nous avons peu de moyens d'évaluation et d'alternatives thérapeutiques. L'amélioration de l'observance impose une prise en charge pluridisciplinaire impliquant tous les acteurs de soins y compris les tradipraticiens.

Une étude conduite dans cinq pays d'Afrique noire (Cotonou au Bénin, Bangui en République Centrafricaine, Libreville au Gabon, Yaoundé au Cameroun et Casablanca au Maroc) a mis en évidence des facteurs déterminants dans l'observance du traitement antirétroviral. Il s'agit entre autres de la faim, du manque de renseignements, des cout d'analyse de laboratoire, des frais du transport, de perte d'emploi, l'absence de congés de maladie et les longues attentes aux centres de traitement [3].

D'autres études ont également mis l'accent sur le rôle des facteurs psycho sociaux tels que la peur de stigmatisation et de discrimination dans l'observance du traitement.

Dans certains pays de la sous région ouest africaine telle que la Cote d'Ivoire, certains facteurs comme l'âge inférieur à 35 ans [RR=1.45], absence de support social (RR=1.66] le nombre élevé des comprimés à prendre par jour (RR=1.47), ont été aussi évoqués [4]. Des recommandations ont été faites pour une évaluation approfondie du rôle des facteurs psychosociaux.

Au Mali, selon une étude réalisée par Oumar A et col à l'hôpital du point G, 47% des cas de mauvaise observance étaient dus à l'oubli, et 34% dus aux difficultés liées à l'accès à l'hôpital [5]. Aboubacrine SA et col dans une étude en 2007 réalisée en milieu hospitalier au Mali et au Burkina Faso ont trouvé seulement 58% de bonne observance du traitement ARV avec des variations selon le centre de traitement et un rôle négligeable des facteurs sociodémographiques [6].

Dans un suivi de 6 mois, Goita avait trouvé une amélioration de l'observance de 83,1% du 1^{er} et 94,2% au 6^{ème} mois [7].

Dans une étude de cohorte évaluant le caractère dynamique de l'observance, le risque de devenir non-observant d'une visite à l'autre augmentait de 6 % pour chaque effet indésirable déclaré par le patient [8]. Ce risque est encore plus élevé au début du traitement puisque chaque symptôme déclaré à un mois après le début du traitement augmenterait le risque de non-observance au 4^{ème} mois de suivi de 13 % [9]. Ainsi, après une période de traitement de 20 mois sous ARV, 17% des malades n'étaient jamais totalement observants à aucun moment des 20 mois de suivi [8]. Il est donc important d'évaluer le niveau d'observance après une longue période de traitement.

Des études d'observance ont été réalisées mais peu d'étude entre l'observance et l'évolution clinique et biologique

Dans un suivi de 6 mois, Doumbia avait trouvé que le décalage horaire à un effet néfaste sur le succès virologique [10].

Au Mali, il existe plusieurs structures de proximité pour la prise en charge de personnes vivant avec le VIH. Compte tenu de l'importance de la question, nous avons pensé donc qu'il était nécessaire d'évaluer le niveau d'observance du traitement aux antirétroviraux et l'évolution des malades (clinique et biologique) au niveau d'un centre de proximité dans le souci de déterminer tout facteur pouvant entraver cette politique de prise en charge à fin de l'améliorer au bénéfice de la population.

Notre étude a donc consisté à évaluer le niveau d'observance au traitement ARV et l'évolution clinique et biologique des patients ayant au moins 24 mois de traitement au niveau de l'Unité de Soins, d'Accompagnement et de Conseils (USAC) de la commune V de Bamako.

II. OBJECTIFS

1-Objectif général

Etudier l'observance chez les personnes sous traitement ARV depuis au moins 24 mois

2-Objectifs Spécifiques

- Déterminer le niveau d'observance au traitement ARV;
- Identifier les facteurs associés à l'inobservance;
- Evaluer l'évolution clinique et biologique des patients ;
- Déterminer la relation évolutive entre l'observance et l'état immunovirologique

III. GENERALITES

A. Historique et définition du Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH):

De la famille des rétrovirus et de la sous-famille des lentivirus, le VIH est l'agent causal du Syndrome d'Immunodéficience Acquis (SIDA).

Le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) a été découvert en 1983 à l'institut Pasteur de Paris, par l'équipe du Pr. LUC MONTAGNIER à partir de ganglions lymphatiques [11].

Mais au préalable, un syndrome d'immunodéficience acquise avait déjà été évoqué au niveau du Centers for Disease Control (CDC) et les hôpitaux de Los Angeles suite à des cas sévères de pneumocystoses pulmonaires chez des homosexuels et les toxicomanes en 1981 [13].

La découverte de ce nouveau rétrovirus humain fut appuyée par d'autres équipes du National Cancer Institut et de l'université de Californie. Il fut alors finalement appelé HIV (Human Immunodeficiency Virus). Un second Virus appelé HIV2 a été identifié en 1985 puis isolé en 1986 par le professeur Luc Montagnier. Ce dernier est le plus présent en Afrique de l'ouest [12,13].

B- Epidémiologie:

1. Agent pathogène: Il s'agit d'un virus à Acide Ribonucléique (ARN).

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

Sur la base de critères de pathogénèse, on distingue trois sous familles:

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

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

-Les spasmovirus qui sont des virus <<non pathogènes>>. Ils provoquent des infections inapparentes chez la cellule hôte.

1.1 Caractéristiques:

1.1.1 Structure:

Structure identique à tous les lentivirus, le virus HIV a un tropisme pour les lymphocytes CD4 et les monocytes (macrophages).

Ce sont des virus enveloppés composés de deux glycoprotéines (GP), la GP 120 reconnaissant le CD4 et la GP41 transmembranaire qui assure la fusion virus- cellule hôte.

A l'intérieur, la capside renferme deux brins d'ARN génomique monocaténares ainsi que les enzymes virales:

- La transcriptase inverse
- L'endonuclease ou intégrase
- Et la protéase.

Ces enzymes permettent la transcription du génome et l'intégration de l'ADN cellulaire.

En effet, à partir de l'ARN virale la reverse transcriptase polymérise un ADN bicaténaire dont l'intégration dans le génome de la cellule hôte est indispensable à la réplication virale [13].

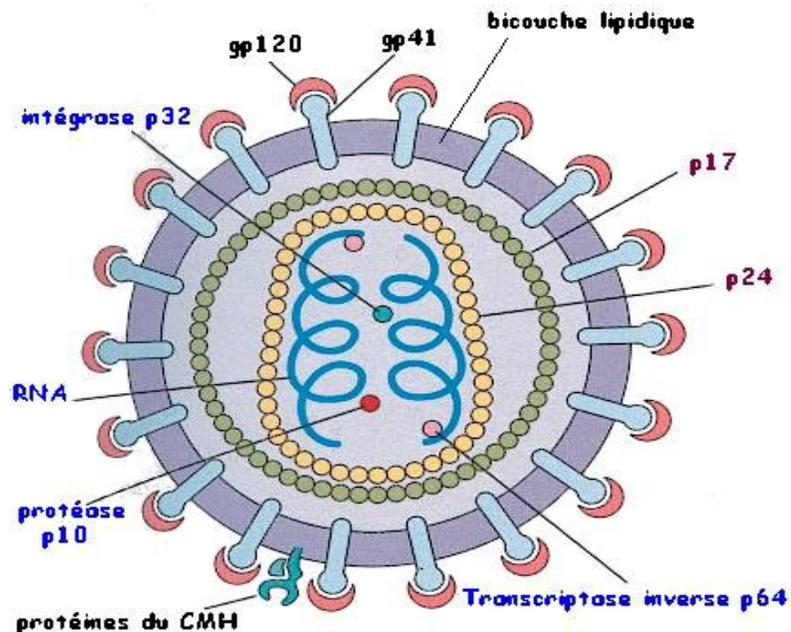


Fig.1 Schéma du VIH et son génome [14]

1.1.2/ Organisation génétique: [13 ,15,16]

Le génome du VIH est constitué de deux brins d'ARN. Comme tous les rétrovirus, le VIH possède trois gènes de structures.

- Le gène gag (ou groupe anti-gène) qui code pour les protéines internes;
- Le gène pol (ou polymérase) qui code pour la reverse transcriptase (protéase, polymérase, intégrase);
- Le gène env. (pour enveloppe) qui code pour les glycoprotéines d'enveloppe.
- En plus de ces trois gènes il existe de nombreux gènes régulateurs pour la structure du VIH: il s'agit des gènes tat, rev, nef, vif vpr, vpu appelés gènes accessoires.

Le génome du VIH1 et celui du VIH2 partagent entre eux globalement 42% d'homologie [13].

Ainsi pour les 6 gènes accessoires, vif, nef, vpr, tat et rev sont communs aux deux virus VIH1 et VIH2, VIH1 possède en plus vpu et le VIH2 possède vpx en plus.

Chez le HIV1 : Le gène gag synthétise un précurseur intra cellulaire de poids moléculaire (PM) 55 k daltons clivé en trois protéines ;

-La protéine P24 (PM= 24 000) : protéine majeure de la capside.

-La protéine p17 (PM= 17 000) : protéine de matrice ; phosphoprotéine N terminale.

-La protéine p15 (PM= 15000) : nucléoprotéine N terminale.

Le gène env. synthétise un précurseur glycosylé intracellulaire de 160 Kda clivé en glycoprotéines de surface (la GP 120) et une protéine transmembranaire (la GP41).

Le gène pol code pour trois enzymes qui sont respectivement de l'extrémité N terminale à l'extrémité C terminale :

- La protéase indispensable au clivage du précurseur gag P55 et donc à la maturation des virions.
- La transcriptase inverse fortement immunogène chez l'hôte
- L'endonuléase ou intégrase également immunogène.

Variabilité génétique: [13,16]

Parmi les variants de type HIV1 trois groupes sont identifiés :

- Le groupe **M** (pour majeure) séparé en **10** sous types (**A** à **J**)
- Le groupe **O** (pour Outlier)
- Le groupe N (non **O** non **M**).

Stabilité Physico-chimique: [16]

- Comme tout virus enveloppé le VIH est sensible aux solvants des lipides et aux détergents : **1%** du triton **X 100**; **0,5%** du desoxycholate de Na.
- Il est inactivé par chauffage à 56°C pendant 30 mn, à PH supérieur à 10 au inférieur à 6.
- Le virus est également inactivé en 5 mn par l'hypochlorite de sodium à 0,2% (ou eau de Javel 10%) ; l'éthanol à 70% et au glutaraldéhyde) 0,2%.
- A 20°C à haute concentration il pourrait survivre pendant 15 jours et près de 11 jours à 37°C.

2. Mode de transmission du VIH. [17,18, 19]

Les modes de transmission du VIH sont:

- La transmission sexuelle,
- La transmission sanguine et
- La transmission verticale mère – enfant, (à travers le sang, le sperme et sécrétions cervicovaginales, et le lait maternel).

Le facteur déterminant du risque infectieux est la charge virale du produit biologique contaminant.

Celle-ci dépend du stade de la maladie VIH chez le sujet contaminant (charge virale élevée à la phase aiguë et au stade tardif de la maladie en l'absence de traitement efficace).

2.1- Transmission sexuelle

La transmission sexuelle du VIH est le mode de contamination le plus fréquent (plus de 90% à l'échelle mondiale). Cette transmission peut se faire lors de rapports hétérosexuels ou homosexuels avec une personne contaminée. Certains facteurs

locaux augmentent le risque : rapport anal réceptif, lésion génitale, saignement. Un seul contact peut suffire.

2.2- Transmission par le sang et ses dérivés

Le partage de matériel d'injection souillé par du sang contaminé explique l'extension chez les usagers de drogue par voie intraveineuse.

L'ensemble des dons de sang est obligatoirement testé, le risque résiduel est très faible. Les dons d'organes ou de tout produit vivant humain sont également testés.

2.3- Transmission mère- enfant (TME)

La TME a lieu surtout dans la période périnatale (fin de la grossesse, accouchement et allaitement). Ce risque varie de 15% en Europe à 30-40% en Afrique en absence de mesures prophylactiques et peut décroître jusqu'à 1% en présence de prophylaxie correcte.

La gravité de la maladie chez la mère et sa charge virale plasmatique influent sur le risque de la transmission.

3. Physiopathologie: [20, 21, 22]

3.1 Histoire naturelle : [20]

L'évolution spontanée de l'infection VIH peut être divisée en trois phases :

- la phase aiguë ou primo-infection, qui dure quelques semaines
- la phase chronique, qui dure plusieurs années, caractérisée par une latence clinique mais sans latence virologique
- Et la phase finale symptomatique (phase SIDA), qui dure de quelques mois à quelques d'années.

Durant ces trois phases, il n'y a jamais de latence virale ; et le VIH se réplique activement à un niveau élevé durant la phase aiguë, à un niveau plus faible mais inconnu, principalement dans les organes lymphoïdes, durant la phase chronique, suivie d'une recrudescence de la réplication durant la phase finale.

3.2 Réplication virale

Le VIH est un virus intracellulaire obligatoire (virus à enveloppe).

Les cellules cibles : ce sont les cellules qui portent à leur surface un motif protéique appelé CD4 : les lymphocytes **T4**, monocytes, macrophages, les cellules de Langerhans, cellules folliculaires dendritiques des ganglions, astrocytes cérébraux.

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

- Etape A : fixation

Cette étape correspond à l'adsorption et à la pénétration du virus dans la cellule grâce d'une part aux glycoprotéines (gp120, gp41) présentes sur sa membrane et d'autre part aux récepteurs CD4 et corécepteurs (CXCR4, CCR5) de la cellule hôte. Cette étape constitue la cible des inhibiteurs de fusion.

- Etape B : transcription (première étape de la synthèse de nouveaux virus)

Les informations génétiques du VIH étant sous forme d'ARN doivent subir une traduction en ADN pour intégrer le matériel génétique de la cellule.

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

- Etape C: intégration

L'intégrase, une enzyme qui permet d'intégrer l'ADN pro viral issu de la transcription inverse à l'ADN cellulaire en coupant ce dernier et recollant avec l'ADN viral.

- Etape D: synthèse

Une étape assurée par les ARN messagers viraux qui portent les informations nécessaires à la synthèse du nouveau virus.

- Etape E: maturation

Une troisième enzyme, la protéase découpe les protéines virales ainsi synthétisées leur permettant de s'associer à l'ARN pour former de nouvelles particules virales.

Cette enzyme est la cible des molécules de la famille des inhibiteurs de protéase.

- Etape F: bourgeonnement

Au cours de cette étape, les virus formés dans l'étape précédente sortent de la cellule par bourgeonnement donnant ainsi naissance à de nouveaux virus capables d'infecter d'autres cellules.

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

4- Diagnostic biologique

Il est fondé sur la détection des anticorps sériques anti-VIH. Dans certaines conditions comme la primo-infection ou chez le nouveau né de mère séropositive pour le VIH, il est nécessaire de recourir à d'autres méthodes diagnostiques telles que la détection d'antigènes viraux circulants, la détection de matériel génétique à partir de plasma ou de cellules infectées ou encore la détection de virus par co-culture lymphocytaire (diagnostic direct).

4.1-Diagnostic indirect

4.1.1-Tests de dépistage

La détection des anticorps anti-VIH repose sur la réalisation et la visualisation d'une réaction antigène anticorps entre les anticorps sériques du sujet infecté et les antigènes viraux produits en laboratoire. Les méthodes de référence pour la visualisation de cette réaction sont actuellement les méthodes immuno-enzymatiques de type ELISA .On distingue des ELISA de première, deuxième et troisième générations.

4.1.2- Tests de confirmation

a) Le Western Blot

C'est la technique de référence. Les protéines virales sont séparées par électrophorèse avant d'être transférées sur une membrane de nitrocellulose. Les anticorps dirigés contre chacune des protéines sont détectés sur ce support par une réaction immunoenzymatique qui matérialise la protéine sous forme de bande colorée.

b) La RIPA (Radio Immuno Précipitation Assay)

C'est une technique difficile à standardiser, réservée aux laboratoires spécialisés et agréés.

c) Les test de confirmation de deuxième génération

Encore appelés Line Immuno Assay < LIA >, ces tests utilisent des protéines recombinantes et/ou des peptides synthétiques des VIH.

4.2- Diagnostic direct

a) Détection de l'antigène p24

Les méthodes ELISA commercialisées détectent essentiellement la protéine p24 du VIH-1. La positivité de la réaction peut être confirmée par un test de neutralisation qui permet d'exclure un possible faux positif. La recherche d'antigène p24 dans le sérum est aujourd'hui essentiellement indiquée chez le nouveau né de mère séropositive pour le VIH-1 et lors d'une suspicion de primo-infection.

b) Amplification génique

La PCR ou (Polymerase Chain Réaction) permet de détecter de faibles quantités plasmatiques d'ADN du VIH. L'intérêt de la PCR est de détecter de très faibles quantités de virus alors que les anticorps spécifiques ne sont pas encore dosables. Il permet également de rechercher le VIH dans les différents tissus ou cellules et de quantifier la charge virale.

c) Quantification du virus

Cela se fait par la charge virale plasmatique, c'est un facteur prédictif de l'évolution de la maladie et aussi un élément fondamental de la surveillance thérapeutique.

4.3- Le suivi biologique

Le suivi biologique doit évaluer le nombre de lymphocyte CD4 (pourcentage et valeur absolue) et la charge virale plasmatique.

4.4- Tests de résistance

Les tests génotypiques, devenus une pratique courante dans les pays développés permettent de détecter les mutations associées à une résistance aux ARV. Leur intérêt principal est d'aider au choix thérapeutique de nouvelles molécules en cas d'échec thérapeutique.

C- Les Anti Rétro Viraux (ARV): [20, 22, 23]

1- Définition :

Les ARV constituent un groupe de médicaments anti infectieux et antiviraux actifs sur les virus du syndrome immunodéficience acquise VIH1 et VIH2.

Ils ont pour effet de réduire la réplication virale en agissant à différents niveaux du cycle. Leur utilisation même à long terme n'élimine pas les virus mais permet de

limiter le nombre de cellules infectées, ainsi le système immunitaire peut résister aux infections opportunistes.

2- Historique des ARV:

Synthétisée en 1964 par Jérôme Horwitz aux laboratoires Burroughs, l'AZT

(Azidothymidine ou Zidovudine) est la première molécule connue comme arrêtant la réplication du VIH [23].

Hiroaki Mitsuya et Samuel Broder travaillèrent ensuite sur d'autres composés chimiques, notamment le didéoxycytidine (ddc), et la didéoxyinosine (ddi), inhibiteurs de transcriptase inverse, plus efficaces in vitro que l'AZT mais provoquant des troubles neurotoxiques.

3- Classifications : [20, 22]

Les antirétroviraux actuels agissent au niveau des trois enzymes nécessaires à la réplication du VIH et à l'entrée du virus dans la cellule :

- Inhibition de fusion entre le virus et la membrane cellulaire
- Inhibition de la transcriptase inverse : enzyme permettant la synthèse d'ADN complémentaire à partir de l'ARN viral.
- Inhibition de l'intégrase, enzyme nécessaire à l'intégration de l'ADN viral au sein de l'ADN chromosomique des cellules hôtes.
- Inhibition de la protéase, enzyme nécessaire au clivage des précurseurs polypeptidiques.
- Inhibition des corécepteurs CCR5 du VIH.
- Trois principaux groupes sont reconnus comme capables de limiter la réplication du virus; ces trois groupes se divisent en deux familles complémentaires. Il s'agit des :
 - Inhibiteurs de la transcriptase inverse: cette famille regroupe les inhibiteurs nucléosidiques et les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse.
 - Inhibiteurs de protéase.

3-1 – Les Inhibiteurs de la transcriptase Inverse :

Ils agissent sur l'enzyme permettant la synthèse d'ADN pro viral à partir de l'ARN viral, étape précédant son intégration dans le génome de la cellule hôte.

3.1.1- Les inhibiteurs nucléosidiques ou nucléotidiques de la transcriptase inverse :

Mécanisme d'action : En se liant à la transcriptase inverse, ils entrent en compétition avec les nucléosides naturels conduisant à l'interruption de l'élongation de la chaîne d'ADN pro viral ; l'ADN qui en résulte est incomplet et ne peut créer de nouveaux virus.

Les différentes molécules :

On distingue : La Zidovudine (AZT, ZDV), Didanosine (DDI), Stavudine (D4T), Lamivudine (3TC), l'association (AZT+ 3TC)* en une molécule fixe, Abacavir (ABC), Zalcitabine (DDC), l'association (AZT+3TC+ABC)* en une molécule fixe

Les 6 premiers sont utilisés au Mali.

- **La Zidovudine (AZT, ZDV) :**

C'est un analogue nucléosidique de la thymidine .L'AZT est le premier INRT dont l'efficacité à été prouvée en 1987.

Présentation :

Gélule à 100mg, 250mg, boîte de 100

Comprimé à 300mg boîte de 60

Solution buvable à 10mg /ml flacons de 200ml, 100ml

Solution injectable dosée à 200mg /20ml flacon de 20ml

Indication : Infection à VIH de l'adulte et de l'enfant

Traitement préventif de la transmission materno-foetale du VIH.

Posologie :

Chez l'adulte : elle est habituellement de 600mg /jour en 2 prises (300mg toutes les 12 heures)

Chez l'enfant : la posologie initiale est de 180 mg/m² de surface corporelle toutes les 12 heures.

Femmes enceintes (après 14 semaines de grossesse) 600mg/jour en 2 prises.

Au début du travail ,2mg/kg IVD en bolus 30 minutes, puis 1mg/kg/h jusqu'au clampage du cordon ombilical

Nouveau Née : 2 mg / kg toutes les 6 heures à débiter dans les 72 heures pendant 2 à 4 semaines.

Administration : Elle peut être administrée par voie orale au cours ou en dehors des repas pour les formes solutions, les gelules et les comprimés et par voie intraveineuses pour les formes injectables.

Pharmacocinétique :

- L'AZT est bien absorbée (60-70%) ;
- La fixation aux protéines plasmatiques est faible (34 à 38%) ;
- La demi-vie sérique est d'environ 1heure ;
- Le catabolisme est hépatique ;
- L'élimination est rénale (90% de la dose ingérée)

Effets secondaires:

Cliniques : ce sont les nausées, l'asthénie, l'anorexie, les céphalées, les douleurs abdominales, la dyspepsie, la fièvre, l'insomnie, les paresthésies, les rash et vomissements, les myalgies.

Biologiques : La toxicité la plus fréquente de l'AZT est hématologique : Anémie, leucopénie, neutropénie .Elle est dose dépendante, elle s'observe surtout au stade avancé de l'infection à VIH lorsque le taux de lymphocytes T CD4 + est inférieur à 100/mm³ ou lorsqu'il existe les troubles médullaires préexistants .Un hémogramme de contrôle est alors recommandé.

Précautions d'emploi :

- Antécédents d'anémie ou de neutropénie d'où la nécessité d'adapter la posologie et de renforcer la surveillance.
- Insuffisance rénale sévère
- Insuffisance hépatique
- Allaitement déconseillé.

Interactions médicamenteuses :

L'utilisation prolongée du paracétamol pendant le traitement augmente l'incidence des neutropénies.

La probénicide augmente la demi-vie de la Zidovudine.

Surveillance en cas de médicaments néphrotoxiques tels que : pentamidine IV, foscarnet et l'amphotéricine B.

Le ganciclovir augmente le risque de toxicité hématologique. Certains médicaments tels que la cimétidine, le Kétoprofène, l'indométacine, la morphine, la codéine, l'aspirine, l'amphotéricine, le ganciclovir peuvent interagir avec l'AZT.

Contre indication :

- L'hypersensibilité

- Les troubles hématologiques sévères et l'hémogramme de contrôle (NFS) est alors recommandé.

- **La Didanosine : (DDI)**

C'est le deuxième produit antirétroviral commercialisé, c'est un didéoxynucléoside très proche de la didéoxyanosine (ddA).

Indication: adultes et enfants malades du VIH/SIDA.

Présentation:

Comprimés dispersibles à 25mg, 50,100mg, 150mg, 200mg boîte de 60 cp.

Poudre pour suspension buvable 2 et 4 g

Gélule dosée à 250,400mg boîte de 30 gélules

Posologie:

Adulte:

Poids>60kg : 400 mg /jour en prise unique

Poids<60kg : 250 mg / jour en prise unique

Enfant :

Enfant > 25 kg : 250 mg / jour en prise unique

Enfant < 25 kg : 10 mg /kg en une prise unique

Enfant :< 3 mois : l'expérience clinique est insuffisante pour déterminer une adaptation posologique.

Administration : la DDI doit être absorbée à jeun une heure avant le repas ou deux heures après par voie orale.

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).

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

L'excrétion est rénale

Effets secondaires :

Effets secondaires cliniques possibles:

Une neuropathie périphérique est plus fréquente, les paresthésies, les crampes, la faiblesse et les douleurs des membres inférieurs s'observent plus souvent chez des patients qui ont des antécédents de ce type (dus au VIH ou à d'autres médicaments neurotoxiques).

Une pancréatite survient chez 5 à 10% des patients. Les patients ayant des antécédents de pancréatite aiguë ou présentant une atteinte rénale y sont particulièrement exposés.

Autres effets secondaires : vomissements, nausées, diarrhées, diabète, ballonnements, fatigue, maux de tête, réactions allergiques.

Effets secondaires biologiques possibles :

Elévation de la lipasémie, de l'amylasémie, de l'amylasurie, du taux d'acide urique.

Précaution d'emploi :

Antécédents de pancréatite, insuffisance rénale, insuffisance hépatique, phénylcétonurie, allaitement, grossesse, hypertriglyceridémie.

Interactions médicamenteuses :

L'association avec la rifampicine entraîne un risque cardiaque grave. Le ganciclovir potentialise le risque d'anémie.

L'association didanosine et stavudine accentue les effets de neuropathie périphérique.

Contre indication :

-Hypersensibilité

-Pancréatite

Recommandation :

Prise de deux comprimés ensemble, croqués ou dissous (dans plus de 30 ml d'eau) et à jeun, une heure avant un repas ou deux heures après.

Ne pas mélanger à des jus de fruits, ni à l'eau gazeuse, ni à tout autre liquide acide.

En cas d'association didanosine-indinavir, les prises doivent être espacées d'au moins une heure.

- **La lamivudine (3TC):**

C'est un analogue nucléosidique de synthèse, énantiomère négatif de la 2' deoxy-3'thiacytidine.

Présentation :

Comprimé à 150mg boîte de 60.

Comprimé dosé à 300mg boîte de 30.

Solution buvable à 10mg/ml flacon de 240 ml

Posologie :

Chez l'adulte et l'enfant de plus de 30kg : un comprimé de 150mg deux fois/ jour (toutes les 12 heures)

Chez l'enfant de 3 mois à 12 an : 4 mg/kg deux fois /jour sans dépasser la posologie de 300mg/ jour.

Administration :

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

Pharmacocinétique :

La biodisponibilité 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.

Effets secondaires :

Effets secondaires cliniques :

La lamivudine a une excellente tolérance clinique.

Les effets indésirables suivants sont peu fréquents (fréquence de 1 pour 1000 des patients traités) : nausées, vomissements, maux de tête, douleurs articulaires, troubles musculaires, fatigue, éruptions cutanées.

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

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 retrouvée entre la lamivudine et l'interféron alpha.

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

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

La lamivudine ne doit pas être prise avec la zalcitabine, ganciclovir en injection ou de foscarnet injectable.

Contre- indications :

-Hypersensibilité

-Transaminases hépatiques supérieures à cinq fois la limite supérieure de la normale.

-clairance de la créatinine inférieure à 30ml/mn.

- **La Stavudine (D4T) :**

Au même titre que la Zidovudine, la Stavudine est un analogue de la thymidine dont l'activité antirétrovirale nécessite une triphosphorylation intracellulaire.

Présentation :

Gélule à 15mg, 20mg, boîte de 60.

Gélule à 30mg, 40mg, boîte de 56 ou 60

Poudre pour suspension buvable 1mg/ml flacon pour 200 ml.

Posologie :

Adulte : 60 à 80 mg/jour en deux prises (toutes les 12 heures)

Poids<60kg : 60mg/jour en deux prises.

Poids>60kg : 80mg/jour en deux prises.

Enfant de plus de 3 mois dont le poids< 30 kg : 1mg/kg toutes les 12 heures.

Administration :

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

Pharmacocinétique :

La bio disponibilité est bonne (>80%). La demi vie plasmatique est de 1h30 et la demi vie intracellulaire nettement plus longue 3-4 heures.

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

Effets secondaires :

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

Effets secondaires biologiques :

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

Précaution d'emploi :

Insuffisance rénale, insuffisance hépatique, neuropathie périphérique, pancréatite.

Interactions médicamenteuses :

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

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

La Stavudine ne doit pas être utilisée en association avec la doxorubicine et la DDI.

Contres indications:

- Hypersensibilité
- Transaminases hépatiques ou phosphatase alcaline augmentées de plus de cinq fois la limite supérieure de la normale.

- **Zidovudine (ZDV) 300mg +Lamivudine (3TC) 150mg :**

Présentation : Comprimé (lamivudine150mg + Zidovudine300mg) en association fixe boîte de 60 comprimés.

Posologie:

Elle est de 1 comprimé toutes les 12 heures par voie orale.

Pharmacocinétique :

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

- **Abacavir ABC**

Analogue nucléosidique de la guanine mise sur le marché en 1999.

Action thérapeutique :

- Antirétroviral, inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse du VIH1 et du VIH2.

Indications:

Infection par VIH1 ou le VIH2 en association avec d'autres antirétroviraux.

Présentations :

- Comprimé à 300 mg
- Solution buvable à 100 mg/5ml, avec pipette doseuse graduée

Posologie :

- Enfant de 3 mois à 12 ans
- Comprimé: 16 mg/K/jour à diviser en 2 prises sans dépasser 600mg/jour.
- Solution buvable: 0,8ml/kg/jour à diviser en 2 prisés, sans dépasser 600 mg/jour.
- Adulte:

Comprimés : 600 mg/jour à diviser en 2 prisés.

Solution buvable : 30 ml/jour à diviser en 2 prises.

Tableau I: posologies infantiles de l'Abacavir

Poids	Solution buvable à 20 mg/ml	Comprimé à 300 mg
5 à 6 kg	2,5 ml x 2	-
7 à 9 kg	3 ml x 2	-
10 à 14 kg	5 ml x 2	-
15 à 19 kg	7 ml x 2	½ Comprimé x2
20 à 24 kg	9 ml x 2	½ Comprimé x 2
25 à 29 kg	11 ml x 2	1 comprimé matin ½ cp soir
30 à 39 kg	13 ml x2	1 cp x 2
Au de las de 40 kg	15 ml x2	1 cp x 2

Pharmacocinétique : [20]

- L'absorption digestive est bonne (83%), peu influencée par l'alimentation.
- La demie vie intracellulaire est de 3 heures 20mn. Le métabolisme implique deux voies enzymatiques (glycuronidation et carboxylation) indépendantes du cytochrome P. 450.
- L'élimination est urinaire à 83% (dont 66% de métabolites).
- L'activité intrinsèque de l'Abacavir, telle que rapportée dans les premiers essais de monothérapie, était supérieure en terme de réduction de la charge virale plasmatique à celle obtenue avec les analogues nucléosidiques précédents (réduction de l'ordre de 1,5 log).

Contre Indications, effets indésirables et précaution :

Ne pas administrer en cas d'antécédents d'insuffisance hépatique sévère ou d'intolérance à l'Abacavir ayant conduit à un arrêt définitifs du traitement.

Peut provoquer :

- Réactions d'hypersensibilité : éruptions cutanées, troubles digestifs (nausées, vomissement, diarrhées, douleurs abdominales), toux, dyspnée malaise, céphalées, léthargie, œdème, lymphadenopathie, hypotension artérielle, myalgies, insuffisance rénale.
- Atteintes hépatiques et acidose lactique.

Dans tous ces cas, arrêter immédiatement et définitivement l'Abacavir.

Grossesse : à éviter ; Allaitement : déconseillé.

Il existe une association à dose fixe d'Abacavir + Zidovudine + Lamivudine donnant un effet synergique-(Trizivir*).

- **Association AZT (300mg) +3TC (150mg) +ABC (300mg): (TRIZIVIR*)**

Posologie : 1cp toutes les 12 heures.

Indication et contre indication : Celles des molécules composantes.

- **Analogues nucléotidiques de transcriptase inverse** :

Mécanisme d'action : En se liant à la transcriptase inverse, ils entrent en compétition avec les nucléotides naturels conduisant à l'interruption de l'élongation de la chaîne d'ADN pro viral ; l'ADN qui en résulte est incomplet et ne peut créer de nouveau virus.

Le Tenofovir :

C'est le premier analogue nucléotidique mis sur le marché en 2002.

Présentation : Comprimé de 300 mg.

Indication : alternative en cas d'effets secondaires à la stavudine.

Posologie : Doit être adapté selon le niveau de clairance rénale.

Effets secondaires :

-Hypophosphoremie modérée et fluctuante ;

-Exceptionnellement un syndrome de FANCONI.

3-1-2- Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) :

Mécanisme d'action :

De structure chimique différente des analogues nucléosidiques, ces composés sont des inhibiteurs puissants et très sélectifs de la transcription du VIH1. Ils sont inactifs sur le VIH2.

A la différence des analogues nucléosidiques, les INNTI inhibent la reverse transcriptase de façon non compétitive, en se fixant directement sur le site catalytique de l'enzyme.

Pour être actifs, ils ne nécessitent pas de modification chimique, en particulier pas de phosphorylation préalable.

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

Les différentes molécules : Névirapine, Efavirenz, Delavirdine.

Les deux premières sont utilisées au Mali.

- **La Névirapine (NVP):**

La névirapine est de la classe des dipyridodiazépinones :

Présentation :

Comprimé dosé à 200mg, boîte de 60 gélules

Solution buvable 50mg/5ml flacon de 25, 100, 240ml

Posologie :

Doses usuelles :

-Chez l'adulte : La dose est 200mg/jour ou 20 ml de suspension buvable les 15 premiers jours de traitement (cette phase initiale de traitement permet de diminuer l'incidence des éruptions cutanées) puis 200mg ou 20 ml deux fois par jour.

Chez l'enfant :

- Inférieur à 8 ans la posologie est 4mg/kg une fois/jour pendant 15 jours, puis 7mg/kg deux fois/jour,

- Supérieur à 8 ans la posologie est 4mg/kg une fois/ jour pendant 15 jours puis 14mg/kg deux fois/jour.

Doses prophylactiques dans la PTME :

-Chez la mère : l'administration d'une dose unique par voie orale d'un comprimé à 200mg ou de 20ml de suspension buvable durant la phase de travail précédant l'accouchement.

-Chez le nouveau-né :l'administration d'une dose unique par voie orale de 2mg/kg ou 0,2ml/kg sous forme de suspension buvable dans les 72 heures suivant la naissance.

Administration :

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

Pharmacocinétique :

La névirapine a une bonne pénétration dans le système nerveux..

L'absorption digestive est bonne (80%).

L'élimination est rénale.

Le métabolisme est hépatique. Très bon passage placentaire.

Effets secondaires :

.Effets secondaires cliniques :

Ce sont : éruptions cutanées, fièvres, nausées, vomissements, diarrhées, douleurs gastriques, ulcérations buccales, œdèmes du visage, conjonctivites, myalgies.

.Effets secondaires biologiques :

Ce sont : Leucopénie, cytolyse hépatique, augmentation des gamma GT.

Précaution d'emploi :

La névirapine étant un inducteur de cytochrome CYP450, la contraception doit être mécanique (préservatif) car il diminue la concentration plasmatique des contraceptifs utilisés par voie orale. Une précaution d'emploi s'impose en cas de prise de certains médicaments antituberculeux, de la rifampicine et du ketoconazole

Contre indication :

-Allergie connue à l'un des constituants,

-insuffisance rénale ou hépatique,

- **L'Efavirenz (EFV)**

C'est un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse du VIH1, sans activité sur le VIH2 ni sur les DNA polymérases humaines.

Présentation :

Gélule dosée à 50 mg boîte de 30 gélules

Gélule dosée à 100mg, boîte de 30 gélules

Gélule dosée à 200 mg, boîte de 90 gélules

Comprimé sécable dosé à 600 mg, boîte de 30 comprimés.

Indication : infection à VIH1 chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant de 3 à 17 ans (si le poids est supérieur à 13kg).

Posologie recommandée : adulte : 600mg /j en une prise au coucher.

Chez l'enfant : 13 à 15kg, 200mg/jour

15 à 20 kg, 250 mg/jour

20 à 25 kg, 300mg /jour

25 à 32,5kg, 350 mg/jour

32,5 à 40kg, 400 mg/jour

>40 kg, 600mg/jour

Modalité de prise : administration indifféremment à jeun ou avec le repas

Pharmacocinétique

- biodisponibilité supérieure à 90%.
- sa demi-vie plasmatique varie entre 40 et 55 heures.
- son catabolisme est hépatique par cytochrome P450.
- son excrétion est de 34% urinaire et 61% fécal.

Effets secondaires :

Cliniques :éruption cutanée cédant généralement avec la poursuite du traitement ,troubles neurologiques(vertiges ,insomnie ,troubles de l'attention ,sommolence) troubles psychologiques (cauchemars ,dépression aiguë ,idées suicidaires),troubles digestifs (nausées ,diarrhée ,douleurs abdominales).

Biologiques : élévation des aminotransférases, élévation du cholestérol total.

Précautions d'emploi : attention à certains médicaments comme les contraceptifs oraux, l'indinavir, la méthadone, la rifampicine, le saquinavir car risque de perturbation des concentrations plasmatiques du produit.

En cas de prise de la rifampicine la dose de l'efavirenz doit être augmentée.

Contre indication :

- la grossesse surtout la phase embryonnaire
- l'allergie connue à l'un des composants
- l'insuffisance hépatique et rénale
- l'allaitement maternel

3-2- Les inhibiteurs de protéase (IP):

Leur découverte en 1996 a constitué un élan important dans la prise en charge thérapeutique des personnes vivant avec le VIH et le SIDA.

Mécanisme d'action des IP:

Les IP du VIH agissent au niveau du processus d'assemblage des protéines virales nouvellement synthétisées en utilisant l'action d'une enzyme clé qui est la protéase.

Ils ont tous un métabolisme prenant la voie des cytochromes P450. Ils induisent des interactions médicamenteuses avec des produits utilisant les mêmes voies métaboliques comme la rifampicine.

La protéase du VIH clive les polypeptides précurseurs permettant de générer les protéines structurales et enzymatiques du virion. En présence des anti protéases, des virions immatures sont produits, lesquels sont incapables d'infecter de nouvelles cellules. Les IP sont actifs également sur les lymphocytes T CD4 activés et sur les cellules présentatrices d'antigènes telles que les macrophages.

Les différentes molécules : Indinavir, Ritonavir, Nelfinavir, Lopinavir+Ritonavir en une molécule fixe, Asatanavir, Amprénavir, Saquinavir, Fosamprénavir

Les 4 premiers sont utilisés au Mali.

- **L'indinavir:**

Présentation :

Gélule dosée à 200mg, boîte de 360 ;

Gélule dosée à 400mg, boîte de 60

Gélule dosée à 400mg, boîte de 180

Indication : infection à VIH de l'adulte et de l'adolescent.

Posologie : 2400 mg/jour en 3 prises de 800 mg toutes les 8 heures.

Modalités de prise : administration à jeun, 1 heure avant ou 2 heures après les repas

Apport hydrique d'au moins 1.5 litres /jour afin de limiter le risque de lithiase rénale.

Pharmacocinétique :

-la biodisponibilité est de 30 à 60% ;

- son métabolisme est hépatique par cytochrome P450 ;
- sa demi-vie plasmatique est de 1.5 à 2 heures ;
- son élimination est rénale.

Effets secondaires :

Cliniques : troubles digestifs de type de nausées (33%), diarrhées (25%), vomissements (15%), douleurs abdominales (15%), céphalées, asthénie, sécheresse de la peau (15%), lithiase des voies urinaires possible.

Biologiques : hyperbilirubinémie non conjuguée, une augmentation des amino transférases, une anémie hémolytique, diabète, augmentation des triglycérides et du cholestérol.

Contre- indication :

- insuffisance rénale
- insuffisance hépatique.

Interaction médicamenteuse : L'indinavir est un inducteur de cytochromes P450, il peut donc interagir avec les médicaments utilisant le même mécanisme tels que les antituberculeux (la rifampicine), les psychotropes et les antihistaminiques.

Précautions d'emploi :

- l'indinavir doit être pris à distance des pansements intestinaux pour éviter le risque de malabsorption ;
- en prévention des lithiases urinaires, il est recommandé de boire suffisamment d'eau.

- **Le ritonavir :**

Présentation :

Gélule dosée à 100mg boîte de 84 gélules

Solution buvable dosée à 600mg /5ml

Indication :

Infection à VIH de l'adulte et de l'enfant de plus de 2 ans.

Posologie recommandée : dose croissante les 14 premiers jours

Tableau II : posologie de la forme gélules du ritonavir

Gélules	solutions
Adulte : J1 et J2, 300mg x 2/jour	J1 à j2 3.75ml x 2/jour
J3 à j6, 400mg x 2/jour	J3 à j6 5ml x 2/jour
J7 à j14, 500mg x 2/jour	J7 à j14 6.25ml x 2/jour
Puis, 600mg x 2/jour	puis ; 7.5ml x 2/jour

Enfant : 250 mg/m² 2 fois/jour et augmenter de 50mg tous les 2 à 3jours jusqu'à 700 mg/m²/jour en 2 prises toutes les 12 heures.

Le Ritonavir peut être associé à un autre inhibiteur de protéase, ce qui permet une action aussi efficace et une diminution du nombre de prises et de comprimés.

Exemple avec l'indinavir : 800mg/jour en 2 prises d'indinavir et ritonavir 200mg/jour en 2 prises.

Modalités de prise : administration par voie orale au cours d'un repas.

Pharmacocinétique :

- le Ritonavir est lié aux protéines plasmatiques pour 98% à 99% ;
- sa demi-vie plasmatique est évaluée entre 3 et 5 heures ;
- son catabolisme est hépatique ;
- son élimination est rénale

Effets secondaires :

Cliniques : troubles gastro intestinaux de type : nausées (45%), diarrhées (45%), vomissements (20%), douleurs abdominales (10%), troubles neurologiques à type de paresthésies péri-buccales, neuropathie périphérique.

Biologiques : augmentation des aminotransférases, des gammas GT, des triglycérides et du cholestérol.

Précaution d'emploi : risque de saignement chez les patients hémophiles.

Interactions médicamenteuses : la Rifampicine et la rifabutine diminuent les concentrations plasmatiques du Ritonavir

Contre indication :

- allergie connue à l'un des constituants ;
- insuffisance hépatique sévère.

- **Le Nelfinavir** :

Présentation :

Comprimés à 250mg, boîte de 270.

Poudre à 50mg/g, flacon de 144g.

Indication : infection à VIH de l'adulte et de l'enfant de plus de 2ans.

Posologie : adulte 750mg x 3 fois/jour ;

Enfant de 2 à 13 ans : 25 à 30 mg/kg x3 fois/jour.

Administration : elle se fait par voie orale au cours d'un repas

Pharmacocinétique :

- la bio disponibilité de Nelfinavir est comprise entre 20 et 80% ;
 - Sa demi-vie plasmatique est évaluée entre 3,5 et 5 heures ;
 - Son catabolisme est hépatique
 - Son élimination est rénale

Effets Secondaires

Cliniques : Diarrhées, nausées, vomissements ;

Biologiques : élévation des CPK, hyperglycémie.

Précaution d'emploi :

- insuffisance hépatique ;
- insuffisance rénale.

Interactions médicamenteuses : La rifampicine et d'autres inducteurs enzymatiques comme le phénobarbital, la phénitoïne, la carbamazépine peuvent influencer fortement les concentrations plasmatiques de Nelfinavir.

Contre-indication :

- hypersensibilité à l'un des constituants ;
- la prise concomitante de terfénaire (antihistaminique) peut donner une arythmie cardiaque mortelle.

- **Association Lopinavir +Ritonavir en une molécule fixe.**

Présentations :

- Capsule molle à 133,3 mg de lopinavir + 33,3 mg de ritonavir.
- Solution buvable à 400 mg de lopinavir + 100 mg de ritonavir/5 ml ; contenant 42% d'éthanol.

Posologie :

- Enfant de 10 à 15 Kg : 24 mg/kg de LPV + 6 mg de RTV/Jour à diviser en 2 prises
- Enfant de 15 à 40 Kg : 20mg/kg de LPV + 5 mg/kg de RTV/jour en 2 prises.
- Adulte : 800 mg/ jour de LPV+ 200 mg de ritonavir à diviser en 2 prises.

Contre indications, effets indésirables, précaution :

- Insuffisance hépatique sévère chez l'enfant de moins de 2 ans
- Insuffisance rénale (solution buvable contre indiquée)

Troubles digestifs, éruption cutanée, prurit.

- Les effets indésirables sont : troubles hépatiques (augmentation des transaminases), troubles pancréatiques, troubles du métabolisme des lipides).
- Le LPV/r réduit l'efficacité des oestroprogestatifs oraux : proposer une alternative ou s'assurer que le dosage en éthinylestadiol est supérieure à 20 mg par comprimé. En cas d'association avec la didanosine, administrer **LPV/r** deux heures avant ou une heure après la didanosine. Ne pas associer avec la rifampicine (diminution de l'efficacité du **LPV**). Administrer avec prudence chez les hémophiles.

Modalité de prise : Prendre au cours des repas.

4- Traitement antirétroviral selon le protocole de prise en charge du Mali

4.1- Principes du traitement ARV

4.1.1- Objectif :

L'objectif du traitement ARV est de rendre la charge virale indécélable et au mieux de restaurer l'immunité, permettant d'augmenter la durée et la qualité de vie des patients.

4.1.2- Principes :

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

4. 2- Protocoles thérapeutiques anti rétroviraux chez l'adulte et l'adolescent [24]

Indications du traitement :

L'indication du traitement sera fonction de l'état clinique, immunologique et/ou virologique du patient (cf. classification OMS révisée¹ en annexe).

Si la numération des lymphocytes TCD4 est disponible,

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

Stade III ou IV OMS, quelque soit le taux de lymphocytes TCD4
Stade I ou II OMS avec un taux de lymphocytes TCD4 < 350 /mm ³

Pour les patients asymptomatiques ou peu symptomatiques ayant un taux de lymphocytes TCD4 entre 350 et 500/mm³, le traitement sera discuté en fonction de :

- ✓ L'évolutivité clinique
- ✓ La charge virale quand elle est disponible (charge virale supérieure à 100000 copies/ml) à deux contrôles
- ✓ La motivation du patient.

✓ Taux de TCD4 < 15% des lymphocytes totaux

Pour les patients asymptomatiques avec des TCD4 entre 350 et 500/mm³ et une charge virale <100.000copies/ml, le traitement n'est pas recommandé et l'on surveillera les lymphocytes TCD4 tous les 3 à 6 mois.

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

Stade IV et III de l'OMS quelque soit le taux des lymphocytes totaux
Stade II OMS avec un taux des lymphocytes totaux < 1200/mm ³
Les patients asymptomatiques (stade I)

Ils ne doivent pas être traités sur la base des lymphocytes totaux.

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

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

❖ Schémas de première ligne pour le VIH 1

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

Les régimes préférentiels en première intention sont les suivants :

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

- Les régimes alternatifs suivants sont possibles
 - Stavudine (D4T) + Lamivudine (3TC) + Névirapine (NVP)
 - Stavudine (D4T) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV)
 - Tenofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) + Nevirapine (NVP)
 - Abacavir (ABC) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV)
 - Tenofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV)

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

remplacée selon les modalités suivantes, en tenant compte de la sévérité de l'effet secondaire :

Les perspectives thérapeutiques et nouvelles classes Anti rétrovirales en essai clinique

Inhibiteur de fusion : Enfuvirtide (T20 Fuzéon), Maraviroc (Celsentri), Vicriviroc, TNX-355

Inhibiteur d'intégrase : Raltégravir (Isentress RGV), Elvitegravir (EVG/r), MK-2048

Inhibiteur de maturation : Bévirimat (BVM)

INRT : Racivir, Andoxovir, Elvicitabine

INNRT : Etravirine,

TABLEAU III: Toxicité des antirétroviraux de première ligne et substitutions recommandées (OMS)

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

Remarque :

- La névirapine (NVP) doit être administrée à demi dose (200 mg/jour) pendant les 14 premiers jours de traitement puis en pleine dose (200 mg x 2/jour) par la suite.
- En cas d'arrêt de la névirapine pour une durée excédant 7 jours, sa réintroduction doit toujours se faire à dose progressive.
- Si un traitement contenant un INNTI (longue demi-vie) doit être arrêté, les deux INTI doivent être poursuivis pendant 15 jours.
- Eviter l'utilisation de la stavudine (D4T) en première intention

- Substituer la stavudine D4T 40 mg par la D4T 30 mg.
- En cas de toxicité hépatique ou dermatologique imputable à la Névirapine, cette molécule est remplacée par l'éfavirenz.
- En cas de neuropathie imputable à la Stavudine, cette molécule est remplacée par de la zidovudine.
- En cas de troubles neuropsychiatriques graves (hallucination et psychose) imputables à l'éfavirenz cette molécule est remplacée par la Névirapine.
- En cas d'anémie imputable à la zidovudine, cette molécule est remplacée par la Stavudine.
- En cas d'anémie et de neuropathies associées utiliser un schéma à base de d'abacavir et ténofovir ou d'abacavir et Lamivudine.
- Ne pas utiliser le ténofovir (TDF) en cas d'insuffisance rénale (IR)

Il faut proscrire les associations suivantes :

- La stavudine (D4T) et la zidovudine (AZT) en raison de leur effet antagoniste
- La stavudine (D4T) et la didanosine (DDI) en raison de leur toxicité neurologique et pancréatique.
- Ténofovir (TDF) + Lamivudine 3TC + Abacavir, TDF+3TC+ ddi, TDF+ddi+INNTI en raison de la fréquence élevée des échecs virologiques précoces et de la toxicité pancréatique
- Abacavir (ABC) + Didanosine (DDI) en raison des risques d'accidents cardiovasculaires (infarctus du myocarde)

Cas particuliers

❖ **Traitement antituberculeux et antirétroviraux**

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

Si le traitement antirétroviral doit être débuté en même temps que la rifampicine, on donnera désormais l'éfavirenz à la dose de 600 mg.

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

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

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

Taux de TCD4 < 200/mm³: débiter le traitement anti-tuberculeux ; dès que ce traitement est bien toléré (au bout de 10 à 15 jours), commencer les ARV

Taux de TCD4 compris entre 200 et 350/mm³: terminer la phase intensive du traitement antituberculeux avant de débiter le traitement par les ARV,

Taux de TCD4 > 350/mm³: traiter la tuberculose ; commencer les ARV à la fin du traitement antituberculeux.

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

- ✓ Si deux INTI + EFV ne pas changer le schéma encours
- ✓ Si deux INTI+ NVP substituer la NVP par EFV ou 3 INTI ou
- ✓ Continuer deux INTI + NVP en renforçant le contrôle des transaminases : J5, J15, M1, M2 et M3.

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

Retarder le début des ARV à la fin de l'utilisation de la rifampicine, si l'état du patient le permet en proscrivant l'utilisation de l'éfavirenz chez la femme enceinte

Utiliser une ligne temporaire composée de 3 INTI : AZT+3TC+ABC, si l'état du patient exige l'initiation rapide du traitement antirétroviral.

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

Le choix thérapeutique doit exclure les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (éfavirenz, névirapine) qui ne sont pas efficaces sur le virus VIH 2 ou sur le VIH1 de groupe O.

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

Le traitement de première ligne préférentiel est le suivant:

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

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

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

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

Patients ayant interrompu leur traitement antirétroviral

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

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

S'il n'y a pas de suspicion de résistance aux ARV, le traitement initialement reçu pourra être reconduit. S'il y a suspicion de résistance, il faut le considérer comme un échec thérapeutique et proposer un schéma de 2^{ème} ligne.

- **Patients déjà sous traitement avec d'autres régimes ARV**

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

- ✓ Cependant, tous les patients qui étaient au préalable sous un schéma de trithérapie contenant de l'indinavir seul, doivent bénéficier préférentiellement de l'indinavir associé au ritonavir
- ✓ De même, pour tous les patients qui sont sous un schéma contenant la stavudine depuis 24 mois et plus, il faut substituer la stavudine par une autre molécule.

❖ En cas d'hépatites virales

➤ En cas d'hépatite virale B

En cas d'indication de traitement pour le VIH, il faut privilégier l'association de Ténofovir + Lamivudine ou Emtricitabine dans le schéma thérapeutique.

On privilégiera également l'éfavirenz à la névirapine pour le VIH 1 et lopinavir / ritonavir pour le VIH 2.

➤ **En cas d'hépatite virale C**

En cas d'indication du traitement pour le VIH, il faudra également éviter la névirapine et référer à un centre spécialisé.

❖ **Traitement de 2ème ligne**

Il est indiqué chez un patient en échec thérapeutique documenté

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

• **Définition de l'échec thérapeutique**

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

✚ **Echec clinique**

Détérioration clinique avec apparition de nouvelles maladies opportunistes ou récurrence de maladies opportunistes autres que la tuberculose.

Survenue ou récurrence d'une affection du stade OMS III ou IV

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

✚ **.Echec immunologique**

Si le taux de TCD4 reste < 100 / mm³ à M12

Retour du nombre de TCD4 au niveau ou sous le niveau pré thérapeutique, en l'absence de la survenue d'une infection concomitante pouvant expliquer cette baisse

Baisse de plus de 50% du nombre de TCD4 par rapport au pic atteint sous traitement en l'absence de survenue d'une infection concomitante pouvant expliquer cette baisse.

Remarque :

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

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

 Echec virologique

Impossibilité de réduire la charge virale à un niveau indétectable après 6 mois de traitement bien conduit.

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

Protocoles

Le schéma de 2^e ligne doit inclure au moins 2 nouvelles molécules dont l'une issue d'une famille différente des familles utilisées en première ligne

En cas d'échec thérapeutique confirmé VIH 1 et 2 de la 1^{ère} ligne,

le schéma préférentiel de deuxième ligne suivant est recommandé:

Lamivudine (3TC) + Didanosine* (DDI) + Lopinavir/Ritonavir (LPV/r)
--

* = gastrorésistant

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

Schéma 1 ^{er} ligne	Schéma 2 ^{ème} ligne	
	INTI	IP
(AZT ou D4T) + (3TC ou FTC) + (EFV ou NVP)	3TC + DDI ou ABC+ TDF ou TDF + 3TC ± (AZT)	+ LPV/r ou IDV/r ou ATV/r ou SQV/r
TDF + (3TC ou FTC) + (EFV ou NVP)	DDI + 3TC ± (AZT)	
ABC+ (3TC ou FTC) + (EFV ou NVP)	DDI + 3TC ± (AZT) ou TDF + 3TC ± (AZT)	
(AZT ou D4T) + (3TC ou FTC) + (ABC ou TDF)	EFV ou NVP + DDI	

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

Traitements associés aux antirétroviraux

Prophylaxie des infections opportunistes ²

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

Tout adulte symptomatique (stade II, III et IV)

Tout patient ayant un taux de TCD4 < 200 / mm³

En cas de réaction au cotrimoxazole, on procèdera, sous étroite surveillance, à un test de réintroduction progressive à raison de ¼ de comprimé à augmenter progressivement de ¼ de comprimé tous les deux jours jusqu'à la dose normale. On y associera un traitement symptomatique antihistaminique.

NB : Si le taux de TCD4 est supérieur à 350 / mm³ et reste stable pendant au moins 6 mois, la prophylaxie peut être interrompue.

❖ **Traitement curatif des Infections Opportunistes**

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

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

❖ **Traitement d'entretien des Infections Opportunistes**

Les pathologies comme la cryptococcose neuroméningée, la pneumocystose nécessitent un traitement d'entretien, jusqu'à obtenir une stabilité du taux de TCD4 supérieur à 200 / mm³ pendant au moins 6 mois.

➤ **Suivi des patients adultes et adolescents**

Information et préparation du patient

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

○ **Bilan initial et de suivi du patient**

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

Pré inclusion : sérologie VIH et TCD4

Le bilan minimum recommandé à l'initiation du traitement est le suivant :

Numération Formule Sanguine (NFS), transaminases (ALAT), glycémie,

Protéinurie par les bandelettes réactives, créatinémie, radiographie du Thorax

Recherche de BAAR en cas de signes d'appel de tuberculose, Antigène Hbs,

Groupage Rhésus, test de grossesse, l'éducation thérapeutique du patient est indispensable.

Jour 15 évaluation de l'observance et de la tolérance, transaminases chez les patients sous névirapine

Mois 1 : examen clinique incluant le poids, évaluation de l'observance et le **bilan biologique suivant** : Numération Formule Sanguine (NFS), Transaminases (ALAT), protéinurie par les bandelettes réactives, Créatinémie, glycémie, recherche de BAAR en cas de signes d'appel
Après le 1^{er} mois de traitement, le suivi clinique sera maintenu à un rythme mensuel jusqu'au 3^{ème} mois.

M2 : examen clinique incluant le poids, évaluation de l'observance,

Mois 3 : examen clinique incluant le poids, évaluation de l'observance, et le **bilan biologique suivant**: Numération Formule Sanguine (NFS)
Transaminases (ALAT), protéinurie par les bandelettes réactives, Créatinémie, glycémie, amylase, cholestérol et triglycérides
Recherche de BAAR en cas de signes d'appel.

Mois 6, M12 et tous les 6 mois : examen clinique incluant le poids, l'évaluation de l'observance, la tolérance, l'efficacité clinique, le bilan biologique standard (NFS, transaminases, créatininémie, glycémie, lipidémie) et immuno-virologique (TCD4, charge virale),
Après le troisième mois de traitement, le suivi clinique sera maintenu à un rythme au maximum trimestriel.

L'évaluation de la réponse immuno-virologique (numération des TCD4 et CV) au traitement ARV sera effectuée tous les six mois et au besoin.

4.3- Prophylaxie antirétrovirale de la transmission du VIH de la mère à l'enfant [24]

Objectif

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

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

- ✓ La prévention primaire de l'infection à VIH chez toutes les femmes
- ✓ La prévention des grossesses non désirées (contraception)
- ✓ La prise en charge médicale et psychosociale des mères infectées et de leurs enfants (PTME)

La PTME doit être intégrée au paquet minimum d'activités.

❖ Protocoles Chez la mère

La conduite à tenir devra tenir compte de plusieurs facteurs:

L'état clinique et immunologique de la mère

Le moment auquel elle se présente à la structure de santé par rapport à la date prévue pour l'accouchement

Les capacités de la structure en matière de traitement antirétroviral (accréditation, accessibilité de la structure de référence)

Femme ayant débuté sa grossesse sous traitement ARV

Si le traitement antirétroviral est efficace (critère clinique, immunologique et si possible virologique) et bien toléré, il sera poursuivi. Dans le cas où le traitement antirétroviral comprend de l'efavirenz (tératogène) et si la grossesse est dépistée précocement durant le premier trimestre, cette molécule sera remplacée par la névirapine ou un inhibiteur de la protéase boosté.

Femme débutant sa grossesse en l'absence de traitement ARV

Si l'évolution de l'infection à VIH chez la mère nécessite la mise en place d'un traitement antirétroviral pour elle-même (stade III ou IV de l'OMS et/ou TCD4<350/mm³), la prise en charge sera celle du traitement de l'adulte ou de l'adolescent. Ce traitement sera débuté rapidement, avec une surveillance particulière de la grossesse.

Si la femme est asymptomatique (stade I) ou peu symptomatique (stade II) et/ou TCD4>350/mm³, on proposera une trithérapie à visée prophylactique qui sera débutée dès la 28^e semaine de grossesse jusqu'à l'accouchement.

Le schéma à proposer chez la femme enceinte sera une trithérapie prophylactique selon l'un des schémas suivants :

AZT + 3TC + NVP ou

D4T + 3TC + NVP ou

(AZT ou D4T) + 3TC + (LPV/r ou IDV/r ou SQV/r ou ATV/r)

La durée du traitement prophylactique sera fonction du type d'allaitement choisi :

Continuer la trithérapie de la mère jusqu'au sevrage (6 mois) si elle opte pour l'allaitement maternel exclusif puis l'arrêter selon les modalités adaptées aux molécules utilisées.

En cas d'alimentation artificielle, il faut après l'accouchement arrêter les ARV selon les modalités adaptées aux molécules utilisées.

Dans les deux cas, référer la patiente après l'accouchement dans une unité de prise en charge afin d'organiser le suivi.

Remarque : Chez les femmes enceintes ayant un taux de TCD4 > 250/mm³, il y a un risque de toxicités hépatiques associées à un rash cutané dû à la névirapine.

NB : Dans le cas, où la structure n'est pas accréditée pour la prise en charge antirétrovirale, centre de traitement ARV éloigné, femme n'acceptant pas la référence, on proposera une thérapie prophylactique selon les modalités suivantes :

AZT + 3TC en commençant au mieux dès la 28^{ème} semaine de grossesse ou à défaut dès que la femme se présente.

+

La névirapine à dose unique en début de travail

NB : AZT + 3TC doit être poursuivi jusqu'à 14 jours après accouchement.

Femme enceinte non suivie et non traitée et dont le diagnostic de l'infection a été retardé (après 36 semaines et avant le début du travail)

On proposera une thérapie ARV selon les protocoles ci dessus:

Femme enceinte non suivie, non traitée se présentant au début du travail

On proposera une trithérapie qui comprend:

(AZT 300mg + 3TC 150mg) : 1 comprimé toutes les 3 heures (maximum 3 comprimés/jour) jusqu'au clampage du cordon associée à la névirapine (1 comprimé de 200 mg) en début de travail.

NB :

Si AZT perfusion disponible, alors faire 2mg/kg en bolus (IVD) puis 1mg/kg toutes les heures jusqu'au clampage du cordon.

Continuer la trithérapie de la mère jusqu'au sevrage (6 mois) si elle opte pour l'allaitement maternel exclusif puis arrêter les ARV si elle n'a pas besoin de traitement pour elle même.

Dans le cas des femmes suivies sous bithérapie qui optent pour l'allaitement maternel, changer le traitement après l'accouchement et instituer une trithérapie jusqu'au sevrage (6 mois).

En cas d'alimentation artificielle, il faut après l'accouchement arrêter les ARV (selon les modalités voir annexes) si elle n'a pas besoin de traitement pour elle-même.

Référer la patiente après l'accouchement dans une unité de prise en charge afin d'organiser le suivi.

❖ Cas particulier du VIH 2

La transmission du VIH2 de la mère à l'enfant est rare et les INN ne sont pas efficaces contre le VIH2. On pourra proposer les options suivantes selon les circonstances :

Chez la femme qui présente une indication de traitement pour elle-même, administrer une trithérapie, selon l'un des schémas suivants:

2IN + 1IP : (AZT ou D4T) + 3TC + LPV/r ou IDV/r ou SQV/r ou ATV/r

Ou

3IN : AZT / 3TC / ABC

Pour celle qui n'a pas besoin de traitement pour elle-même, on proposera au mieux dès la 28^e semaine de grossesse:

Une trithérapie selon l'un des schémas ci-dessus. Ce traitement sera poursuivi jusqu'à l'accouchement.

OU

Une bithérapie : (AZT 300mg + 3TC 150mg) 1 comprimé X 2 fois/jour jusqu'à l'accouchement.

Si la femme se présente en travail : (AZT 300mg + 3TC 150mg) : 1 comprimé toutes les 3 heures, maximum 3 comprimés/jour.

Référer dans une unité de prise en charge pour le suivi.

Cas particulier du VIH 1+2

Traiter au mieux avec une trithérapie incluant un IP sinon traiter comme un VIH1.

3-Chez le nouveau-né

Mère ayant reçu un traitement prophylactique correct pendant la grossesse

AZT sirop: 4mg/kg X 2 /jour, à débiter au mieux 6 à 12h après la naissance et à poursuivre pendant 14 jours.

et

NVP sirop: 1 dose orale de 2mg/kg à donner immédiatement après l'accouchement ou au mieux dans les 72 premières heures après la naissance.

Mère mal traitée ou traitée moins de 4 semaines ou n'ayant pas reçu de prophylaxie

AZT sirop: 4mg/kg X2 /jour, à débiter au mieux 6 à 12h après la naissance et à poursuivre pendant 4 semaines

+

NVP sirop: 1 dose unique: 2mg/kg à donner immédiatement au mieux dans les 72 premières heures après la naissance.

+

3TC sirop : 2mg/kgX2 /jour pendant 4 semaines, à débiter au mieux 6 à 12h après la naissance.

❖ **Cas particuliers du nouveau-né de mère infectée par le VIH2**

AZT sirop: 4mg/kg X2 /jour, à débiter au mieux 6 à 12h après la naissance et à poursuivre pendant 2 semaines

+

3TC sirop : 2mg/kgX2 /jour pendant 2 semaines, à débiter au mieux 6 à 12h après la naissance.

❖ **Cas particulier du nouveau-né de mère infectée par le VIH 1+2**

Traiter avec une trithérapie :

AZT sirop: 4mg/kg X2 /jour, à débiter au mieux 6 à 12h après la naissance et à poursuivre pendant 4 semaines

+

NVP sirop: 1 dose orale: 2mg/kg à donner immédiatement au mieux dans les 72 premières heures après la naissance.

+

3TC sirop : 2mg/kgX2 /jour pendant 4 semaines, à débiter au mieux 6 à 12h après la naissance.

❖ **Traitements associés chez le nouveau né**

La prophylaxie des infections opportunistes se fera à partir de 4 semaines avec le cotrimoxazole (confère tableau 8).

La vaccination par le BCG est réalisée chez tous les nouveau-nés de mère séropositive, à l'exception des nouveau-nés précocement symptomatiques avec un taux de TCD4 < 15%

L'accès à l'alimentation artificielle doit être favorisé, basé sur le « choix éclairé » de la maman.

5- Observance: [12,25]

5-1- Définition

L'observance se définit comme étant le degré de concordance entre le comportement d'un individu (en termes de prises médicamenteuses, de suivi du régime thérapeutique ou de changement de style de vie) et les recommandations médicales.

Le seuil de bonne observance concernant les **ARV** se situe au dessus de **90%**, voire **95%** c'est-à-dire moins de trois prises oubliées pour un traitement de deux fois par jour. [25]

Toutefois, en ce qui concerne l'infection à VIH, l'observance au traitement revêt une importance particulière car :

- L'observance au traitement antirétroviral est le principal facteur explicatif du succès (ou de l'échec des traitements en cas de dysobservance),
- Notamment en traitement de première ligne. L'observance est associée au succès virologique mais également immunoclinique des multithérapies.[8]
- Le niveau d'observance nécessaire à une bonne réponse immunovirologique des traitements est très élevé (il varie entre 80 et **100%** selon les études et les méthodes de mesure de l'observance), considérablement plus élevé que ce qui est habituellement toléré pour d'autres pathologies chroniques. [12]
- Un niveau élevé d'observance est nécessaire pendant un traitement prescrit à vie [12].
- Au delà de la perte d'efficacité du traitement une mauvaise observance peut favoriser l'émergence de souches résistantes et compromettre par le jeu des résistances croisées l'efficacité des traitements de seconde ligne.

5 -2 Les Risques d'une mauvaise observance :

- Diminution du contrôle de la charge virale ;
- Diminution des CD4
- Réapparition des infections opportunistes et donc augmentation de la mortalité et de la morbidité ;
- Apparition des résistances ;
- Echec du traitement antirétroviral ;

- Aggravation de la maladie.

5-3. Différents modes de non observance identifiés :

- Absence de prise médicamenteuse
- Prise injustifiée
- Erreur de dose
- Erreur dans l'horaire de la prise
- Prise de médicaments non prescrits par le médecin
- Partage des médicaments.
- Diminution volontaire du nombre de prises ou de comprimés.
- Prise de médicaments par excès.

5-4 Gestion de l'observance :

Elle passe par la mise en place des conditions de l'observance en amont de la décision thérapeutique. Il faut évaluer :

- Le niveau de connaissance du patient,
- Son acceptation de l'infection à VIH et du traitement antirétroviral,
- Son entourage familial et professionnel,
- Le contexte socioculturel et la barrière linguistique.

Au moment de la prescription le praticien doit :

- Exposer correctement les objectifs du traitement,
- Indiquer les effets indésirables possibles,
- Adapter le traitement au patient et non l'inverse
- Développer une collaboration multidisciplinaire impliquant le médecin, le pharmacien, l'infirmier, l'assistant social, le psychologue et les médiateurs.

Pour améliorer l'observance :

Il faut nécessairement la mise en place des séances d'éducation thérapeutique car elles permettent aux patients d'adhérer au traitement.

L'éducation thérapeutique étant un ensemble d'activités d'information, de conseil et d'apprentissage permettant au patient de mobiliser des compétences et des attitudes dans le but qu'il vive le mieux possible sa vie avec sa maladie et son traitement.

5-5- Mesures de l'observance :

Il n'existe pas d'instrument de mesure universelle de l'observance. Plusieurs méthodes ont été décrites dans la littérature médicale avec leurs avantages et leurs inconvénients.

- **Méthodes dites « Subjectives »:**

- Evaluation par le prescripteur:**

Rarement utilisé dans les études, cette méthode est peu fiable car dépendante des représentations des médecins et de leur relation avec leur patient.

En effet par exemple, le fait que les prescripteurs aient connaissance des résultats biologiques de leurs patients influence directement leur jugement. En comparant les différents résultats obtenus par cette méthode avec ceux produits par d'autres mesures plus objectives, l'observance des patients semble être surestimée.

- Auto questionnaires** : (Evaluation par le patient)

Méthode la plus simple et la plus utilisée dans le champ de recherche ; elle se fonde sur la déclaration des patients recueillie soit sur un questionnaire auto administré ou au cours d'un entretien.

Néanmoins certains biais doivent être pris en considération : des problèmes de mémoire, en particulier lorsque la période considérée porte sur les derniers jours ayant précédé la passation du questionnaire, ou une volonté de « conformisme social » de la part du patient, en particulier lorsque les données sont directement recueillies par l'équipe soignante. Cette méthode semble présenter une bonne fiabilité, bien qu'elle ait tendance à sous estimer la non observance (manque de sensibilité).

En revanche, elle est très spécifique pour la non observance.

- **Méthodes dites « objectives »:**

- * Comptage des comprimés:**

Le comptage des comprimés emportés et ramenés dans les pharmacies hospitalières paraît plus sensible pour détecter les problèmes de non observance que les auto questionnaires mais la signification de l'oubli de ramener les boîtes vides à la pharmacie est mal connue.

Cette méthode impose également une source d'approvisionnement en médicament unique pour le patient et est difficile à mettre en place en dehors d'essais thérapeutiques spécifiques.

* **Piluliers électroniques:**

Cette technique est plus sensible pour détecter la non observance que les auto questionnaires voire que le décompte des comprimés mais elle se heurte, en pratique, à des limites toutes aussi importantes que le recours au questionnement de boîtes de médicaments avec dispositif électronique de comptage incorporé et n'est pas à l'abri de « détournement » de la part des patients d'autant plus que ceux – ci peuvent mal supporter ce type de contrôle, et être d'autant moins incités à révéler leur comportements réels.

De plus, la mesure de l'observance avec ce type de méthode risque d'être biaisée à cause de l'effet « intervention ».

La mesure par pilulier électronique peut en revanche être utile pour mesurer l'observance de façon plus précise dans les essais cliniques.

o **Marqueurs biologiques:**

La charge virale n'est pas le marqueur biologique des comportements d'observance des patients. D'autres facteurs sont associés au succès virologique, comme l'histoire pré thérapeutique du patient, le niveau d'immunodépression lors de l'initiation du traitement, ou encore la puissance de la combinaison anti rétrovirale.

Quant aux dosages pharmacologiques, ils ne peuvent techniquement pas remonter à plus de 72 heures, étaient donné la demi-vie courte des **ARV** (à l'exception des inhibiteurs non nucleosidiques). De plus les résultats peuvent différer en fonction de la variabilité interindividuelle de la concentration plasmatique d'inhibiteur de protéase, due aux différences d'absorption et de métabolisme selon les patients.

5.6- Facteurs de l'Observance:

Dans les pays à ressources limitées, les obstacles à l'observance sont récurrents et dépendants encore plus des contextes politique, économique, et social.

De nombreux facteurs influencent le degré d'observance du patient :

- La complexité des traitements (nombre élevé de comprimés et horaires difficiles à respecter).
- Les représentations et les connaissances que le patient possède sur sa maladie.
- Les compétences qu'il développe pour gérer son traitement de façon autonome.
- Son état psychologique ou sa manière de faire face à la maladie.
- La qualité de son environnement social.
- Ses moyens économiques.
- Les moyens mis en œuvre par les soignants pour accompagner et aider le patient dans la prise en charge.

Autres:

- Oubli
- Manque de temps : personnes très occupées
- Manque de domicile fixe
- Les effets secondaires
- Les voyages
- Les personnes très malades
- La dépression
- La peur de la stigmatisation
- Les barrières culturelles et sociales

5-7- Déterminants de l'observance:

Facteurs liés au malade:

- Accessibilité financière des médicaments
- Accessibilité géographique des traitements

- Analphabétisme :
- Précarité logement, lieu de travail
- Promiscuité (repas, endroit pour garder les médicaments)
- Représentation sociale, culturelle et religieuse de la maladie.
Développements, voyages sans anticipation.
- Recours au tradipraticien

Facteurs liés au traitement:

- Complexité du traitement
- Obligations alimentaires (horaires de prises par rapport aux repas).
- Effets indésirables
- Traitements associés (exemple : antituberculeux).
- Présentation, goût des médicaments

Facteurs liés à l'entourage:

- Confidentialité
- Stigmatisation, discrimination, rejet
- Soutien et réseau de solidarité

Facteurs liés aux acteurs de santé :

- Niveau de connaissance sur le VIH et les ARV
- Informations insuffisantes, inadaptées ou contradictoires.
- Absence de conviction et d'implication
- Charge de travail, indisponibilité, manque de motivation
- Relation soignant – soigné.
- Gestion de la confidentialité

5.8- Adhésion:

Adhésion : Engagement réfléchi et volontaire pour adopter le comportement de prendre les médicaments selon la posologie, l'ordre établi, et en tenant compte des conditions alimentaires c'est-à-dire une bonne observance

Cet engagement implique une coopération et une approbation réfléchie plutôt qu'une soumission aux ordres médicaux.

Une bonne observance est le résultat de l'adhésion au traitement.

Selon les études 90-95% d'adhérence est nécessaire pour une suppression optimale de la charge virale.

Les facteurs prédictifs de non adhérence au traitement ARV

- Le manque de confiance du patient envers le clinicien
- L'usage d'alcool et drogues
- L'instabilité psychique (ex : dépression)
- Le bas niveau d'éducation avec incapacité du patient à identifier ses médicaments.
- L'inaccessibilité aux soins de santé primaires fiables et de médicaments
- Le traitement d'un malade asymptomatique
- Le traitement complexe et coût du traitement
- Le manque de confiance dans le bénéfice du traitement

Les facteurs prédictifs d'adhérence au traitement ARV :

- La disponibilité d'un soutien émotionnel et dans la vie courante,
- La capacité du patient à introduire ses horaires de prise de médicament dans sa vie quotidienne,
- La capacité de comprendre qu'une mauvaise adhérence entraîne l'apparition des résistances, et une dégradation de l'état de santé ;
- Reconnaître que la prise de toutes les doses est cruciale,
- L'absence de gêne à prendre ses médicaments devant les autres,
- Le respect des rendez-vous médicaux.

Les stratégies pour optimiser l'adhérence

***Concernant le patient:**

- Négocier avec le patient un plan de traitement qu'il comprend et auquel il adhère.
- Education du patient sur les objectifs de la thérapie, les résultats attendus, les raisons et mécanismes d'adhérence.
- Faire comprendre au patient que le premier régime a plus de chance d'aboutir à un succès durable,
- Informé le patient sur les effets secondaires possibles et quand ils peuvent survenir
- Evaluer le niveau d'éducation du patient avant toute prescription pour adopter un plan spécifique (audio-visuelle pour les illettrés, infos écrites pour les mieux éduqués)
- Encourager le patient à intégrer les associations des PVVIH ou les groupes de soutien.

***Concernant le personnel de santé:**

- Les relations de confiance entre le malade et le clinicien ou l'équipe de soins sont essentielles.
- Doit soutenir le patient et s'abstenir des attitudes de jugement.
- Toute absence ou remplacement du clinicien doit être signifiée clairement au patient à l'avance.
- Tous les soins doivent être accessibles au même site (conseils, soins médicaux, et pharmacie).
- La surveillance régulière de l'adhérence est impérative pour détecter l'apparition de la sous adhérence (l'adhérence décroît avec le temps).
- Formation et mise à jour régulière des connaissances de l'équipe de soins concernant l'adhérence.

***Concernant le régime de traitement:**

- Il doit être le plus simple possible en réduisant le nombre de comprimé, la fréquence de doses et les effets secondaires.
- Discuter des interactions avec les aliments et les autres traitements.

IV. METHODOLOGIE

1. Cadre de l'étude : Notre étude s'est déroulée à Bamako, capitale de la République du Mali. Le site ayant abrité notre étude était le centre de santé de référence de la commune V du district de Bamako qui occupe le niveau 2 de la pyramide sanitaire au Mali. Il est implanté dans la capitale politique et économique du Mali et comprend en son sein sept services médicaux et seize unités dont celle de l'Unité de Soins d'Accompagnement et de Conseils pour les personnes vivant avec le VIH et le SIDA (USAC/PVVIH). Cette unité a été créée le 25 juillet 2006. Son objectif est d'assurer la prise en charge globale des personnes vivant avec le VIH et le SIDA.

1-1. Situation géographique du cadre de l'étude

Le centre de santé de référence de la commune V a été créé en 1993. Il est situé sur la rive droite du fleuve Niger. La commune V est limitée au Nord-ouest par le fleuve, à l'Est par la commune VI et au Sud-ouest par la commune de Kalanban-Koro (cercle de Kati). Elle couvre une superficie de 41 km² pour 252797 habitants. Comme infrastructures sanitaires, cette commune comporte en plus du centre de santé de référence, neuf centres de santé communautaires (CSCOM) opérationnels.

1-2. Organisation de l'unité

L'USAC de la commune V est constituée de deux salles de consultation, d'un secrétariat, d'une salle de prélèvement, d'une salle de conseils, d'un magasin et d'une pharmacie communautaire. En annexe il existe un hangar qui abrite les groupes de parole et l'activité culinaire; et un hangar qui fait office de salle d'attente.

Le personnel est composé de :

- deux (2) médecins, le coordinateur et son assistant
- un (1) pharmacien,
- deux (2) infirmiers,
- deux (2) CPS dont une fait office de personnel d'accueil,
- un (1) manœuvre,
- un (1) chauffeur,
- quatre (4) étudiants en thèse de fin d'étude.

2. Type et durée de l'étude

Nous avons fait une étude descriptive rétrospective (recueil des données des malades à partir des bases de données informatisées du centre) et prospective (recueil des données auprès des malades par les questionnaires préétablis). L'étude s'est déroulée d'octobre 2009 à mars 2010.

3. Population d'étude

La population était composée de tous les patients sous traitement ARV depuis au moins 24 mois au moment de l'inclusion, et dont le bilan pré thérapeutique et l'inclusion ont été faits à l'USAC de la commune V.

4. Critères d'inclusion

- Patient ayant aux moins 24 mois de traitement sous ARV et qui a initié son traitement à l'USAC commune V;
- Patient ayant aux moins 24 mois de traitement sous ARV et qui a fait son bilan pré inclusion à l'USAC commune V;
- Tout patient acceptant de participer à l'étude

5- Critères de non inclusion

- Tout patient n'ayant pas 24 mois de traitement ARV;
- Patient ayant initié son traitement dans une autre structure
- Tout patient perdu de vue
- Tout patient transféré.
- Tout patient n'acceptant pas de participer à l'étude
- Les enfants de moins de 13 ans.

6. Techniques d'études et collecte des données

6.1 Echantillonnage: l'échantillonnage était exhaustif et portait sur tous les malades ayant au moins 24 mois de traitement et qui venaient à l'USAC pour leur rendez-vous de traitement, et qui étaient capables de répondre au questionnaire.

- **Calcul de la taille d'échantillon:** Au Mali, une étude prospective dans une unité de prise en charge des PVVIH a trouvé des taux d'observance qui variaient de 83,1% au premier mois de traitement à 94,2% au sixième mois en passant par 88,9% au troisième mois avec une moyenne de **88,7%** au cours de toute la période l'étude [7].

En considérant 88,7% comme taux minimal d'observance attendus, un risque α à 5% et une précision $i = 0,06$, $Z = 1,96$ (pour $\alpha = 5\%$), nous avons utilisé la formule suivante :

$$n = z^2 (p \cdot q) / i^2 \quad q = (1-p)$$

La taille minimale trouvée était égale à 113 participants. En ajoutant 10% de l'échantillon pour compenser une perte probable due à des dossiers non analysables, nous avons trouvé au total $113 + 12 = 125$ participants.

6-2 Collecte des données :

En absence d'instrument de référence universel pour mesurer l'observance; nous avons fait la collecte de donnée par la méthode du questionnaire. Le recueil de données sur l'observance s'est basée principalement sur les informations recueillies auprès des malades qui venaient à l'USAC pour leur rendez vous de dispensation des ARV. Des entretiens individuels semi structurés étaient donc conduits à l'aide d'un questionnaire (annexe).

Les données étaient recueillies à partir du fichier informatisé d'utilisation des ARV de la pharmacie de l'USAC et des dossiers de suivi des patients. Ces données étaient ensuite reportées sur les fiches d'enquête individuelles et complétées par l'entrevue du patient.

Les données sociodémographiques étaient vérifiées avant de commencer l'entrevue avec le malade.

L'évaluation de l'observance s'est basée sur les déclarations des malades concernant les prises manquées d'ARV et leurs raisons, les effets secondaires constatés, la croyance et l'espoir aux médicaments ARV, le respect des rendez vous, des heures de prise des médicaments et de la dose.

Les données biologiques (taux des CD4 et charge virale) recueillies à partir de bases de données informatisées de l'USAC ont servi pour l'évaluation de l'évolution biologique des malades. Des paramètres cliniques tels que le poids, l'état clinique et le stade OMS ont servi à l'évaluation de l'évolution clinique.

❖ **Définition opérationnelle des termes**

Observance: Se définit comme étant le degré de concordance entre le comportement d'un individu (en termes de prises médicamenteuses, de suivi du régime thérapeutique ou de changement de style de vie) et les recommandations médicales.

- **Patient observant:** patient respectant simultanément les 3 conditions suivantes: respect de l'heure de prise, de la dose, et de la posologie des médicaments.
- **Patient non observant:** patient ne respectant pas simultanément les 3 conditions suivantes: respect de l'heure de prise, de la dose, et de la posologie des médicaments.
- **Difficultés de traitement :** le traitement est difficile et non difficile selon le patient
- **Patient de la première ligne de traitement :** patient n'ayant pas fait d'échec thérapeutique
- **Patient de la deuxième ligne de traitement :** patient ayant fait d'échec thérapeutique

6-3 Supports des données: fichiers informatisés, dossiers personnels de malade et les fiches d'enquête.

6-4 Variables étudiées:

a/ Variables sociodémographiques: Les variables sociodémographiques étudiées sont: l'âge, sexe, statut matrimonial, résidence, profession, niveau d'éducation, conjoint informe ou non informe, rejet par la société.

b/ Variables biologiques: les taux de CD4 et de la charge virale.

c/ Variables cliniques: poids et stade OMS de l'évolution clinique du VIH/SIDA.

d/ Variables thérapeutiques:

- Le type de schéma thérapeutique utilisé;
- Les effets secondaires au cours du suivi,
- observant ou non observant,
- Les causes de non observance.

7. Analyses des données et tests statistiques utilisés: les données ont été saisies sur le logiciel Access et importées dans Excel. L'analyse a été faite sur SPSS12 et Epi info 6. Le Khi2 de Pearson, la probabilité exacte de Fisher et le test de Student ont été utilisés.

8. Aspects Ethiques: cette étude étant descriptive, elle n'engageait pas à priori un risque majeur de participation. Un consentement verbal individuel était administré aux malades avant l'entrevue. Pour assurer la confidentialité des données et éviter la stigmatisation, les entrevues avec les malades se dérouleraient en privé. Les ordinateurs étaient protégés par les mots de passe et les questionnaires remplis étaient accessibles seulement au personnel de l'USAC.

V. RESULTATS :

Tableau I: Répartition des participants selon le sexe

Sexe	Nombre	Pourcentage
Masculin	23	18,3
Féminin	103	81,7
Total	126	100

Le sexe féminin était dominant dans notre échantillon avec un sexe ratio de 4,47.

Tableau II: Répartition des participants selon l'âge

Tranche d'âge	Nombre	Pourcentage
18- 20 ans	2	1,6
21- 35 ans	63	50
36- 45 ans	45	35,7
> 45ans	16	12,7
Total	126	100

La moitié de notre échantillon était représentée par la tranche d'âge de 21 à 35 ans (50%) suivie de celle de 36 à 45 ans (35,7%).

Tableau III: Répartition des participants selon le statut matrimonial

Statut matrimonial	Nombre	Pourcentage
Marié(e)	82	65,0
Célibataire	16	12,7
Divorcé(e)	6	4,8
Veuf (ve)	22	17,5
Total	126	100%

Plus de la moitié de nos participants étaient mariés (65%) par contre les divorcés représentaient 4,8%.

Tableau IV: Répartition des participants selon la profession

Profession	Nombre	Pourcentage
Ménagère	59	46,8
Commerçant	28	22,2
Fonctionnaire	9	7,1
Cultivateur	5	4,0
Chauffeur	4	3,2
Sans emploi	4	3,2
Coiffeuse	3	2,4
Scolaire	3	2,4
teinturière	2	1,6
Autres	9	7,1
Total	126	100

Les ménagères étaient les plus nombreuses dans notre échantillon (46,8%) suivies des commerçants (22,2%). Certains professionnels tels que les coiffeuses et les teinturières étaient aussi représentés avec respectivement 2,6% et 1,6%. Les autres étaient (démarchant, électricien, tailleur, artiste, dépanneur, aide ménagère, ouvrier, menuisier, aide soignante) .

Repartition des participants par leur niveau d'instruction

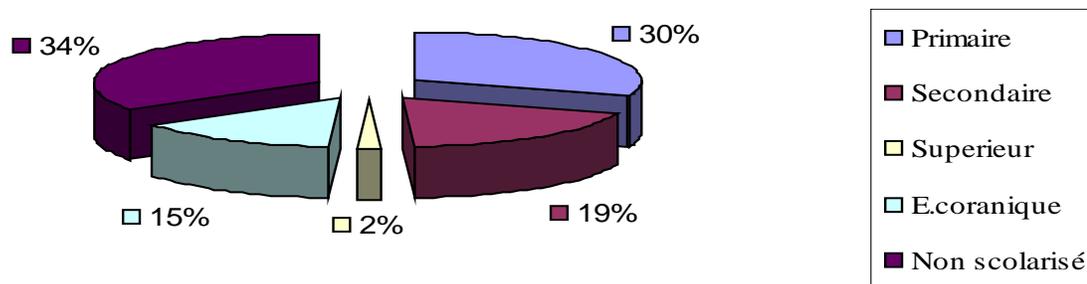


Fig.1: Répartition des participants en fonction du niveau d'instruction

La majorité de nos participants étaient non scolarisés avec 34% et seulement 2% qui ont un niveau supérieur.

Tableau V: Caractéristiques générales de l'échantillon

	Age (ans)	Poids (kg)	Nbre mois de traitement	CD4 après 24 mois	CV après 24mois (ç/mm3)
Maximale	59	92	42	1379	330000
Moyenne	35,5	52,6	30,4	473,41	6168,49
Minimale	19	30	24	19	0
Ecart-type	8,2	11,32	4,8	228,791	36421,525

La moyenne de mois de traitement de nos malades était de 30,4 mois. L'âge moyen était de 35,5 ans et le poids moyen était de 52,6 kg. Les moyennes des taux de CD4 et de la charge virale après au moins 24 mois de suivi de traitement étaient respectivement 473,41 et 6168,49.

Situation psychosociale des participants

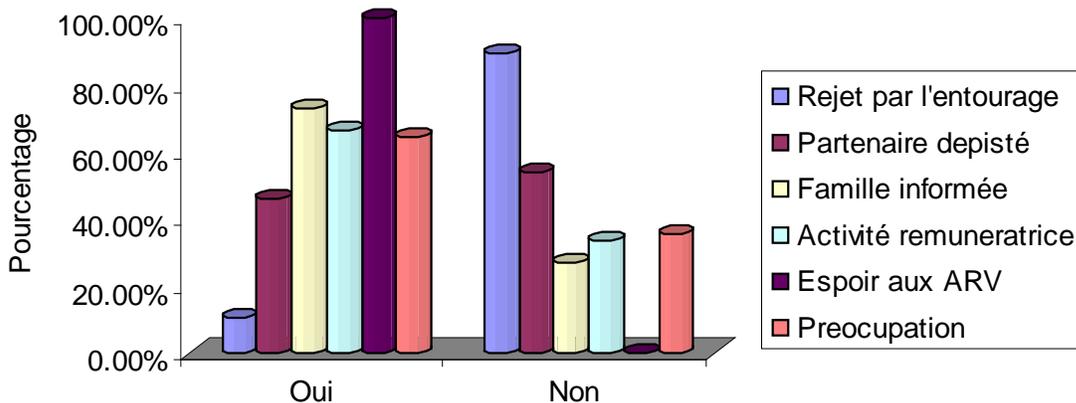


Fig. 2. Situation psychosociale des participants

La totalité de nos participants avaient un espoir aux ARV. Dans plus de 50% des cas, les partenaires n'étaient ni informés, ni dépistés. Par contre, 73% des malades avaient informé leurs familles de leur maladie.

Tableau VI : Evolution de l'état clinique des participants

Etat clinique	A l'inclusion		Après 24 mois	
	N	F	N	F
Favorable	18 (14,3%)		122 (96,8%)	
Altère	108 (85,7%)		0 (0%)	
Stationnaire	0 (0%)		4 (3,2%)	
Poids moyen (kg)	52,6		61,2	
Ecart type (kg)	11,3		12,0	

A l'inclusion, 85,7% des malades avaient un état clinique défavorable avec un poids moyen de 52,6 kg. Après 24 mois de traitement, seulement 3,2% des malades avaient un état clinique stationnaire, aucun état clinique défavorable à ce niveau n'a été noté. Environ 97% des malades avaient une évolution favorable avec un regain moyen de poids d'environ 9kg.

Tableau VII : La répartition des patients selon le nombre de mois du traitement

Durée de traitement	Nombre	Pourcentage
24-30 mois	68	54,0
31-40 mois	56	44,4
>40 mois	2	1.6

La majorité de nos participants avait entre 24 à 30 mois de traitement ARV (54%) contre (1,6%) pour les patients qui avaient plus de 40 mois

Tableau VIII : La répartition des patients selon la ligne de traitement

Ligne de traitement	Nombre	pourcentage
1^{ère} ligne de traitement	117	92,8
2^{ème} ligne de traitement	9	7,2
Total	126	100

Environ 93% de nos patients étaient sur la première ligne de traitement contre seulement 7% sur la deuxième ligne de traitement.

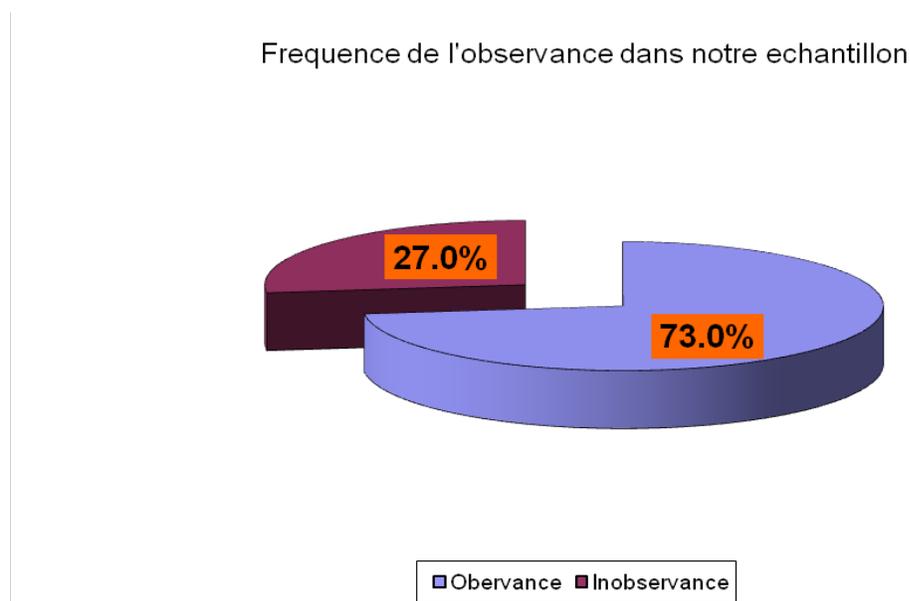


Fig. 3 : Taux d'observance au niveau de notre échantillon

La majorité de nos participants était observant avec 73%.

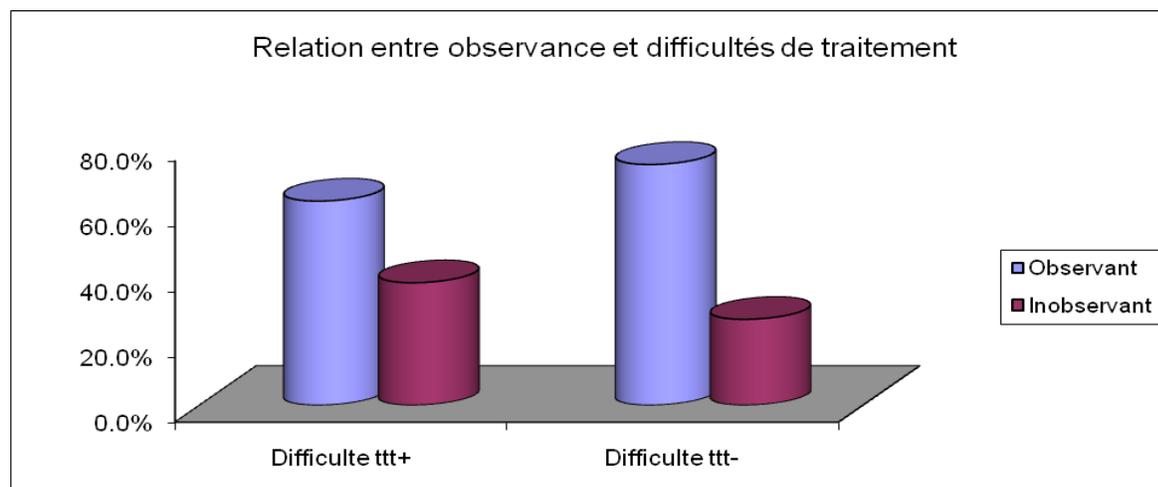


Fig. 4: Relation entre l'observance et les difficultés de traitement

Les patients qui n'ont pas eu de difficultés dans le traitement avaient une bonne observance (environ 80%) comparés à ceux qui avaient eu des difficultés (70%). La différence n'était pas statistiquement significative (**P= 0,48**). Les difficultés de traitement signalées étaient la fréquence de prise des ARV, la prise quotidienne, la non acceptation de la séropositivité, se cacher pour prendre le traitement, la forme des comprimés.

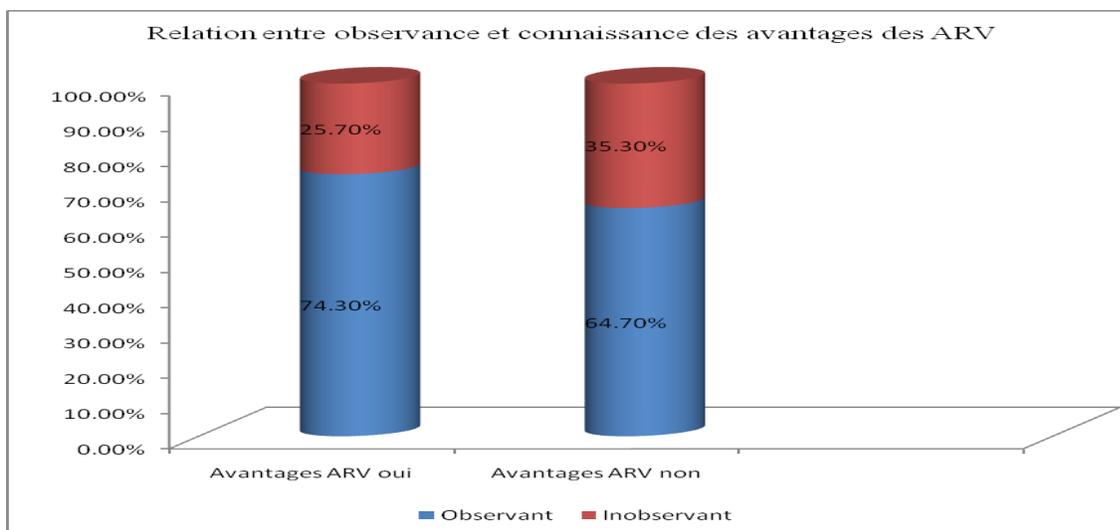


Fig. 5 : Relation entre la connaissance de l'avantage des ARV et l'observance

Les malades qui connaissaient les avantages des ARV étaient plus observants (74,3%) que ceux qui ne le savaient pas (64,7%). La différence était statistiquement significative (**P=0,03**)

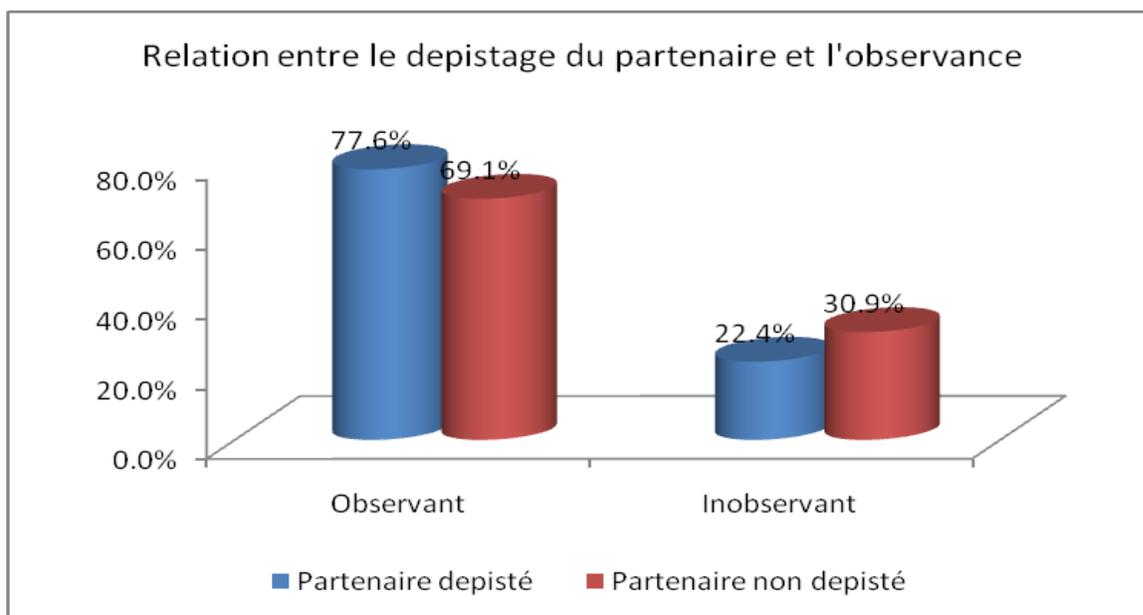


Fig. 6: Relation entre l'observance et le dépistage du partenaire.

Les malades dont les partenaires étaient dépistés étaient plus observants (77,6%) contre (69,1%) des malades à partenaires non dépistés. La différence n'était pas statistiquement significative. **Chi2=1,13, P=0,16**

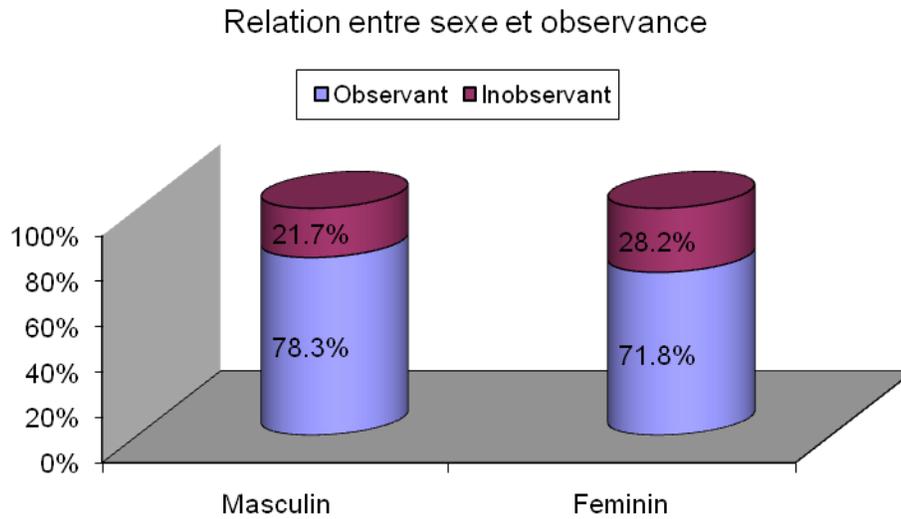


Fig. 7 : Relation entre le sexe et l'observance

Le sexe masculin était le plus observant dans notre échantillon (78,3) contre (71,8) pour le sexe féminin. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative. **Chi2=0,393, P=0,53**

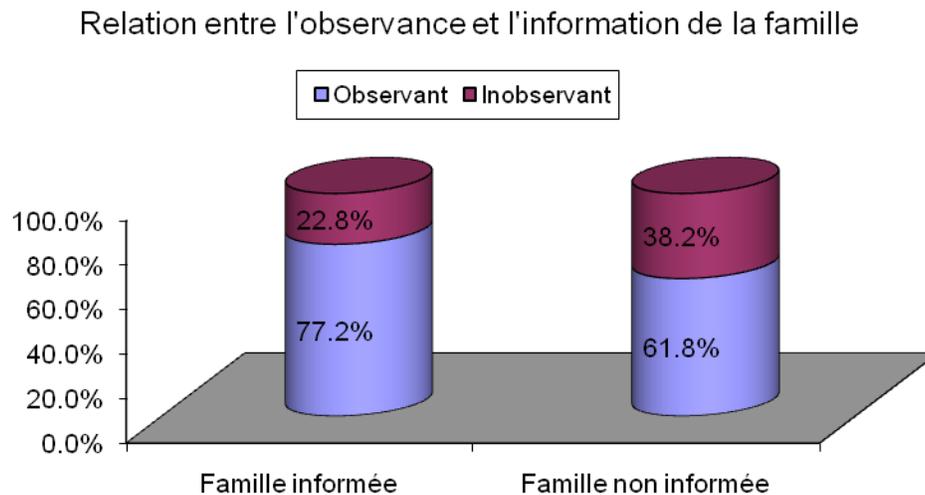


Fig. 8: Relation entre l'observance et l'information de la famille

Les malades ayant informé leurs familles de leur statut avaient une bonne observance (77,2%) contre 61,8% pour ceux qui n'avaient pas informé leurs familles. **Chi2=2,99, P=0,05**

Tableau IX: Relation évolutive entre l'observance et l'évolution de taux de CD4

CD4 c/mm3	Mois 6		Mois 12		Mois 24	
	Observant	inobservant	Observant	inobservant	Observant	inobservant
≤ 100	100%	0%	50%	50%	100%	0%
101-200	79,2%	20,8%	92,9%	7,1%	93,3%	6,7%
201-300	70,4%	29,6%	73,9%	26,1%	77,8%	22,2%
301-349	62,5%	37,5%	90%	10%	66,7%	33,3%
≥350	73,8%	26,8%	68,4%	31,6%	69,1	30,9

Tout au long du traitement, les malades les plus observants avaient les taux de CD4 les plus élevés. Après 24 mois de traitement, 69,1% des malades observants avaient un taux de CD4 ≥350 cellules/ml contre seulement 30,9% chez des non observants.

Tableau X: Relation évolutive entre l'observance et l'Evolution de la charge virale

Charge virale	Mois 6		Mois 12		Mois 24	
	Observant	inobservant	Observant	inobservant	Observant	inobservant
Indétectable	91,3%	91,2%	90,2%	97%	85%	100%
Détectable	8,7%	8,8%	9,8%	3%	15%	0%
Total	100%	100%	100%	100%	100%	100%
P	0,61		0,26		0,01	

Il n'y avait pas de différence entre les malades observants et non observants du 6^{ème} au 12^{ème} mois. Au 24^{ème} de traitement, 100% des malades inobservants avaient paradoxalement une charge virale indétectable. La différence était statistiquement significative (p=0,01) Test exact de Fisher.

PREMIERE LIGNE DE TRAITEMENT

Tableau XI : Durée moyenne de traitement des patients de la première ligne

	Durée de traitement en mois
Moyenne	30,5
Minimal	24
Maximale	42
Ecart- type	4,8

La durée moyenne de traitement était de 30,5 +/- 4,8 mois

Tableau XII : Taux d'observance chez les malades de la première ligne

	Nombre	Pourcentage
Observant	86	73,5
Inobservant	31	26,5
Total	117	100

Parmi les patients qui sont restés sur la première ligne 73,5% étaient observants.

Tableau XIII: Evolution de la charge virale selon observance

Charge virale	Observant			Inobservant			Total 24 mois
	Mois 6	Mois 12	Mois 24	Mois 6	Mois 12	Mois 24	
Indétectable	93%	92%	86%	93,5%	100%	100%	89%
Détectable	7%	8%	14%	6,5%	0%	0%	11%

Chez les malades inobservants, la charge virale était indétectable à partir du 12^{ème} mois de traitement pendant qu'elle était détectable chez 14% des malades observants à 24 mois de traitement. Globalement, 11% des malades avaient encore une charge virale détectable à 24 mois de traitement.

Tableau XIV: Evolution du taux de CD4 des patients de la première ligne

Taux de CD4 cellules/mm ³	Période de traitement			
	Inclusion	Mois 6	Mois 12	Mois 24
≤ 100	37,6%	0,9%	0%	0%
101-200	23,1%	18,1%	10,3%	10,4%
201-300	23,1%	20,7%	19%	7%
301-349	5,1%	12,9%	7,8%	4,3%
≥ 350	11,1%	47,4%	62,9%	78,3%

A partir du 12^{ème} mois, aucun malade n'avait un taux de CD4 ≤ 100 cellules/ml. Plus de 78% des malades avaient le taux de CD4 ≥ 350 cellules/ml à 24 mois de traitement et seulement 10% avaient les taux CD4 ≤ 200 cellules/ml.

DEUXIEME LIGNE DE TRAITEMENT

Tableau XV : Durée moyenne de traitement des patients de la deuxième ligne

	Durée de traitement en mois
Moyenne	30,6
Minimal	24
Maximale	40
Ecart- type	5,1

La durée moyenne de traitement de ces malades était de 30,6 +/- 5 mois

Tableau XVI : Taux d'observance chez les malades de la deuxième ligne

	Nombre	Pourcentage
Observant	6	66,7
Inobservance	3	33,3
Total	9	100%

Parmi les patients qui sont sur la deuxième ligne, 66,7% étaient observant contre 33,3% inobservant.

Tableau XVII : Evolution de la charge virale chez les patients de la deuxième ligne

Charge virale	Période de traitement		
	Mois 6	Mois 12	Mois 24
Indétectable	66,6%	66,6%	77,8%
Détectable	33,3%	33,3%	22,2%
Total	100%	100%	100%

Au 6^{ème} et 12^{ème} mois de traitement 66,6% de ces patients avaient une charge virale indétectable contre 77,8% après 24 mois.

Tableau XVIII : Evolution du taux de CD4 des patients de la deuxième ligne

Taux CD4 cellule/ml	Période de traitement		
	Mois 6	Mois 12	Mois 24
<=100	11,1	22,2	0
101-200	22,3	22,2	33,3
201-300	44,4	11,1	11,1
301-349	11,1	11,1	11,1
>=350	11,1	33,4	44,5
Total	100%	100%	100%

Les taux de CD4 avaient défavorablement évolué au 12^{ème} mois. A 6 mois la majorité de ces patients avait un taux de CD4 compris entre 201-300 cellules/mm3 (44,4) contre 11,1% au 12^{ème} mois dont 44,5% avaient de taux CD4 >=350 cellules/mm3

VI.COMMENTAIRES ET DISCUSSION

Au terme de cette étude nous avons pu faire l'entrevue avec 126 personnes ayant accepté de participer à notre étude. Tout notre échantillon était composé d'adulte seulement par ce que les enfants étaient censés ne pas pouvoir répondre aux questionnaires.

Cette étude nous a permis d'évaluer non seulement le niveau d'observance chez les personnes vivant avec le VIH, mais également leur évolution clinique et biologique.

Sur le plan méthodologique, notre questionnaire était conçu pour prendre en compte le maximum de facteurs pouvant influencer la bonne observance pour les malades. Le choix des participant était aléatoire, prenant tous ceux qui venaient au niveau de l'USAC de la commune V pour leur suivi. Au cours de l'entrevue, le maximum de temps était laissé aux participants pour répondre aux questions. Les participants étaient libres d'accepter de répondre ou de ne pas répondre aux questionnaires, sans que cela n'affecte en rien sur leur suivi au niveau de l'USAC de la commune V.

Cependant, nous avons fait cette évaluation en nous basant sur les déclarations faites par les malades en répondant à nos questions. Nous n'avions pas la possibilité de vérifier la véracité des déclarations faites par les participants. Un nombre important de malades aussi n'a pas pu participer à l'étude par ce qu'ils ne se sont pas rendus à l'USAC pendant toute la durée de l'étude. Ils envoyaient leurs représentants pour récupérer leurs médicaments ARV.

La tranche d'âge la plus représentée était celle de 21-35 ans. Cette tendance a été déjà décrite par Goita au CERKES de Sikasso [7] et Issoufi I [26] à l'hôpital de Gao en 2008.

La majorité de notre échantillon était composée de femme (sexe ratio=4,47). Cette prédominance féminine a été déjà décrite par Sylla [27], Kengne [28] et Issoufi [26] avec un sexe ratio inférieur au notre soit respectivement 1,20 ; 1,18, et 1,38.

Cette prédominance féminine pourrait s'expliquer par l'introduction du dépistage dans le bilan prénatal, ce qui fait que toutes les femmes enceintes font le dépistage au cours de leur grossesse alors que beaucoup de personnes (notamment les hommes) restent encore réticentes au dépistage volontaire. Les femmes se trouveraient donc face à des

situations qui les motive à faire le dépistage pour le suivi de leur grossesse et les soins PTME. On pourrait aussi évoquer le fait qu'il y a les journées culinaires hebdomadaires au niveau de l'USAC nous permettant d'inclure plus de femmes que d'hommes. Elle pourrait s'expliquer aussi par la vulnérabilité des femmes due aux lésions génitales. Cette prédominance pourrait aussi s'expliquer par la prédominance du sexe féminin dans la population malienne. Par contre, d'autres auteurs ont décrit une prédominance masculine (73,6%) dans une étude réalisée au Bangalore en Inde chez 60 participants [29].

La majorité de nos participants étaient des mariés (65%), ce résultat est comparable à celui obtenu par Issoufi à l'hôpital de Gao (61,3%) [26]. Par contre ce résultat est supérieur à celui obtenu par Goita au CERKES de Sikasso soit 57,1% [7]. Ceci pose un problème inquiétant à cause du risque de propagation du virus dans la famille.

La grande fréquence des ménagères (46,8%) dans notre étude a été déjà décrite par d'autres études [7,11, 30] avec respectivement 33,1%, 35,5%, 39,9%. Cela pourrait être lié au taux élevé de dépistage dans cette couche.

Les non scolarisés représentaient 34% de l'effectif, ce qui met en exergue l'implication de l'ignorance dans la propagation de la pandémie. Ce phénomène a aussi été observé par Issoufi (29%) [26].

A l'inclusion, 85,7% des malades avaient un état clinique altéré avec un poids moyen de 52,6 kg. Après 24 mois de traitement, seulement 3,2% des malades avaient un état clinique stationnaire, aucun état clinique défavorable à ce niveau n'a été noté. Environ 97% des malades avaient une évolution favorable avec un regain moyen de poids d'environ 9kg.

Environ 93% de nos patients étaient sur la première ligne de traitement. Seulement 7% étaient sur la deuxième ligne de traitement. La raison principale de leur mise sur la deuxième ligne était les échecs thérapeutiques.

Cette tendance avait déjà été décrite par Goita et Niangadou [7, 30]. Minzi OM avait trouvé des taux supérieur à Mbeya en Tanzanie (44%) chez 1234 malades, à Dar es Salaam (12,4%) chez 7502 malades [32]. Ces taux supérieurs pourraient s'expliquer par la taille d'échantillon qui est largement supérieure au notre.

Environ 38% de nos patients avaient à l'inclusion un taux de CD4 inférieur ou égale à 100 cellules/mm³.

A partir du 12^{ème} mois, aucun malade de la première ligne de traitement n'avait un taux de CD4 \leq 100 cellules/ml. Plus de 78% des malades avaient le taux de CD4 \geq 350 cellules/ml à 24 mois de traitement. Ce résultat est comparable à celui obtenu par Niangadou avec 49,4% à l'inclusion contre. 74% avaient atteint un taux supérieurs ou égal à 350 cellules/mm³ après 24 mois [30].

A 24 mois de traitement, 89% des malades avaient une charge virale indétectable.

A l'inclusion, plus de 90% des malades avaient une charge virale supérieure à 100000 copies/mm³; et elle était indétectable chez 89% des malades après 24 mois de traitement. Seulement 1,7% des malades avaient encore une charge virale supérieure à 100000 copies/mm³ après 24 mois de traitement. L'augmentation des taux de CD4 était corrélée à la baisse de la charge virale. Ces résultats sont conformes à ceux de Zaragoza et collaborateurs qui ont trouvé une suppression totale de la virémie chez 72% des malades après 12 mois de traitement aux ARV [31].

Chez les malades de la deuxième ligne de traitement, les taux de CD4 avaient défavorablement évolué au 12^{ème} mois. Les taux ont augmenté en suite pour devenir supérieur ou égal à 350 cellules/mm³ à 24 mois. Chez tous les malades, il y avait une évolution stationnaire de la charge virale du 6^{ème} au 12^{ème} mois de traitement. Cela pourrait s'expliquer par un relâchement des malades sur le plan observance pendant cette période.

Observance.

Au vu de nos résultats, plus de 97% des malades avaient déclaré avoir respecté la dose et les fréquences de prise des médicaments. Environ 75% avaient respecté les heures de prises des médicaments. Les rendez vous étaient respectés dans 71% des cas, et seulement 6% des malades avaient signalé avoir eu des difficultés de prendre leurs médicaments.

Nous avons défini l'observance comme étant le respect simultané des trois conditions suivantes:

- 1- respect de l'heure de prise des médicaments
- 2- respect de la posologie
- 3- respect de la dose

Sur la base de cette définition, **73%** de nos malades étaient observants au cours de leur traitement pendant au moins 24 mois. Nos résultats étaient supérieurs à ceux trouvés par Issoufi à Gao au Mali (58%), par Gomes RR au Brésil (57,9%) [26, 33] par Oumar A et collaborateurs à Bamako au Mali (41,5%) et Talam NC au Kenya (43,2%) [5, 33]. Cette amélioration des taux d'observance pourrait s'expliquer par les clubs d'éducatons thérapeutiques dont les malades bénéficient dans les Unités de Soins d'Accompagnement et de Conseils. Cet impact positif du club d'éducation thérapeutique sur le niveau d'observance avait déjà été décrit au Mali par certains auteurs [7, 30]. Nos résultats sont inférieurs à ceux trouvés par Niangadou et Goita (respectivement 97,9% et 94,2%) après 6 mois de traitement [30,7]. Cette différence pourrait s'expliquer d'une part par une différence de méthodologie utilisée notamment les critères de définition de l'observance; et d'autre part par la durée de traitement qui est plus longue dans notre étude (24 mois au moins).

L'information de la famille et le dépistage du partenaire étaient associés à une bonne observance avec respectivement 77,2% et 77,6% comme taux d'observance contre respectivement 61,8% et 69,1%. Ces résultats sont concordant avec d'Issoufi (75% pour ceux dont les partenaires sont dépistés) [26]. En effet, la famille et le partenaire pourraient être d'un grand apport pour le malade sur le plan psychosocial; même si certains auteurs pensent que ces gens pourraient courir le risque de stigmatisation [26].

Les patients qui n'ont pas eu de difficultés dans le traitement avaient une bonne observance (environ 80%) comparés à ceux qui avaient eu des difficultés.

Les malades qui connaissaient les avantages des ARV étaient plus observant (74,3%) que ceux qui ne le savaient pas (64,7%).

Le sexe masculin était le plus observant dans notre échantillon (78,3%) contre (71,8%) pour le sexe féminin. Ces résultats étaient comparables à ceux de Niangado qui avait trouvé une bonne observance chez les hommes [30]. Par contre nos résultats n'étaient pas comparables à ceux d'Issoufi qui avait trouvé une similarité entre les sexes masculin et féminin sur le plan de l'observance à Gao [26].

L'observance était de 73,5% chez les malades de la première ligne contre 66,7% chez ceux de la deuxième ligne. Ceci pourrait expliquer leur mise sur la deuxième ligne du fait des échecs thérapeutiques.

A partir du 12^{ème} mois de traitement, la charge virale était à 100% indétectable chez les malades inobservants alors qu'elle l'était chez seulement 92% des malades observant. Ce ci pourrait s'expliquer par le fait que ces patients ont été inobservant sur la première ligne donc pour être mis sur la deuxième ont bénéficié de nouveau d'un club d'éducation thérapeutique qui pourra favorablement jouer sur la charge virale.

VII. CONCLUSION

Le VIH/SIDA reste un réel problème de santé publique dans le monde en général et dans les pays en développement en particulier.

Les jeunes et les femmes étaient les plus représentés dans notre échantillon.

La plupart des femmes étaient des ménagères. Les marié(e)s étaient les plus nombreux.

Les taux de rejet par la société étaient très faibles dans notre échantillon. La majorité des malades avaient initié leur traitement à un stade OMS avancé (stade III).

Selon nos résultats, 97% des malades avaient bénéficié d'au moins un club d'éducation thérapeutique.

La régression de la charge virale était inversement proportionnelle à l'augmentation des taux de CD4 au cours du traitement. Les femmes avaient les moyennes de CD4 les plus élevées et les charges virales les plus basses.

Le schéma 1 (2INTI+INNTI) était le plus utilisé et la neuropathie était la cause la plus fréquente pour changer de schéma thérapeutique.

Dans notre échantillon, 73% des malades étaient observants. Les hommes avaient les taux élevés d'observance.

L'oubli et les occupations personnelles étaient les principales raisons d'inobservance.

L'information de la famille et le dépistage du partenaire étaient les facteurs les plus fréquemment associés à l'observance.

La prise en charge des personnes vivant avec le VIH reste une activité pluridisciplinaire et multifactorielle.

VIII. RECOMMANDATIONS

Au terme de notre travail, nous formulons les recommandations suivantes:

1- Aux autorités politiques

- De renforcer la disponibilité des ARV pour éviter les ruptures de stock
- Une plus grande décentralisation de la prise en charge des patients à travers tout le pays ; renforcer celles déjà existantes

2- Aux chercheurs :

- Améliorer les méthodes permettant de faire une évaluation objective de l'observance

2- Au personnel socio sanitaire

- D'accentuer la sensibilisation pour amener le maximum de malades à être observant au cours de leur suivi.
- De créer et de maintenir un climat de confiance entre les malades et le personnel soignant pour avoir une bonne observance.
- D'encourager le dépistage volontaire ;
- De renforcer l'éducation thérapeutique pour garantir une meilleure observance
- De convaincre le patient pour qu'il puisse partager sa séropositivité avec son partenaire et avec au moins un parent, ou un ami afin qu'il soit adhérent au traitement

A tous les patients sous ARV

- Observer les posologies et les heures de prise des médicaments.
- Respecter les rendez-vous prescrits par les médecins.

IX. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Amberbir A, Woldemichael K, Getachew S and al. *Predictors of adherence to antiretroviral therapy among HIV-infected persons: a prospective study in Southwest Ethiopia. BMC Public Health. 2008 Jul 30; 8:265.*
2. S.-P. Eholié, C.-T. N'Dourb, M. Cissé et col. *L'observance aux traitements antirétroviraux : particularités africaines. Copyright © 2006 Elsevier Masson SAS*
3. Mouala C, Roux P, Okome M, and al. *Assessment of compliance with ARV treatment in Africa. Med Trop (Mars). 2006 Dec; 66(6):610-4.*
4. Diabaté S, Alary M, Koffi CK. *.Determinants of adherence to highly active antiretroviral therapy among HIV-1-infected patients in Côte d'Ivoire. AIDS. 2007 Aug 20;21(13):1799-803.*
5. Oumar A, Dao S, Diamouténé A, et col. *Factors associated with antiretroviral treatment observance at Point G hospital. Mali Med. 2007; XXII(1):18-21.*
6. Aboubacrine SA, Niamba P, Boileau C and al. *Inadequate adherence to antiretroviral treatment and prevention in hospital and community sites in Burkina Faso and Mali: a study by the ATARAO group. Int J STD AIDS. 2007 Nov;18(11):741-7.*
7. Goita Z. *L'observance au traitement antirétroviral chez les patients vivant avec le VIH et le sida au centre de référence Kéné Dougou solidarité (CERKES) de Sikasso. Thèse de pharmacie, 2008).*
8. Carrieri p, Cailleton V., Le Moing V. and al. *The dynamic of adherence to highly active antiretroviral therapy : Results from the French National APROCO Cohort. J Acquir Immune Defic Syndr 2001 ; 28 : 232-239.*
9. DURAN S., SPIRE B., RAFFI F. and al. *Self-reported symptoms after initiation of a protease inhibitor in HIV-infected patients and their impact on adherence to HAART. HIV Clin Trials 2001 ; 2 : 38-45.*
10. Yama D. *Evaluation de l'impact du décalage horaire de la prise des ARV sur la charge virale chez les personnes vivant avec le VIH/sida suivis al'usac CIV. thèse médecine 2010*

- 11 - *Manuel de formation en counseling VIH/SIDA/IST au Tchad ;2006*
12. J .P-CASSUTO/A .PESCE - J.F QUARANTA. *Sida et infection par le VIH- 3^{eme} édition – Masson; P-23-31*
13. A. MAMMETTE. *Virologie médicale à l'usage des étudiants et des praticiens- 14^{eme} édition, 1992.*
14. FERRADINI.A, JEANNIN. A, PINOGES I J and al. *scaling up of Malawi, an effectiveness assessment- Lancet 2006, 1335-42.*
15. LAPORTE A. Epidémiologie .In : MONTAGNIER L, et col. *Sida et infection par le VIH. Paris : Flammarion, 1989 ; 573p.*
16. Coffin JM: *Structure and classification of retrovirus in levy JA. The retroviridae. New York; plenum, 1992:19-50*
17. Infection à VIH et SIDA. In:CMIT, ed. E Pilly Montmaron Cy: 2M2 ed; 2006: 89.1, p482
18. Goedert gg, EYSTER EE, Biggar RJ et al. *Heterosexual transmission AIDS : Association with severe depletion of T-helper lymphocytes in man with haemophilia. AIDS Res Hum retroviruses 355, 1988.*
19. Holmberg SD, Horsburgh CR, Wart JW et al. *Biologic factors in the sexual transmission of human deficiency virus.*
- 20- Pierre Marie Girard, Christine Katlama, Gilles Pialoux. *VIH édition 2007. P-54- 334-337- 391.*
- 21- IMAARV (*Initiative Malienne d'Accès aux Antirétroviraux*) en collaboration avec SOLTHIS 2eme Version Septembre 2004.
22. Siby Mariam. *Suivi de l'observance au traitement antirétroviral chez les adultes vivants avec le VIH à l'hôpital Gabriel Touré. Thèse pharmacie, 2006*
23. Mirko D. Grmek. *Petite bibliothèque Payot. Histoire du Sida –P-303*
24. *Document de la politique et protocoles de prise en charge anti rétrovirale du VIH et du SIDA version 2008:75p.*
25. *Memento thérapeutique du VIH en Afrique. Edition doin, 2005 – P- 23- 25.*

26. Issoufi I. *Etude de l'observance du traitement ARV des patients suivis à l'hôpital de Gao. Thèse de médecine, 2008.*
27. Sylla O, Laniecet C, Sow Nk, Balo T, and al. *Antiretroviral treatments initiative in Senegal: financial accessibility of the national program and patients contributions levels. XIII th international AIDS conference. Durban 2000, 9-14 Jul; Abstract 4585*
28. Kengne Menbot Gg . *Evaluation de la trithérapie antirétrovirale au cours de l'infection par le VIH de l'adulte. Thèse Med, Bamako, 2004*
29. Cauldbeck MB, O'Connor C, O'Connor MB, and al. *Adherence to anti-retroviral therapy among HIV patients in Bangalore, India. AIDS Res Ther. 2009 Apr 28;6:7.*
30. Niangado O. *Suivi de l'observance des patients sous traitement anti retroviral du CESAC de Bamako*
31. Zaragoza-Macias E, Cosco D, Nguyen ML, and al. *Predictors of success with highly active antiretroviral therapy in an antiretroviral-naive urban population. AIDS Res Hum Retroviruses. 2010 Feb;26(2):133-8.*
32. Minzi OM, Irunde H, Moshiro C. *HIV patients presenting common adverse drug events caused by highly active antiretroviral therapy in Tanzania. Tanzan J Health Res.*
33. Gomes RR, Machado CJ, Acurcio Fde A, and al. *[Pharmacy records as an indicator of non-adherence to antiretroviral therapy by HIV-infected patients] Cad Saude Publica. 2009 Mar;25(3):495-506.*
34. Talam NC, Gatongi P, Rotich J, Kimaiyo S. *Factors affecting antiretroviral drug adherence among HIV/AIDS adult patients attending HIV/AIDS clinic at Moi Teaching and Referral Hospital, Eldoret, Kenya. East Afr J Public Health. 2008 Aug;5(2):74-8.*
35. Dlamini PS, Wantland D, and al. *HIV stigma and missed medications in HIV-positive people in five African countries. AIDS Patient Care STDS. 2009 May;23(5):377-87*

FICHE D'ENQUETE OBSERVANCE ARV

I. Identification

Num Etude / ___ /

N° anonymat : _____ Nombre de mois du traitement: __ __

Date Inclusion: / ___ / ___ / ___ / ___ / ___ / ___ /

Stade OMS à l'inclusion / ___ /

II. Données socio démographiques :

Age : / ___ / ___ / Sexe: / ___ /

Profession: / ___ / (1=fonctionnaire, 2=ménagère, 3=scolaire,

4=paysan, 5=commerçant, 6=sans profession, 7=ouvrier, 8=employé privé, 9=retraité, 10=conducteur)

Résidence: _____

Statut Matrimonial: / ___ / (1=marié 2=célibataire, 3=veuf, 4=divorcé

Niveau d'instruction: / ___ / 1= PRIMAIRE, 2= SECONDAIRE, 3= SUPÉRIEUR 4= école CORANIQUE, 5= non SCOLARISÉE

III. Suivi du patient

1 schéma thérapeutique utilisé:

2 molécules utilisées:

3 modifications du schéma initial 1= oui 2=non

4 si oui raison:

5 Le nouveau schéma -----

IV. Observance

1 Avez-vous fait un club d'éducation thérapeutique/---/1=oui 2=non

2 Connaissez vous les molécules que vous prenez ?/ /1=oui ,2=non

3 Respectez vous les heures de prise ?/ /1=oui, 2=non pourquoi

/ /Oubli / /voyage / /autre a précisé-----

4 Respect du rendez-vous /___/ 1=oui 2=non

Si non raison:// 1=oubli, 2=voyage, 3=insuffisance d'information,

4 intolérance médicamenteuse, 5=manque de moyen de transport, 6=autre

5- Respect de la posologie /___/ 1=oui 2=non

Si non raison :.....

6- Respect de la dose/___/ 1=oui 2= non

7 Avez-vous des difficultés de prendre le traitement ? / /1=oui, 2=non

/ /Oubli / /voyage, / /rupture de stock, autre à préciser-----

8 Avez-vous constaté d'effet secondaire au cours du traitement ?/ /1=oui, 2=non

Si oui quels sont ces effets secondaires ?

9 Connaissez vous l'avantage de la thérapie ARV ?/ /1=oui, 2=non

10- Evaluation biologique de l'immunité

CD4 à l'inclusion :cellules/mm³

CD4 au 6 mois du traitement :cellules/mm³

CD4 au 12mois du traitement :cellules/mm³

CD4 après 24 mois de traitement :cellules/mm³

Charge virale (CV)

CV à l inclusion :copies

CV à 6 mois du traitement :copies

CV à 12mois du traitement :copies

CV à 24mois du traitement :copies

III. évolution clinique :

-Avant l'inclusion :

a-Poids : __ __. __ kg

b-Etat clinique :

1- Favorable

2-Défavorable

-Après 24 mois :

a-Poids : __ __. __ kg

b-Etat clinique :

1- Favorable

2- Stationnaire

3-Défavorable

IV - Situation Psychosocial du patient

	OUI	NON
Avez-vous informé des membres de votre famille de votre statut	/__ /	/__ /
Votre/vos partenaire(s) est/sont il(s)/elle(s) dépisté/e (s) ?	/__ /	/__ /
Vous sentez vous rejeté par votre entourage ?	/__ /	/__ /
Continuez-vous une activité qui vous permet de vous prendre en	/__ /	/__ /

Les ARV vous procurent-ils un espoir ?

/ /

Avez-vous des préoccupations particulières ?

/ /

Si Oui lesquelles

FICHE SIGNALETIQUE

Nom : TRAORE

Prénom : MAIMOUNA SOUGOULE

Nationalité : Malienne

Titre de la thèse : évaluation de l'observance au traitement anti-rétroviral et de l'évolution des patients vivant avec le VIH traités depuis au moins 24 mois à l'Unité de Soins, d'Accompagnement et de Conseils de la commune V de Bamako.

Année académique: 2009-2010

Ville de soutenance : Bamako

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la faculté de médecine de pharmacie et d'odontostomatologie de Bamako (MALI).

Secteur d'intérêt : Centre de référence de la commune V

Résumé :

L'infection au virus de l'immunodépression humaine (VIH) reste une pandémie préoccupante de l'époque contemporaine. Le monde entier est aujourd'hui mobilisé pour lutter contre cette pandémie. L'accès gratuit aux médicaments anti-rétroviraux (ARV) dans les pays en développement s'est traduit par la mise en place des centres de prise en charge de proximité pour faciliter l'accès des populations aux ARV. Vu le nombre encore limité de ces médicaments, des précautions doivent être prises pour éviter le développement rapide d'une résistance des virus à ces médicaments. L'observance au traitement est un facteur important dans l'efficacité du médicament et le contrôle de la résistance. Nous avons donc étudié l'observance chez des patients sous traitement anti-rétroviral dans une unité de soins, d'accompagnement et de conseils à Bamako, Mali.

Objectif: notre objectif était d'évaluer le niveau d'observance ainsi que l'évolution clinique et biologique des patients traités aux anti-rétroviraux depuis au moins 24 mois.

Méthode: nous avons mené une étude prospective d'octobre 2009 à mars 2010 à l'unité de soins, d'accompagnement et de conseils (USAC) de la commune V de Bamako, Mali. Des questionnaires individuels ont servi comme supports de recueil des données. Les données biologiques des malades ont été collectées à partir de la base des données de l'USAC. Les données ont été saisies sur ACCES et analysées sur SPSS12.

Résultats: au total 126 participants ont répondu aux questionnaires. Les femmes représentaient 81,7% de l'échantillon, l'âge moyen était de 35,5 ans. Les jeunes de 21 à 35 ans constituaient les 50% de l'échantillon. Le taux global d'observance au traitement anti-rétroviral était de 73%. Certains facteurs tels que le dépistage du partenaire, l'information de la famille, la

connaissance des avantages des ARV et le sexe avaient un impact positif sur l'observance. Cette bonne observance était corrélée à une bonne évolution immuno-virologique des patients.

Conclusion: le niveau d'observance était bon dans notre échantillon. Les facteurs sociaux avaient un impact positif sur l'observance.

Mots clés: VIH, ARV, observance, Mali.

IDENTIFICATION SHEET

Name: TRAORE

First Name: Maimouna SOUGOULE

Nationality: Malian

Title: **EVALUATION OF ADHERENCE TO ANTI RETROVIRAL THERAPY (ART) AND THE EVOLUTION OF PATIENTS LIVING WITH HIV TREATED FOR AT LEAST 24 MONTHS TO THE UNIT OF CARE, SUPPORT AND ADVICE (UATUC) OF THE HEALTH CENTER OF DISTRICT V OF BAMAKO.**

Academic Year: 2009-2010

Country: Mali, City: Bamako

Place of deposit: Library of the Faculty of Medicine, Pharmacy and Odontostomatology, Bamako (MALI).

Area of interest: Center Reference commune V

Abstract:

The infection with the Human Immunodeficiency Virus (HIV) pandemic remains a concern of the modern era. The world is now mobilized to fight against this pandemic. Free access to antiretroviral (ARV) in developing countries has led to the establishment of support centers to facilitate local people's access to ARVs. View the still limited number of these drugs, care should be taken to avoid the rapid development of resistant viruses to these drugs. Adherence to treatment is an important factor in the effectiveness of the drug and the control of resistance. We therefore examined adherence in patients receiving antiretroviral treatment in a unit of care, support and advice in Bamako, Mali.

Objective: Our objective was to assess the level of adherence and the clinical and biological evolution of patients treated with antiretroviral medicine for at least 24 months.

METHODS: We conducted a prospective survey from October 2009 to March 2010 in the unit of care, support and advice (USAC) of the health center of the district V of Bamako, Mali. Individual cases report forms were used for the data collection. The biological data of patients were collected from the electronic database of the health center. Data were entered and analyzed on ACCESS, SPSS12.

Results: A total of 126 participants answered to questionnaires. Women constituted 81.7% of the sample; the average age was 35.5 years. Young people (21-35 years) constituted 50% of the sample. The overall rate of adherence to antiretroviral therapy was 73%. Some factors such as partner screening, informing the family, knowledge of the benefits of ARVs and gender had a positive impact on adherence. This good adherence was correlated with a good immunological and virus load evolution in patients.

Conclusion: The level of adherence was good in our sample. Social factors had a positive impact on adherence.

Keywords: HIV, ARV adherence, Mali

SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et mes condisciples :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

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

- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine;

- En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

- Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

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

Je le jure

