

3TC:	Lamivudine
ABC:	Abacavir
ARV:	Anti-Rétroviraux
ADN :	Acide désoxyribonucléique
ARN :	Acide ribonucléique
AZT:	Zidovudine
CCSLs:	Cellule du Comité Sectoriel de Lutte contre le SIDA
CD4:	Cluster of differentiation 4
CESAC:	Centre d'Ecoute de Soins, d'Animation et de Conseil
CNAM:	Centre National d'Appui à la lutte contre la Maladie
CNESS:	Comité National d'Ethique pour la Santé et les Sciences de la Vie
CNIECS:	Centre National d'Information d'Education et de Communication pour la Santé
CNOS:	Centre National d'Odonto-Stomatologie
CNTS:	Centre National de Transfusion Sanguine
CPN:	Consultation Pré-Natale
CPS:	Cellule de Planification et de Statistiques
CREDOS:	Centre de recherche et de documentation pour la survie de l'enfant
CV:	Charge Virale
d4T:	Stavudine
DDC:	Zalcitabine
ddI:	Didanosine
EFV:	Efavirenz
HCNLS:	Haut Conseil National de Lutte contre le SIDA
IDV/r:	Indinavir / ritonavir
IMAARV:	Initiative Malienne d'Accès aux Antirétroviraux
INNTI:	Inhibiteur Non Nucléosidique de la Transcriptase Inverse
INTI:	Inhibiteur Nucléosidique de la Transcriptase Inverse
INRSP:	Institut National de Recherche en Santé Publique
IO:	Infections Opportunistes

IP:	Inhibiteur de Protéase
LNS:	Laboratoire National de la Santé
LPV/r:	lopinavir / ritonavir
NFV :	Nelfinavir
NVP :	Névirapine
ONG :	Organisation Non Gouvernementale
ONUSIDA:	Programme commun des Nations Unies pour le SIDA
PCR :	Polymerase Chain Reaction
PTME:	Prévention de la transmission de la mère à l'enfant
PVVIH:	Personnes Vivant avec le VIH
RTV, r:	Ritonavir
SIDA:	Syndrome d'immunodéficience acquise
SQV/r:	Saquinavir / Ritonavir
TDF:	Ténofovir
UNICEF:	Fonds des Nations Unies pour l'Enfance
USAC:	Unité de Soins d'Accompagnement et de Conseil
VIH:	Virus de l'immunodéficience Humaine
ZDV:	Zidovudine
ATV/r:	Atazanavir/ritonavir
EDMIV:	Enquête Démocratique de Santé au Mali IVe Edition
CHU:	Centre Hospitalier Universitaire
CMH:	Complexe Majeur d'Histocompatibilité
NCI:	National Cancer Institut
OMS:	Organisation Mondiale de la Santé
FTC:	Emtricitabine
TDF:	Ténofovir
IF:	Inhibiteur de Fusion

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	1
OBJECTIFS.....	3
I. GENERALITES.....	4
A. LE VIRUS DE L'IMMUNODEFICIENCE HUMAINE.....	4
B. LES ANTIRETROVIRAUX.....	10
C. LES ANTIRETROVIRAUX AU MALI.....	21
II. METHODOLOGIE.....	28
III. RESULTATS.....	32
IV. COMMENTAIRES ET DISCUSSION.....	42
V. CONCLUSION ET RECOMMADATIONS.....	45
VI. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	46

I. INTRODUCTION :

Bien qu'identifié seulement au début des années 1980, la préexistence du virus de l'immunodéficiency humaine (VIH) a été prouvée par des sérothèques depuis les années 1950. Elle s'est depuis, disséminée dans le monde pour devenir une pandémie mondiale.

Les victimes de cette affection se comptent par millions, l'ONUSIDA et l'OMS dans leur rapport de 2007 estimaient à 33.2 millions le nombre de séropositifs dans le monde, l'Afrique sub-saharienne étant la plus touchée. [31]

Face à la montée de cette pandémie, la communauté internationale et le monde scientifique se sont mobilisés. On a ainsi pu assister à l'organisation des systèmes de santé, à la promotion des mesures de prévention, ainsi qu'à l'arrivée des antirétroviraux (ARV).

Les premiers succès dans le traitement du VIH/SIDA, sont apparus en 1985 avec la zidovudine (AZT), puis sont apparus les anti-protéases en 1996. Ces médicaments ont permis d'améliorer la qualité de vie des malades, surtout avec l'arrivée de la trithérapie en 1997. Mais ces traitements doivent être accompagnés d'un certain suivi pour la réussite du traitement ; notamment dans le contrôle biologique des patients, l'observance dans la prise de ces molécules, une bonne gestion du stock et de la qualité des ARV. Cela n'est possible qu'avec un système socio-sanitaire de qualité et des praticiens qualifiés [41].

Au Mali, à l'instar des autres Pays pauvres, la prise en charge des personnes infectées n'a pas été chose aisée vu le coût des ARV. C'est en 1985 qu'a été découvert le premier cas d'infection dans notre pays [38,42]. Il a fallu attendre 2001 pour la subvention des ARV grâce à l'Initiative Malienne d'Accès aux Antirétroviraux, en 2004, a été décrété la gratuité par le gouvernement avec l'aide de la communauté internationale. [22]

Il existe depuis 2000, un système de suivi de l'évolution de la maladie au sein de notre population ; il a été mis en place par le ministère de la santé en collaboration avec ses partenaires [42].

De nombreuses études sur le traitement du VIH/SIDA ont été entreprises au Mali. On peut citer ainsi, en 2003 les travaux de AA Oumar, S DAO, SM Diarra, S Coulibaly, AK Traoré, A Diallo, sur l'impact de la rupture de stock, sur l'observance avant la mise en place de l'IMAARV, d'où il ressort que 74.3% des causes de l'interruption du traitement était dû à la rupture de stock. [34]

Celle de AA Oumar, Dao S, Diamoutene A, Coulibaly S, Koumaré B, Maiga II, Mariko E, en 2006 dans leur recherche sur les facteurs liés à l'observance du traitement, ils révélaient une inobservance de 58.5% à l'hôpital du Point G, avec pour cause principale la rupture de stock. [33]

Dans sa thèse sur l'évaluation des infections opportunistes au cours du traitement ARV, Thierry Botoro révèle une fréquence 43.4% avec une prédominance des infections dermatologiques. [44]

C'est dans l'optique d'apporter à notre tour, une contribution dans les différents travaux déjà entrepris que nous nous sommes intéressé aux causes des changements thérapeutiques qui peuvent intervenir lors du traitement ARV. Nos objectifs sont :

II. Objectifs

1. Objectif principal :

Analyser les changements thérapeutiques.

2. Objectifs secondaires :

- Déterminer la fréquence des changements thérapeutiques
- Déterminer les causes des changements thérapeutiques
- Déterminer les responsabilités

III. GENERALITES :

A.LE VIRUS DE L'IMMUNODEFICIENCE HUMAINE (VIH)

1-Historique

En 1983, le professeur Luc Montagnier et son équipe de l'institut Pasteur de Paris isolèrent à partir de ganglions lymphatiques, ce qui se révéla être un nouveau rétrovirus humain. Un peu plus tard, l'équipe de Robert Gallo au National Cancer Institut (NCI) et celle de Jay Lévy à l'université de Californie à San Francisco isolèrent un rétrovirus chez des patients vivant avec le VIH. Les trois équipes isolèrent ce que l'on appelle maintenant le VIH, l'agent étiologique du Sida. Un second virus du Sida humain (VIH-2) sera découvert trois ans plus tard par l'équipe de l'institut Pasteur [3].

2. EPIDEMIOLOGIE DU SIDA :

Le virus HIV est aujourd'hui présent dans tous les pays du monde, mais à des degrés divers. Le taux de prévalence en 2007 était estimé à 0,8% dont 46,4% de femmes dans le monde [29]. La pandémie touche particulièrement l'Afrique sub-saharienne qui concentre 68% des cas soit les trois quarts des femmes séropositives dans le monde [29,2]. Selon les estimations de l'ONU/SIDA en 2002, quelques 5 millions de personnes ont contracté la maladie et 3 millions de personnes en sont mortes [27].

En 2003, le SIDA a causé la mort de 2,3 millions d'individus [28].

Le nombre de personnes infectées était estimé à 40 millions dont 26,6 millions en Afrique sub-saharienne. La prévalence était et demeure toujours plus forte en zone urbaine qu'en zone rurale [28].

En 2005, il y a eu 40,3 millions de personnes infectées de par le monde dont 17,5 millions de femmes ; 4,9 millions de nouvelles infections et 3,1 millions de décès [29].

En 2006 ; 39,5 millions de personnes étaient atteintes du SIDA dans le monde [3].

En 2007, le nombre de personnes infectées était estimé à 33,2 millions de personnes dont 15,4 millions de femmes, 2,5 millions de nouvelles infections, soit 6800 par jour et 2,1 millions de décès ; soit 5700 par jour [29]. La majorité des cas de VIH positif rencontrés concernait les sujets jeunes (de 15 à 49 ans) qui sont la tranche d'âge la plus active de la population. Cet état de fait implique ainsi de lourdes conséquences socio-économiques [2 ; 24].

Au Mali, en 2006, la prévalence était de 1,3% avec 1,4% de femmes et 0,9% d'hommes ; 1,6% de cas en milieu urbain et 0,9% en milieu rural.

Les filles de 15 à 19 ans sont plus infectées (0,6%) que les garçons de la même tranche d'âge (0,2%) [24].

3-Classification : [6,21]

Le virus de l'immunodéficience appartient à la famille des retroviridae ou des

rétrovirus. Son genre est le Lentivirus c'est-à-dire Virus responsable de maladie à évolution lente.

4- Structure du VIH (figure 1) [21]

Le VIH possède :

- Une enveloppe virale constituée d'une bicouche lipidique et deux sortes de glycoprotéines : gp120 et gp 41.

La molécule gp 41 traverse la bicouche lipidique tandis que la molécule gp 120 occupe une position plus périphérique ; elle joue le rôle de récepteur viral de la molécule membranaire

CD4 des cellules hôtes. L'enveloppe virale dérive de la cellule hôte.

Il en résulte qu'elle contient quelques protéines membranaires de cette dernière, y compris des molécules du complexe majeur d'hystocompatibilité (CMH).

- Un core viral ou nucléocapside, qui inclut une couche de protéines P17 et une couche plus profonde de protéines P24.

- Un génome constitué de deux copies d'ARN simple brin associées à deux molécules de transcriptase reverse P64 et à d'autres protéines enzymatiques (protéase P10 et intégrase P10 et intégrase P32).

Structure du VIH

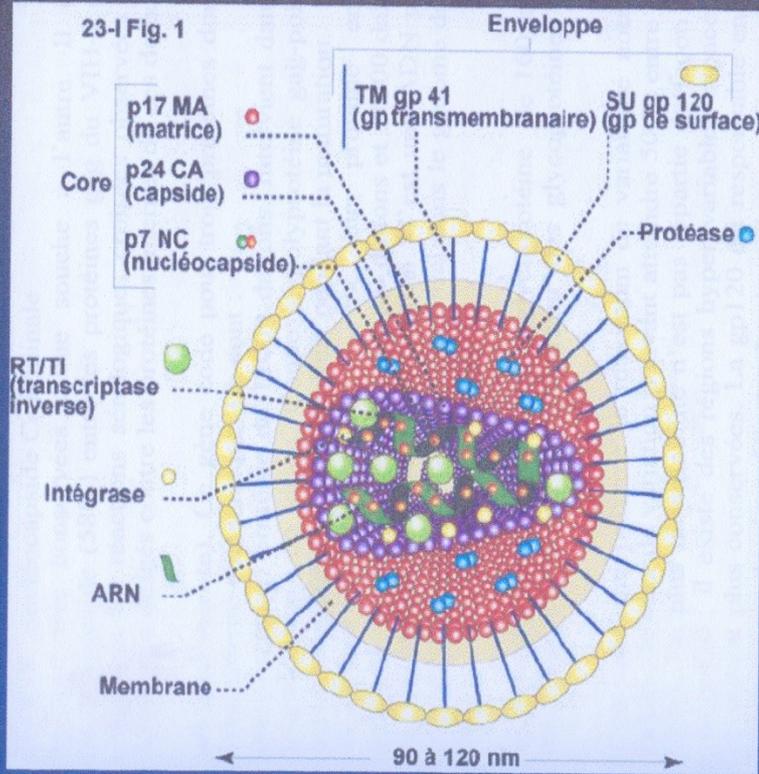


Figure 1 : Le schéma structural du VIH [21]

Le génome du virus du SIDA se compose d'un seul ARN simple brin de 9181 nucléotides [40]. Il comporte trois gènes principaux (Gag, Pol, et Env), ainsi que quelques gènes de régulation, de petite taille. Il comporte de plus des séquences spécifiques, situées à ses extrémités (5'UTR et 3'UTR-UTR = région non transcrite « Un Transcribed Région »). Une fois rétro transcrit sous la forme d'un ADN double brin (voir cycle), il s'exprime par le biais de deux ARN messagers, qui aboutissent à la synthèse de trois précurseurs de protéines : P55-Gag ; P160-Gag ; P160-Pol. Ces précurseurs sont ensuite clivés par des protéases, pour aboutir aux différentes protéines virales.

Remarque :

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

5-Les cellules cibles du VIH [12 ; 43]

Les cellules sensibles à l'infection VIH sont principalement celles qui expriment à leur surface le récepteur CD4 et l'un des corécepteurs. Il s'agit de la sous population des lymphocytes T CD4+, mais aussi des monocytes macrophages ou les cellules de la même origine telles que les cellules dendritiques et les cellules de langerhans ainsi que les cellules micro gliales du cerveau qui expriment également le CD4. Ces cellules présentatrices d'antigène jouent probablement un rôle important de réservoir, de dissémination et d'entrée dans l'organisme.

Dans d'autres cellules, les virus sont simplement emprisonnés sans se réplique

C'est le cas des cellules folliculaires dendritiques présentes dans les centres germinatifs des ganglions.

6-Physiopathologie de l'infection VIH [1, 18, 20, 40]

La découverte du VIH et l'étude de ses propriétés biologiques ont permis de mettre en exergue sa physiopathologie. Cela a débouché sur la mise au point de nouvelles stratégies thérapeutiques visant à traiter l'infection à VIH en inhibant l'interaction virus-récepteur. La molécule CD4, récepteur de haute affinité pour le VIH est une protéine membranaire exprimée en forte quantité à la surface des lymphocytes «T» auxiliaires qui sont responsables de l'initiation de la réponse T auxiliaire et de l'amplification des diverses fonctions du système immunitaire face aux agressions. Les cellules constituent des réservoirs de virus dans l'organisme ; mais c'est essentiellement dans les

lymphocytes T CD4⁺ que le VIH se multiplie en grande quantité. Si la molécule CD4 fonctionne comme un récepteur de haute affinité pour la glycoprotéine (gp120) du VIH-1, des récepteurs accessoires sont nécessaires à la pénétration du virus dans la cellule hôte.

Les corécepteurs CCR-5 et CXCR-4 identifiés en 1996 utilisés par le VIH, sont des récepteurs de chimiokines ou chémo-attractants. Ils coopèrent avec les CD4 afin de permettre l'entrée du virus dans la cellule. Cette coopération serait plus lente pour le VIH-2, d'où sa longue latence par rapport au VIH-1[10].

Les virus à tropisme macrophagique utilisent les récepteurs de β -chimiokines CCR-5, par contre les virus à tropisme T dépendent du récepteur de α -chimiokines CXCR-4 ou fusine. Mais 90% des souches virales ont en commun le CCR-5 comme récepteur et peuvent infecter à la fois le lymphocyte T CD4⁺ et les macrophages. La variabilité génétique des corécepteurs détermine une résistance d'origine génétique à l'entrée du virus, en particulier la mutation delta 32 ($\Delta 32$) qui est présente dans la population caucasienne essentiellement selon un gradient Nord-Sud (fréquence augmentant du Sud vers le Nord) alors qu'aucun variant de CCR-5 limitant la capacité d'entrée du virus n'a pu être mis en évidence en Afrique.

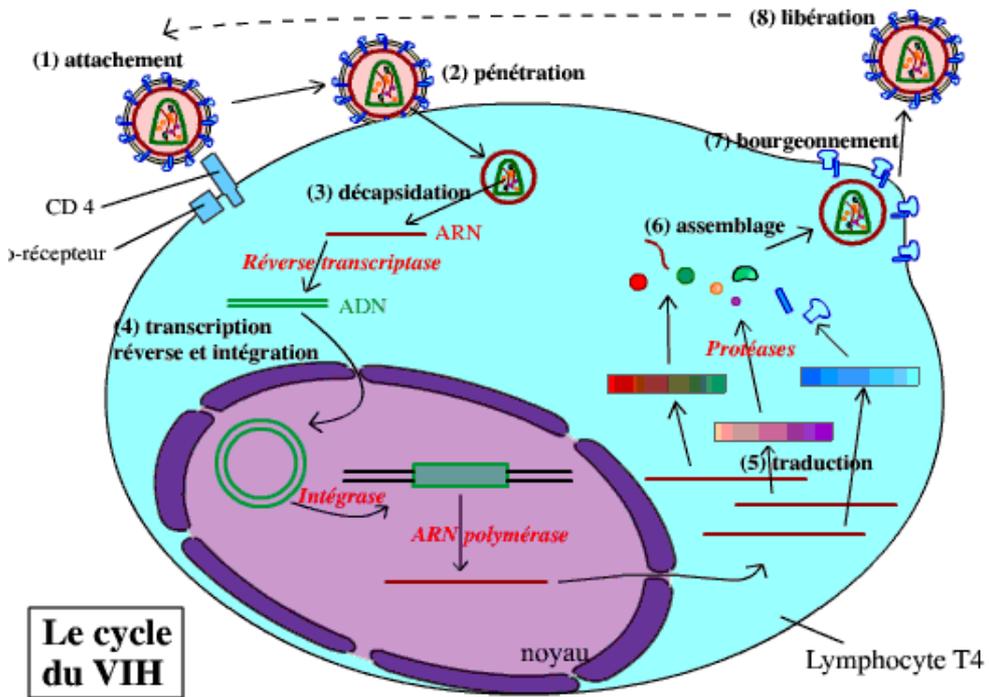
7- Cycle du VIH [16,35]

Le virus du SIDA présent dans le sang est capable de se fixer à des cellules particulières du système immunitaire : les lymphocytes TCD4. Ces lymphocytes sont ainsi nommés, car porteurs de la protéine transmembranaire CD4.

La fixation du virus à ces cellules fait intervenir CD4 (reconnu par la protéine gp120 du virus), ainsi que d'autres protéines membranaires (les corécepteurs). A partir de cette fixation, le matériel génétique du VIH peut pénétrer dans le lymphocyte. La pénétration du virus se passe en 3 étapes : fixation au CD4 par la gp120, fixation aux corécepteurs CCR-5 et CXCR-4 et la fusion au CD4.

Une fois dans le cytoplasme, l'ARN du virus est rétro transcrit en ADN double brin. Cet ADN pénètre dans le noyau, et s'intègre au génome de la cellule hôte. L'expression des gènes du virus permet alors la fabrication des protéines du virus. Assemblées, elles permettent la formation de nouveaux virions, qui bourgeonnent de la cellule, en s'entourant au passage d'une membrane (héritée de la cellule infectée). Ceci permet la libération de nouveaux virus dans le sang de l'organisme infecté. Il est à noter que l'expression génome viral se réalise grâce à la machinerie de transcription (puis de traduction) de la cellule infectée.

Figure 2 : cycle du VIH



- ❖ Attachement : le virus se fixe sur le lymphocyte T4, par reconnaissance entre la protéine virale gp120 et la protéine CD4 du lymphocyte (ainsi qu'un corécepteur).
- ❖ Pénétration : les deux membranes (du virus et du lymphocyte) fusionnent, ce qui permet la pénétration de la nucléocapside (les deux capsides et le matériel génétique, etc.) du virus dans le cytoplasme.
- ❖ Décapsidation : les deux capsides se dissocient, libérant l'ARN viral dans le cytoplasme.
- ❖ Transcription reverse et intégration : grâce à la reverse transcriptase virale, l'ARN viral est rétro transcrit en ADN double brin. Cet ADN pénètre dans le noyau, où il s'intègre au génome du lymphocyte. Il est ensuite transcrit en ARN.
- ❖ Traduction : après avoir été transcrit par l'ARN polymérase de la cellule, les ARN messagers viraux sont traduits en trois précurseurs protéiques.

Ces précurseurs sont clivés par des protéases, pour donner les différentes protéines virales.

- ❖ Assemblage : les protéines virales (ARN viral transcrit par ailleurs) sont associées pour reformer des virus (sans la membrane).

Les protéines virales membranaires sont intégrées à la membrane du lymphocyte.

- ❖ Bourgeonnement : le virus bourgeonne, emportant un fragment de la membrane plasmique du lymphocyte (qui contient uniquement les protéines membranaires virales).
- ❖ Libération : les nouveaux virus sont libérés dans le milieu intérieur, pouvant infecter d'autres lymphocytes T CD4+.

B.LES ANTIRETROVIRAUX (ARV) :

Les acquis en matière de thérapeutique antirétrovirale ont bouleversé favorablement le pronostic et le cours de la maladie à VIH. Ainsi les combinaisons thérapeutiques comportant deux inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse et un inhibiteur non nucléotidique de la transcriptase inverse ou un inhibiteur de la protéase, communément dénommées trithérapies ont, permis une réduction significative de la charge virale (en dessous de 50 copies par ml de sang) et une augmentation des lymphocytes CD4+, et conduit à la réduction de 80% de la mortalité, et de 85% des infections opportunistes [13].

Cette puissante inhibition de la réplication du VIH chez les premiers patients recevant cette combinaison thérapeutique avait permis l'espoir d'obtenir chez les répondeurs (patients ayant une charge virale indétectable dans le sang périphérique) l'éradication du VIH.

La mise en évidence par plusieurs équipes de la présence de cellules infectées de façon latente et contenant l'ADN proviral du VIH, ainsi que la possibilité d'une réplication continue silencieuse chez les patients parfaitement contrôlés sous traitement ont tempéré ces objectifs [9, 46].

La mise en évidence de la résistance du VIH aux différentes molécules qui lui sont opposées ne fut pas une surprise. Cependant cette réalité devient inquiétante si l'on considère que la charge virale reste détectable chez 40% des patients bénéficiant d'un traitement antirétroviral, et que le nombre de patients en échec thérapeutique tend à augmenter avec le temps [35]. De plein pied dans le 21^{ème} siècle d'autres défis sont lancés aux thérapeutes et à la recherche clinique :

- ❖ La tolérance des traitements s'amenuisent avec le temps ; apparaissent des effets secondaires sévères, qui peuvent à court et long terme compromettre certains traitements si aucune solution n'est envisagée.

- ❖ En l'absence d'éradication, la thérapeutique devra être maintenue durant des années.

- ❖ La toxicité au long cours des traitements, la lassitude des patients envers ceux-ci, nous imposent de réfléchir à d'autres voies thérapeutiques : recherche de molécules agissant sur d'autres cibles du cycle du rétrovirus, immunothérapie avec en particulier, pour objectif la recherche d'une immunisation spécifique contre le VIH permettant d'envisager peut être la suspension des traitements.

1-Définition :

Les antirétroviraux constituent un ensemble de médicaments anti-infectieux actifs sur les virus du syndrome de l'immunodéficience acquise (VIH1 et VIH2). Il s'agit des médicaments essentiellement virostatiques qui agissent par inhibition enzymatique [19].

2-Historique :

La Zidovudine (AZT) premier antirétroviral mis sur le marché, est une molécule connue depuis 1964 (étudiée pour ses propriétés anticancéreuses). Son activité antirétrovirale (sur le virus du Freind) fut démontrée en 1975. Son activité contre le VIH a été démontrée au National Cancer Institutes (USA) puis son développement clinique subventionné conduit dans un temps record à une autorisation de mise sur le marché en 1987. Molécule simple dérivée de la thymidine, extraite de la laitance de hareng, la Zidovudine a bénéficié rapidement de mode de production moins coûteux, à partir de D-xylose [5].

En 1987, la Food and Drug Administration aux USA a homologué la Zidovudine (AZT). Les années suivantes, d'autres nouveaux médicaments de la même famille ont été introduites (Didanosine, Stavudine, Abacavir, Lamivudine).

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

En 1996 une autre famille d'antirétroviraux fut disponible, les inhibiteurs de la protéase qui feront naître de nouveaux espoirs, par la trithérapie [11].

3-Indication du traitement :

Pour débiter un traitement antirétroviral (ARV), trois paramètres sont envisagés :

-Le statut immunologique (le taux de lymphocytes T CD4+) ; l'état clinique (la classification de l'OMS) et le statut virologique (la charge virale).

- Le taux de lymphocytes T CD4+ :

1^{er} cas : CD4 < 200/mm³ ou patient symptomatique. Le traitement est recommandé dans tous les cas.

2^e cas : CD4 entre 200-350/mm³ ou patient peu symptomatique

Le traitement est possible en fonction de l'évolution clinique du malade, la charge virale quand elle est disponible, la rapidité de la baisse des lymphocytes T CD4+ (comptage trimestriel).

3^e cas : CD4 > 350/mm³ ou patient asymptomatique.

Le traitement n'est pas recommandé et l'on surveillera les lymphocytes T CD4+ tous les 6 mois.

4- Classification de l'OMS :

+ Stade 1 : asymptomatique

+ Stade 2 : perte de poids modérée inexpliquée (<10% du poids présumé ou mesuré), infections respiratoires récurrentes, zona, dermite séborrhéique, infections fongiques.

+ Stade 3 : perte de poids modérée inexpliquée (>10% du poids présumé ou mesuré), diarrhée chronique inexpliquée de plus d'un mois, fièvre prolongée inexpliquée, candidose orale, infections bactériennes sévères.

+ Stade 4 : sarcome de kaposi, cryptococcose extra pulmonaire, candidose de l'œsophage, herpès chronique.

- La charge virale :

La virémie plasmatique doit être prise en compte quand elle est supérieure à 100.000 copies/ml.

5- Objectif du traitement :

- Au plan clinique : prolongation et meilleure qualité de vie des PVVIH.

- Au plan virologique : réduction de la charge virale au stade de l'indétectabilité (<50 copies/ml) aussi longtemps que possible.

- Au plan immunologique : reconstitution tant qualitative que quantitative du système immunitaire (CD4>500/mm³).

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

- Au plan épidémiologique : réduction de la transmission du VIH [19,5].

6- Les médicaments disponibles :

Il existe actuellement 19 molécules antirétrovirales disponibles pour le traitement de l'infection à VIH appartenant à 4 grandes familles :

- Les Inhibiteurs Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse : INTI

Ils sont au nombre de 7 : Zidovudine, Stavudine, Lamivudine, Didanosine, Abacavir, Entricitabine, Tenofovir.

-Les Inhibiteurs Non Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse : INNTI

Ils sont au nombre de 3 : Efavirenz, Névirapine, Delaviridine.

Ces deux familles agissent sur la transcriptase inverse (enzymes nécessaires à la réplication du virus) pour fabriquer une mauvaise façon d'ADN.

-Les Inhibiteurs de la Protéase : IP

Ils sont au nombre de 8 : Ritonavir, Indinavir, Saquinavir, Nelfinavir, Amprénavir, Lopinavir+Ritonavir, Atazanavir, Tripanavir.

Cette famille agit sur la protéase (enzymes nécessaires à la réplication du virus) pour empêcher le clivage des précurseurs polypeptidiques viraux pour la production des protéines virales.

-Les Inhibiteurs de la Fusion : IF Il n'existe qu'une seule molécule :

Enfuvirtide. Cette famille empêche la fixation du virus à la cellule cible (le lymphocyte T CD4+).

7 –Classification pharmacologique des ARV [23]

7-1-Les Inhibiteurs Nucléosidiques de la Transcriptase inverse

7-1- 2- Mécanisme d'action :

Les Inhibiteurs Nucléosidiques de la transcriptase inverse exercent une compétition avec les nucléosides naturels sur la transcriptase inverse et bloquent l'élongation de l'ADN viral (terminaison de chaîne). Ils sont actifs sur le VIH-1 et sur le VIH-2. Les Inhibiteurs Nucléosidiques ont en commun de devoir être triphosphorylés en position 5' par des enzymes cellulaires actifs. La connaissance de ses étapes de phosphorylation revêt une importance clinique [7].

Ces étapes de phosphorylation sont variables d'une molécule à l'autre et dépendent également de l'état d'activation cellulaire : ainsi la triphosphorylation de la Zidovudine (AZT) est plus efficacement opérée dans les cellules mononuclées activées , et celle de la Zalcitabine (DDC), et de la Didanosine (DDI), dans les cellules au repos.

En outre la Zidovudine (AZT) et la Stavudine (D4T) (ces deux inhibiteurs étant des analogues de la thymidine) entrent en compétition pour la phosphorylation initiale par la thymidine kinase cellulaire, ce qui explique leur effet antagoniste in vitro, effet confirmé in vivo par un essai d'association de ces deux molécules. Il a été suggéré qu'un traitement antérieur par l'AZT pouvait réduire les capacités de phosphorylation de la D4T prescrite en relais, même si ce point reste débattu.

De même, il existe une compétition pour la phosphorylation entre la DDC (Zalcitabine) et la 3TC (Lamivudine) « tous deux analogues de la cytidine » et cette association n'est pas recommandée. Par ailleurs, il a été démontré que la demi-vie intracellulaire de la forme active de la DDI est très longue (8h à 40h), ce qui autorise, au vu de résultats cliniques favorables, sa prescription en une prise quotidienne. [4]

7-2- Les inhibiteurs de la protéase

7-2-1- Mécanisme d'action :

Les inhibiteurs de la protéase sont des produits d'une modélisation rationnelle fondée sur la connaissance de la structure tridimensionnelle de la protéase du VIH et de ses sites de clivage.

Il s'agit des molécules peptidomimétique se fixant au site de liaison du substrat à l'enzyme, ce qui empêche le clivage des précurseurs protéiques p55-Gag et p160-Gag-Pol ; Il en résulte la libération des particules virales défectueuses et non infectieuses. De plus, les antiprotéases semblent avoir un effet inhibiteur de l'apoptose lymphocytaire, ce qui pourrait limiter, par un effet propre, la diminution du nombre des lymphocytes CD4 circulants [43].

7-3- Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse

7-3-1- Mécanisme d'action [43]

Ils agissent sur le site allostérique de la transcriptase inverse; ils modifient la configuration du site actif et le rendent inapte à remplir sa fonction de polymérase, ce qui arrête la formation de l'ADN proviral. Ces molécules sont actives uniquement sur la transcriptase inverse du VIH1.

8-Protocoles thérapeutiques antirétroviraux chez l'adulte et l'adolescent. [11]

Il existe des schémas thérapeutiques d'efficacité prouvés qui sont proposés en traitement de première ligne chez les patients naïfs de traitement antirétroviral.

Ils associent 2 inhibiteurs nucléosidiques (Stavudine [D4T], Zidovudine [AZT] ou Lamivudine [3TC]) à un inhibiteur non nucléosidique (Névirapine (NVP) ou Efavirenz (EFV)).

8.1. Raisons motivant le choix de ces régimes:

Efficacité prouvée.

Toxicité réputée faible.

Facilité d'administration (disponibilité des combinaisons fixes). Absence de besoins de chaîne de froid.

Disponibilité dans le pays.

Coût faible.

8.2. Informations à prendre en compte sur certaines molécules :

8.2.1. Inhibiteurs nucléosidiques et apparentés :

Il faut éviter de prescrire dans une même association :

- AZT/D4T en raison de leurs effets antagonistes.

- D4T/DDI en raison d'une toxicité neurologique et pancréatique.

-DDI/TFV en raison d'une toxicité cumulée (pancréatique, lymphopénie CD4) Le ténofovir (TFV) est un excellent nucléosidique (une prise quotidienne bien tolérée) qui pourrait être une option mais qui reste encore réservé au traitement de seconde ligne du fait de son manque de disponibilité et de son coût. L'association fixe AZT/3TC/ABC n'est pas recommandée en première ligne du fait d'une très faible efficacité chez les patients présentant une charge virale élevée. Toute fois ce régime peut être utilisé lorsque les non nucléosidiques ou les inhibiteurs de protéase ne peuvent être utilisés. Il constitue également une bonne alternative chez les patients VIH2 ou chez les patients co-infectés VIH/Tuberculose.

La combinaison fixe D4T/3TC ou AZT/3TC fait partie des combinaisons très utiles pour faciliter l'initiation du traitement (15 premiers jours) des trithérapies contenant la Névirapine.

8.2.2. Inhibiteurs non nucléosidiques :

Les combinaisons basées sur les inhibiteurs non nucléosidiques (Névirapine et Efavirenz) sont maintenant les combinaisons les plus largement prescrites au niveau international. Elles sont puissantes et simples d'utilisation et c'est pourquoi elles sont prescrites en première intention. Le

choix de l'une ou l'autre molécule dépend des caractéristiques des patients (pathologies associées, contre indication, risques d'interactions médicamenteuses), du coût et de l'accessibilité.

D'une façon générale la Névirapine peut être administrée chez les femmes en âge de procréer ou chez certaines femmes enceintes et l'Efavirenz chez les patients co-infectés VIH/tuberculose. L'Efavirenz ne doit pas être administré aux femmes enceintes, en particulier pendant les deux premiers trimestres de la grossesse.

8.2.3- Inhibiteurs de protéase :

Bien que demeurant acceptables, les inhibiteurs de protéase ne sont plus recommandés en première ligne du fait de leur coût, du nombre de prises élevées, des interactions médicamenteuses plus importantes, et de la nécessité d'une chaîne de froid fonctionnelle pour les régimes boosters par le Ritonavir. Ils seront toute fois choisis en première ligne en cas de :

- risque élevé aux nucléosidiques ou aux non nucléosidiques (> 5 à 10% de prévalence),
- infection par un virus non sensible aux inhibiteurs non nucléosidiques : VIH1 groupe O ou VIH2 ; dans ce dernier cas Lopinavir/Ritonavir sera préféré au Nelfinavir moins efficace.

8.2.4. Combinaisons fixes :

Les antirétroviraux présents dans une combinaison fixe (dans un même comprimé) présentent des avantages comparés aux formulations conventionnelles. Ils :

- favorisent l'observance du malade,
- diminuent les erreurs de prescription et d'administration,
- facilitent la gestion des stocks,
- facilitent le stockage

Leurs inconvénients :

- Impossibilité d'individualisation des doses de chaque molécule.
- Pas de formulations pédiatriques.

9. Indications de l'échec thérapeutique (changement de ligne) [31,26]

9.1. Echec du traitement :

9.1.1. Critères cliniques de l'échec thérapeutique :

- Survenue d'une nouvelle infection opportuniste ou tumeur maligne, à différencier d'une manifestation de reconstitution immunitaire qui peut survenir dans les trois mois suivant l'initiation du traitement antirétroviral.
- Récurrence d'une ancienne infection opportuniste.
- Survenue ou récurrence d'une affection du stade III de l'OMS.

9.1.2. Critères immunologiques de l'échec thérapeutique:

- Taux de CD4+ inférieur ou égal au taux d'avant traitement et en l'absence de toute infection pouvant justifier cette baisse.

- Réduction du taux de CD4+ de 50% du taux observé au cours du traitement.

9.1.3. Critères virologiques de l'échec thérapeutique :

Retour de la charge virale (virémie) au niveau ou au dessus de niveau pré thérapeutique en l'absence de la survenue d'une autre infection pouvant expliquer cette hausse.

9.2. Intolérance à une molécule des régimes de première ligne :

En cas d'effets secondaires pouvant être imputés à une molécule particulière, celle-ci est remplacée par une molécule de la même famille ne présentant pas le même type d'effets secondaires

ARV 1 ^{ère} ligne	TOXICITE LA PLUS FREQUENTE	CHANGEMENT
ABC	Réaction hypersensibilité	AZT ou TDF ou TD
AZT	Anémie sévère ou neutropénie	TDF ou T4D ou ABC
	Intolérance gastro-intestinale sévère < 500/mm ³	D4T ou ABC
	Acidose lactique	TDF ou ABC
D4T	Acidose lactique	TDF ou ABC
	Neuropathie périphérique pancréatite	AZT ou TDF ou ABC
	Lipoatrophie/syndrome métabolique	TDF ou ABC
TDF	Toxicité rénale	AZT ou ABC ou D4T
EFV	Toxicité du système nerveux central persistante et sévère	NVP ou TDF ou ABC
	Tératogénicité (femme au 1 ^{er} trimestre de grossesse ou en âge de procréer sans contraception)	NVP ou ABC
NVP	Hépatite	EFV ou TDF ou ABC
	Réaction d'hypersensibilité	TDF ou ABC
	Rash sévère ou mettant la vie en danger (syndrome de Stevens Johnson et Lyell)	

10. Régimes recommandés en cas d'échec au traitement de Première ligne [37,36]

10.1. Principe :

En cas d'échec au traitement de première ligne l'utilisation d'un nouveau régime comprenant trois nouvelles molécules non encore utilisées par le patient s'impose.

10.2. Régimes de deuxième ligne recommandés en cas d'échec

Thérapeutique.

Schéma 1 ^{er} Ligne	Schéma 2 ^e Ligne	
	INTI	IP
(AZT ou d4T) + 3TC ou FTC) + EFV ou NVP	3TC + DDI ou ABC+TDF où TDF+3TC+ou- (AZT)	+ LPV/r ou IDV/r ou ATV/r où SQV/r
TDF+ (3TC ou FTC+ EFV ou NVP)	DDP 3TC+ou-(AZT) ou ABC+ (3TC ou FTC) + (EFV ou NVP) ou 3TC+ou- (AZT)	TDF+
(AZT ou D4T) + (3TC ou ABC ou TDF)	DDP ou NVP+DDI	

C. LES ANTIRETROVIRAUX AU MALI [37,15] :

1. Historique :

L'IMAARV a débuté en Novembre 2001 à partir de trois (3) sites prescripteurs situés à Bamako (l'Hôpital du Point G, l'Hôpital Gabriel TOURE, le CESAC) et d'un Laboratoire de référence, l'Institut National de Recherche en Santé Publique (INRSP).

De 2001 à 2007, plusieurs événements ont marqué la lutte contre le sida au Mali :

- De 2001 à 2004, la mise à disposition de fonds nationaux, permettant le financement massif de médicaments antiretroviraux (5Milliards de F CFA)

- En Avril 2004, la déclaration de politique nationale, faisant du sida une priorité nationale.

- En juillet 2004, la circulaire instaurant la gratuité des soins et des ARV ;

- En mars 2005, le décret instaurant la gratuité des soins, des ARV, des médicaments IO et du suivi biologique permettant la prise en charge aux plus démunis.

- En juin 2005, l'élaboration du plan sectoriel du VIH et du sida du Ministère de la santé permettant la décentralisation des soins aux régions et aux cercles ;

-En janvier 2006, l'élaboration de la politique et des protocoles de prise en charge antirétrovirale des PVVIH, fixant les normes de traitement ;

Au 31 décembre 2007, 49 sites de traitements sont fonctionnels dans les capitales régionales et les centres de santé de références des cercles.

2. Prise en charge des PVVIH au Mali

2.1. Objectif général :

Garantir l'accès aux soins, en particulier aux ARV à toutes les personnes infectées par le VIH au Mali lorsque son état clinique ou/et biologique le nécessite sur la base des critères définies au niveau national.

2.2. Objectifs spécifiques :

- Etendre l'accès aux soins et spécifiquement aux ARV à toutes les régions du Mali.
- Standardiser et simplifier les stratégies thérapeutiques antirétrovirales pour permettre leur mise en œuvre auprès des institutions de soins à tous les niveaux de la pyramide sanitaire.
- Assurer des soins de qualité reposant sur une dispensation des médicaments antirétroviraux, la continuité du suivi clinique et biologique, l'éducation thérapeutique des patients et la formation continue du personnel.
- Garantir au niveau des 8 régions et du district de Bamako la continuité de la disponibilité des médicaments antirétroviraux, des réactifs et des consommables dans le cadre de la pérennisation du programme.
- Améliorer la capacité d'intervention du secteur communautaire (ONG), associations de personne vivant avec le VIH et autres associations, collectivités décentralisées, établissements de santé privés et entreprise.
- Organiser le recueil et l'évaluation régulière des données cliniques, biologiques et thérapeutiques.
- Favoriser le développement des projets de recherche opérationnelle.
- Evaluer périodiquement le programme de mise en œuvre de la politique et des protocoles de prise en charge antirétrovirale.

2.3. Le cadre institutionnel :

2.3.1. Le Haut Conseil National de Lutte contre le Sida (HCNLS)

Sa mission est de :

- Veiller à la promotion de la politique nationale de lutte contre le SIDA.
- Suivre les programmes d'intervention.
- Faire le plaidoyer en vue de la mobilisation des ressources et de la pleine adhésion des populations aux objectifs, stratégies et programmes de lutte contre le SIDA.

2.3.2. La Cellule du Comité Sectoriel de Lutte contre le SIDA (CCSLS) :

Sa mission est d'assurer la coordination de l'ensemble des activités de lutte contre le VIH/SIDA au sein du Ministère de la santé.

2.3.3. Les organismes personnalisés, services rattachés et directions du Ministère de la santé

2.3.3.1. La direction Nationale de la santé

Elle a pour mission d'assurer l'exécution des programmes du plan sectoriel de lutte contre le SIDA du Ministère de la santé.

Elle collabore avec la CCLS pour l'élaboration et la mise en œuvre des plans opérationnels, le suivi et l'évaluation des activités.

2.3.3.2. La Direction de la Pharmacie et du Médicament : Elle a pour mission de veiller au respect des procédures d'autorisation de mise sur le marché des médicaments et des réactifs. Elle participe également à la centralisation d'estimation des besoins.

2.3.3.3. La pharmacie Populaire du Mali et les grossistes privés

Ils sont responsables de l'approvisionnement et de la distribution des médicaments et réactifs aux sites de prise en charge.

2.3.3.4. Le Laboratoire National de la santé

Il procède aux contrôles de qualité des médicaments et réactifs.

2.3.3.5. La Cellule de planification et de Statistiques

Elle est chargée de centraliser et d'analyser les informations à l'échelon national.

2.3.3.6. L'Inspection de la Santé

Elle vérifie le respect des procédures de la politique nationale de prise en charge.

2.3.3.7. Les autres services (CNAM, ANEH, CNI ECS, CNESS, CNOS, CREDOS, CNTS)

Ils appuient la cellule du comité sectoriel dans leur domaine de compétence.

2.3.3.8. Les Hôpitaux et structures de prise en charge

Ils sont responsables de la prise en charge globale des patients séropositifs.

2.3.3.9. L'institut National de la Recherche en Santé Publique :

Outre ses fonctions propres de laboratoire de référence, il participe à la formation des techniciens de laboratoire et à l'élaboration et la mise en œuvre du système de contrôle de qualité des laboratoires.

3. Les différents antirétroviraux disponibles au Mali [25]

Noms Génériques	Abréviations	Spécialités	Dosages, Formes et présentations	Génériques marques
Abacavir	ABC	Ziagen	20 mg/ml sp Flacon/240ml 300 mg cp Boite/60	

de

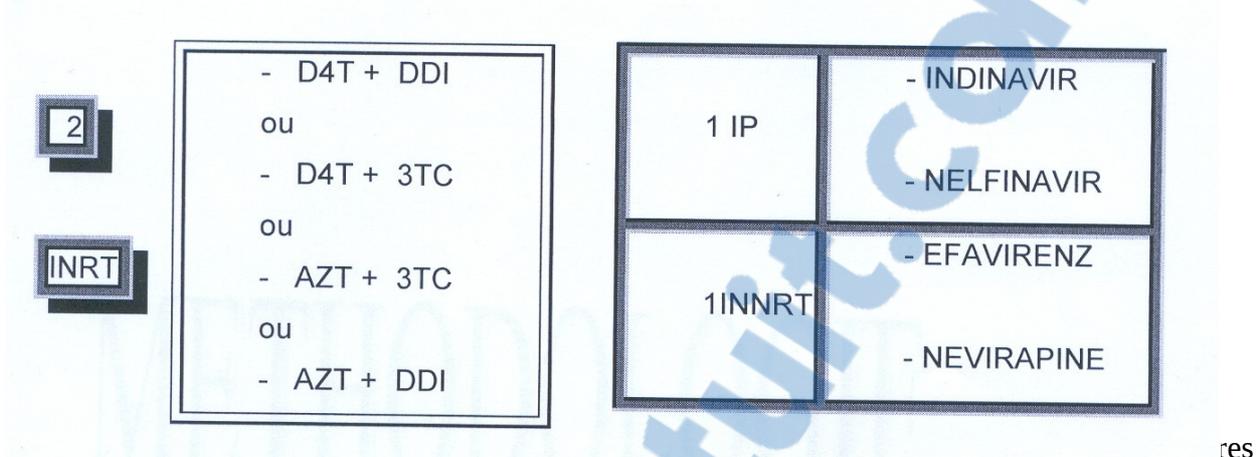
Didanosine	DDI	Videx® (Lab BMS)	50 mg cp Boite/60. 100 mg cp Boite/60. 150 mg cp Boite/60. 250 mg gél Boite/30. 400 mg gél Boite/30.	
Efavirenz	EFV	Stocrin® (Lab.MSD)	30 mg/ml sp Flacon/180ml 200 mg gél Boite/90 600 mg gél Boite/30	Efavir® (Lab. Cipla)
Indinavir	IDV	Crixivan® (Lab MSD)	400 mg gél Boite/180	
Lamivudine	3TC	Epivir® (Lab Glaxo-wellco)	10 mg/ml Sp Flacon/240ml 150 mg Cp Boite/60 300 mg Cp Boite/30	Avolam® (Lab Ranbaxy)
Lopinavir + Ritonavir	LPV + RTV	Kaletra	(400 mg + 100 mg)/5ml Flacon/60ml 133,3 mg + 33,3 mg	
			250 mg Cp	

Nelfinavir	NFV	Viracept®	Boite/270	
Névirapine	NVP	Viramune®	50 mg/5ml Sp Flacon/240ml 200 mg Cp Boite/60	Nevipan® (Lab. Ranbaxy) Nevimune® (Lab. Cipla)
Ritonavir	RTV	Norvir	100 mg gél Boite/84	
Stavudine	D4T	Zérit®	1 mg/ml pdre sus Flacon/200 mg 30 mg gél Boite/60 40 mg gél Boite/60	Avostav® (Lab. Ranbaxy) Stavir® (Labo. Cipla)
Stavudine + Lamivudine + Névirapine	D4T + 3TC + NVP	Triomune® ® NEVILAST	(150+30+200) mg gél Boite/60 (150+40+200) mg gél Boite/60	
Tenofovir	TFV		245 mg cp Boite/30	
Zidovudine	AZT	Retrovir® (Lab. GlaxoWellcome)	100 mg/10ml Sp Flacon/240ml 300 mg cp Boite/60	Aviro-Z® (Lab. Ranbaxy)
Zidovudine + Lamivudine	AZT + 3TC	Combivir® (Lab. GlaxoWellcome)	(Lab. GlaxoWellcome) 300 mg +150 mg Boite/60	Avocomb® (Lab. Ranbaxy) Duovir® (Lab. Cipla)

4. Les schémas thérapeutiques homologués au niveau de l'IMAARV [15]

Les traitements de première intention recommandés en priorité

Il s'agit de 2 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) et un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) ou un inhibiteur de la protéase (IP).



(Koulouba, Farakoulou,

Kouloumagnikoulou, point G koulou et lassa koulou).

Elle comprend en son sein six (6) communes avec onze (11) centres de santé communautaire dont six (6) centres de santé de référence deux (2) hôpitaux nationaux, un (1) centre d'odonto- stomatologie et huit (8) établissements spécialisés dans la recherche en santé. Le taux de séroprévalence à Bamako est de 2,0% [3].

1.2. Hôpital du point G : l'hôpital du point G existe depuis le début du

siècle passé ; il est constitué à partir d'un hôpital militaire issu de la période coloniale et s'est développé grâce aux constructions progressives de 1906, 1937, 1955 ,1956; 1972 ; 1973 ; et 1986-2000. Érigé en hôpital en 1959 et après avoir expérimenté l'autonomie de gestion il est transformé en 1992 en établissement public à caractère administratif doté de la personnalité morale et de l'autonomie de gestion.

L'hôpital du point G est un centre national de référence et est situé sur la colline du point G dans la partie nord de Bamako.

Il constitue avec les hôpitaux Gabriel Touré, Kati et le centre d'odonto- stomatologie les centres hospitaliers universitaires du Mali.

Il comprend :

1.2.1. Le service des urgences.

1 .2.2. Les services de médecine : médecine interne, hémato-oncologie, cardiologie A, cardiologie B, néphrologie, pneumo- phtisiologie, neurologie, infectiologie, psychiatrie.

1.2.3. Les services de chirurgie : chirurgie A, chirurgie B,

Urologie, gynéco obstétrique, anesthésie –réanimation.

1.2.4. Le service d'imagerie médicale et de médecine nucléaire.

1.2.5. Le service du laboratoire d'analyse médicale.

1.2.6. Le service de la pharmacie hospitalière,

1.2.7. Le service social.

1.2.8. Le service de maintenance.

1.2.9. La direction constituée par ses composantes administratives, financières, comptables et d'informations hospitalières.

1.2.10. Les services impliqués dans la prise en charge des PVVIH/Sida sont la médecine interne, l'infectiologie le service social appuyé par la psychiatrie, le laboratoire d'analyses médicales et la pharmacie hospitalière.

Notre étude s'est déroulée à la pharmacie hospitalière du CHU du Point G.

Le bureau du pharmacien dispensateur a servi de réception des patients. Nous disposons d'une armoire métallique à deux battants pour détenir les ARV, deux tables, et un ordinateur de travail.

1.3. Pharmacie hospitalière :

1.3.1. Structures :

La pharmacie hospitalière du CHU du point G comprend :

- Quatre (4) bureaux de fonction dont un servant pour la dispensation des ARV.
- un magasin de stockage et de dispensation des produits de cession aux services.
- Un espace de traitement informatisé des ordonnances nominatives, l'encaissement des recettes et la dispensation des produits.
- Une salle de garde pour la dispensation en dehors des heures normales de services.

1.3.2. Ressources humaines :

Le personnel comprend :

- trois (4) pharmaciens parmi lesquelles on a un chef de service et un interne.
- Douze (12) étudiants faisant fonction d'internes en pharmacie.
- Une assistante médicale spécialiste en santé publique.
- Un technicien supérieur de labo- pharmacie major du service.
- Une technicienne, agent technique de santé.
- Une technicienne de chimie industrielle.
- Deux secrétaires.
- Un aide comptable.
- Une caissière.
- Trois manœuvres (agents de surface).

1.3.3. Les missions :

La pharmacie hospitalière assure la disponibilité au sein du CHU des médicaments et dispositifs médicaux, indispensable à la prise en charge des malades hospitalisés, des malades atteints d'une maladie sociale dont le VIH-SIDA et suivis par un service au sein de l'hôpital et des malades admis en urgence.

Globalement et en plus des activités de reconditionnement, elle procède à l'approvisionnement en médicaments et dispositifs médicaux, leur gestion et leur dispensation. Elle mène des activités d'encadrement et de recherche opérationnelle. Notre étude s'est déroulée au service de la pharmacie hospitalière du Centre Hospitalier Universitaire du Point-G.

Notre étude s'est déroulée à la pharmacie hospitalière du Centre Hospitalier Universitaire du Point « G ». Cette structure hospitalière est située au troisième niveau de la pyramide sanitaire du pays et comprend en son sein de nombreux services spécialisés en médecine, notamment dans la prise en charge des patients infectés par le VIH ; ce qui en fait un centre de référence depuis l'Initiative Malienne d'Accès aux Rétroviraux.

2) Type et période d'étude

Il s'est agi d'une étude retrospective qui s'est déroulée du 1^{er} janvier 2008 au 31 décembre 2008.

3) Patients

a) Population d'étude

Elle était constituée de l'ensemble des patients vivant avec le VIH dont le suivi médical et thérapeutique était assuré au sein de l'hôpital du Point « G ».

b) Critères d'inclusions

Notre étude a concerné tous les patients sous ARV et suivis pendant la période indiquée ci-dessus, avec au moins 2 mois de traitement en 2 visites ; soit 1410 patients.

c) Critères d'exclusions

Nous n'avons pas retenu dans notre étude les patients qui n'ont reçu qu'un seul mois de traitement ou moins au cours de l'année 2008.

d) Variables étudiées

Nous avons étudié les aspects sociodémographiques des patients (sexe, âge et le statut), les aspects virologiques (type de VIH), les combinaisons antirétrovirales utilisées, les changements de molécules et leurs causes, les abandons de traitement.

4) Saisie et analyse des données

Les informations rassemblées dans la salle de dispensation des ARV sont à la base de notre recueil de données.

Les patients étaient de deux types : ceux qui étaient déjà enregistrés et ceux qui venaient pour la première fois pour leur traitement.

L'enregistrement des ordonnances a été fait doublement ; manuellement sur un registre et sur support informatique grâce au logiciel ACCESS ; une copie de chaque ordonnance étant conservée. On obtient donc une liste des délivrances journalières de médicaments par numéro de patient ainsi que les observations relatives aux traitements (observance, changements de molécules...) ; permettant de répertorier les patients selon les critères imposés.

IV. RESULTATS

1) Données sociodémographiques :

Tableau I : répartition des patients par sexe

Sexe	Effectif	Pourcentage
Femmes	853	60,21
Hommes	557	39,79
Total	1410	100

Le sexe féminin était le plus représenté.

Tableau II : répartition des patients par âge

Age	Effectif	Pourcentage
≤ 20	40	2,81
21-30	377	26,60
31-40	517	36,77
41-50	354	25,26
51 ≤	122	8,56
Total	1410	100

La tranche d'âge la plus représentée dans notre population d'étude était celle des 31-40 ans, avec un âge moyen de 37,04 ans ± 9,75 ans et des extrémités allant de 13 à 72 ans.

Tableau III : répartition des patients selon le statut matrimonial:

Statut	Nombre	Pourcentage
célibataires	234	16,6
Divorcé(e)s	12	0,9
Marié(e)s	964	68,4
Veufs (ves)	200	14,2
Total	1410	100,0

La majeure partie de notre population était composée de personnes mariées avec 68,4%, alors que les personnes divorcées, les moins représentées ne faisaient que 0.9%.

2) Données virologiques

Tableau IV : répartition des patients selon le type de VIH

Profil	Effectif	Changements thérapeutiques
VIH1	1359	249
VIH2	33	30
VIH1+VIH2	18	16
Total	1410	295

La grande majorité des patients était contaminée par le virus VIH1 ; et c'est parmi ces malades que l'on a retrouvé le plus grand nombre de changements de molécule dans le traitement. Mais les groupes de patients atteints par les virus VIH2 seul et VIH1/VIH2 simultanément, ont un pourcentage de changement thérapeutique plus élevé.

Tableau V : répartition des patients par changements de schémas thérapeutiques

Combinaison thérapeutique	Traitement initial	1^{er} changement thérapeutique	2^{ème}
			changement thérapeutique
ABC/ddi/IDV/r	1	2	0
ABC/ ddi /LPV/r	0	2	2
ABC/3TC/IDV/r	7	0	0
ABC/3TC/EFV	4	0	0
ABC/3TC/LPV/r	4	11	0
ABC/TDF/IDV/r	0	1	0
3TC/AZT/EFV	269	81	6
3TC/AZT IDV/r	104	4	1
3TC/AZT/ LPV/r	20	92	2
3TC/AZT/NVP	212	24	6
Ddi/D4T/IDV/r	1	0	0
3TC/ddi/LPV/r	1	3	2
3TC/ddi/NVP	2	0	0
3TC/d4T/EFV	118	12	1
3TC/d4T/IDV/r	31	1	1
3TC/d4T/LPV/r	6	28	2
3TC/TDF/EFV	2	0	0
3TC/TDF/LPV/r	2	4	2
3TC/TDF/NVP	1	0	0
D4T/TDF/EFV	1	0	0
3TC/d4T/NVP	624	29	4
Total	1410	295	29

L'association 3TC/d4T/NVP a été le plus utilisé parmi les schémas de 1^{ère} intention. Le schéma thérapeutique le plus utilisé en cas de changement de régime de 1^{ère} intention était l'association 3TC/AZT/LPV/r. Les associations **3TC/AZT/EFV** et **3TC/AZT/NVP** étaient les plus rencontrées en cas de 2^{ème} changement thérapeutique.

2) Cause de changement de molécule:

Tableau VI : cas des inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase reverse

Causes de changement	Abacavir	Didanosine	Lamivudine	Stavudine	Tenofovir	Zidovudine	Total
effets secondaires	1	0	0	33	1	18	54
échec	1	1	1	8	0	6	17
erreur de typage	0	0	0	1	0	1	2
forme inadéquate	0	0	0	1	0	0	1
inobservance	1	0	0	2	0	0	2
insuffisance rénale	0	0	0	0	0	1	1
rupture de stock	0	0	0	1	0	10	11
traitement IO	1	0	0	2	0	0	3
inconnues	0	0	2	3	0	0	3
Non augmentation de CD4	0	0	0	0	0	1	1
Total	4	1	3	51	1	37	95

Il y a eu 95 cas de changement de molécules, et la molécule ayant subi le plus de changements est la stavudine avec cause principale ses effets secondaires. La didanosine ainsi que le ténofovir ont été les moins substitués, avec seulement un cas pour chacun.

Tableau VII : Cas des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse :

Causes de changement	Efavirenz	Nevirapine	Total
effets secondaires	18	13	34
échec	6	10	14
erreur de typage	0	1	1
grossesse	5	0	6
inobservance	1	3	4
insuffisance hépatique	1	0	1
rupture de stock	0	69	69
traitement IO	0	4	4
inconnues	3	0	4
non augmentation de CD4	1	0	1
réintroduction	2	0	1
Total	37	100	139

Les INNTI ont été substitués 139 fois. La névirapine a été la plus changée principalement à cause des ruptures (69 cas).

Tableau VIII : Cas des inhibiteurs de la protéase :

Causes de changement	Indinavir	Lopinavir	Ritonavir	Total
effets secondaires	2	1	1	4
erreur de typage	1	0	1	2
rupture de stock	126	0	0	126
inconnues	0	1	0	1
Total	129	2	2	132

Les IP ont subi 132 cas de changement ; le plus substitué a été l'indinavir avec 129 cas de substitution et la cause majoritaire a été la rupture (126 cas).

Tableau IX : Cas des combinaisons thérapeutiques utilisées

Combinaisons thérapeutiques	Patients ayant reçu la combinaison	Nombre de changement	Taux de changement par combinaison (%)
ABC/ddi/IDV/r	3	3	100,0
ABC/ddi/LPV/r	4	1	25,0
ABC /3TC/IDV/r	7	6	85,7
ABC/3TC/EFV	3	1	33,3
ABC/3TC/LPV/r	15	1	6,7
ABC /TDF/IDV/r	1	1	100,0
3TC/AZT/EFV	357	32	9,0
3TC/AZT/IDV/r	109	95	87,2
3TC/AZT/LPV/r	114	2	1,8
3TC/AZT/NVP	242	84	34,7
ddi/d4T/ IDV/r	1	1	100,0
3TC/ddi/ LPV/r	6	0	0,0
3TC/ddi/ NVP	1	0	0,0
3TC/ d4T/ EFV	131	22	16,8
3TC/d4T/ IDV/r	33	29	87,9
3TC/d4T/LPV/r	36	1	2,8
3TC/ TDF/ EFV	2	0	0,0
3TC/ TDF/LPV/r	8	0	0,0
3TC/TDF/ NVP	1	0	0,0
d4T/TDF/EFV	1	0	0,0
3TC/d4T/NVP	657	45	6,8

La combinaison (3TC/d4T/NVP) a été la plus utilisée ; les patients l'ayant reçu étaient au nombre de 657 ; la moyenne du taux de changement s'élevait à 35.9%.

3) Substitution de molécule et changement de combinaisons thérapeutiques

Tableau X: cas de l'efavirenz

Causes de changements	ABC/3TC/ EFV	AZT/3TC/ EFV	d4T/3TC/ EFV	TDF/3TC/ EFV	d4T/TDF/ EFV
Effets secondaires	0	15	3	0	0
échec	0	3	3	0	0
Grossesse	0	4	1	0	0
inobservance	0	1	0	0	0
insuffisance hépatique	0	1	0	0	0
inconnues	0	0	3	0	0
non augmentation de CD4	0	1	0	0	0
réintroduction	0	2	0	0	0
Total	0	27	10	0	0

La molécule d'efavirenz rentre dans la composition de 5 combinaisons et elle a été changée 37 fois ; surtout avec l'association AZT+3TC+EFV (27 cas) ; les effets secondaires ont été la cause principale de ces substitutions (18 cas).

Tableau XI : cas de l'indinavir :

Causes de changements	ABC/ddi/ IDV/r	ABC/3TD/ IDV/r	ABC/TDF/ IDV/r	AZT/3TC/ IDV/r	ddi/d4T/ IDV/r	d4T/3TC/ IDV/r
effets secondaires	0	0	0	2	0	0
erreurs de typage	0	0	0	1	0	0
rupture de stock	3	6	1	87	29	0
Total	3	6	1	90	29	0

L'indinavir est retrouvée dans 6 combinaisons et a subi 129 substitutions majoritairement dans l'association AZT+3TC+IDV/r (90 cas). La principale raison des changements était due à la rupture de stock (126 cas).

Tableau XII : cas de la nevirapine

Causes de changements	AZT/3TC / NVP	ddi/3TC/ NVP	d4T/3TC/ NVP	TDF/3TC /NVP
effets secondaires	0	0	12	0
échecs	2	0	4	0
erreurs de typage	0	0	1	0
inobservance	0	0	3	0
rupture de stock	60	0	3	0
traitement IO	1	0	4	0
inconnues	3	0	2	0
Total	66	0	29	0

La névirapine a été utilisée dans 4 combinaisons et a été modifiée 95 fois. La rupture de stock a été la principale raison de sa substitution. Les patients sous combinaison AZT+3TC+NVP ont été les plus touchés ; on dénombre 66 cas.

Tableau XIII : cas de la stavudine

Causes de changements	D4T/ ddi/ IDV/r	d4T/ 3TC/ EFV	d4T/ 3TC/ IDV/r	d4T/ 3TC/ LPV/r	d4T/ 3TC/ NVP	d4T/ 3TC/ TDF	d4T/ TDF/ EFV
effets secondaires	0	6	0	1	24	0	0
échecs	0	1	0	0	3	0	0
erreurs de typage	0	0	0	0	1	0	0
forme inadéquate	0	0	0	0	1	0	0
inobservance	0	0	0	0	2	0	0
rupture de stock	0	1	0	0	0	0	0
traitement IO	0	1	0	0	0	0	0
inconnues	1	3	1	0	5	0	0
Total	1	12	1	1	36	0	0

La molécule de stavudine a été utilisée dans sept combinaisons thérapeutiques, et a été modifiée 51 fois. La principale cause de modification a été ses effets secondaires ; on dénombre 31cas.

Tableau XIV : cas de la zidovudine

Causes de changements	AZT/3TC/EFV	AZT/3TC/IDV/r	AZT/3TC/LPV/r	AZT/3TC/NVP
effets secondaires	8	2	0	4
échecs	2	0	0	2
erreurs de typage	0	1	0	0
insuffisance rénale	1	0	0	0
insuffisance hépatique	1	0	0	0
rupture de stock	1	0	0	8
traitement IO	0	0	0	1
inconnues	0	0	1	5
non augmentation de CD4	1	0	0	0
Total	14	3	1	23

La zidovudine a été utilisée dans quatre combinaisons thérapeutiques. Il y a eu 41 cas de modification, la majorité était due aux effets secondaires. L'association AZT+3TC+NVP, a été la plus modifiée avec 23 cas.

4) Abandons de traitement :

Tableau XV : cas d'abandon de traitement selon la combinaison thérapeutique utilisée

Combinaison thérapeutique	Patients ayant reçu la combinaison	Nombre d'abandon
ABC/ddi/IDV/r	3	0
ABC/ ddi /LPV/r	4	1
ABC/3TC/ IDV/r	7	1
ABC/3TC /EFV	4	0
ABC/3TC / LPV/r	15	1
ABC/TDF/ IDV/r	1	0
3TC/AZT/EFV	357	74
3TC/AZT / IDV/r	109	14
3TC/AZT / LPV/r	114	20
3TC/AZT /NVP	242	36
ddi /d4T/ IDV/r	1	0
3TC / ddi / LPV/r	6	1
3TC /ddi/NVP	1	0
3TC / d4T /EFV	131	28
3TC / d4T / IDV/r	33	2
3TC / d4T / LPV/r	36	7
3TC /TDF/EFV	2	0
3TC /TDF/ LPV/r	8	2
3TC /TDF/NVP	1	0
D4T/TDF/EFV	1	0
3TC/d4T/NVP	657	141
Total	1410	328

Les patients ayant abandonnés le traitement étaient au nombre 328, la majeure partie, soit 141 étaient sous la combinaison 3TC/D4T/NVP.

IV- COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS :

1. Méthodologie:

Les limites de notre étude se situent dans son contexte rétrospective avec des données manquantes pour certains patients puisque n'ayant pas été enregistrés au moment de la dispensation sur les supports. Il s'agit notamment du statut matrimonial et des causes de changement de molécules.

Malgré ces insuffisances notre étude nous a permis de colliger 1410 dossiers de patients à partir du logiciel de dispensation des ARV et du registre de dispensation des ARV de la pharmacie hospitalière du CHU du Point G.

2. Données sociodémographiques:

Les femmes étaient les plus représentées dans notre étude (60%), avec un sexe ratio de 1.5. Ce résultat est comparable à celui d'Oumar AA et collaborateurs [33] où le sexe ratio était de 1.7, ainsi que celui de Farima Samaké [8]. On pourrait expliquer cette majorité de femmes par la récurrence des infections génitales et par la grande surface de contact génital [14].

L'âge moyen dans notre population d'étude était de 37.04 ± 9.75 ans, il y a concordance avec les résultats de Kamsi Noutsu Anderson [17] et de Thierry Botoro [44] qui trouvent respectivement 37.5 ± 7.93 ans, 36 ± 9.391 ans d'âges moyens ; on a des extrémités allant de 13 à 72 ans ; la tranche d'âge la plus touchée (31-40 ans), représentait 36.77% de la population étudiée. On constate que ce sont les bras valides qui sont les plus touchés ; cela est lié à leur intense activité sexuelle et donc un problème pour l'économie du pays [17,45].

Dans notre étude les personnes mariées étaient majoritaires à 68%, comme chez Kamsi Noutsu Anderson où ils représentaient 84%. La polygamie et l'infidélité dans les couples mariés sont sûrement les raisons de cet état de fait [17].

3. Données virologiques:

L'infection au VIH1 était la plus fréquente dans notre étude tout comme dans celles de OINARGOUM ALIMATA KEÏTA [16], et c'est parmi ces malades que l'on a retrouvé le plus de changement thérapeutique au cours du traitement antirétroviral. La majeure partie en nombre des personnes infectées par le VIH1 explique ces résultats ; mais en réalité, dans la population des personnes infectées par le VIH2 ou co-infectées par les virus VIH1/VIH2, on retrouve une fréquence de changement de molécules nettement supérieure.

On a pu ainsi observer 30 cas sur 33 soit 91% pour la population infectée uniquement par le VIH2, et pour la population co-infectée par les virus VIH1/VIH2 16 cas sur 18 soit 89%.

Ces résultats sont assez alarmants pour nous amener à réfléchir sur les causes d'une si grande fréquence de changement thérapeutiques au sein de ces populations, et une plus grande maîtrise de leurs traitements.

4. Combinaisons thérapeutiques :

Dans le tableau relatif à la répartition des combinaisons, au cours de notre étude nous avons considéré comme traitement initial, celui que le patient utilisait au début de son traitement ; toute substitution de molécule intervenant ensuite a été considérée comme un changement thérapeutique.

L'analyse des données du tableau V a révélé une prédominance des schémas de première ligne en traitement initial ; notamment la Triomune qui est la plus représenté. En effet 657 patients au sein de notre population d'étude, ont eu à prendre cette combinaison de molécules. Cette prédominance s'explique par le fait que la triomune était le schéma de première intention selon les politiques et protocole de prise en charge des PV/VIH [22 ; 15]. La présence des schémas de seconde ligne combivir+indinavir+ritonavir ; combivir+kalettra ; lamivudine+stavudine+indinavir+ritonavir comme schémas de 1^{ère} intention, s'explique par le fait de l'infection de certains de nos patients par le VIH2 et ou par le VIH1/2. Le nombre de patients ayant effectué un 1^{er} changement ou un second changement est nettement inférieur à celui de départ, ce qui tend à prouver qu'il y a eu peu de substitution.

L'association 3TC+AZT+LVP^r était le plus utilisé en cas de premier changement thérapeutique ; ceci pourrait s'expliquer très probablement par le fait qu'en l'absence de test de résistance il s'agissait soit d'une résistance ou d'une erreur de typage.

Les associations 3TC+d4T+EFV et 3TC+d4T+NVP étaient les plus utilisées en cas de deuxième changement thérapeutique ; ce qui voudrait dire que les deuxièmes changements thérapeutiques concerneraient rarement les cas de résistance et on pourrait très probablement l'attribuer aux effets secondaires des ARV, ou aux cas de pathologies opportunistes, comme le cas des patients initialement sous névirapine que l'on change en efavirenz en cas de tuberculose.

5. Causes de changement de molécule :

La principale raison de changement des INTI est dû aux effets secondaires qu'entraîne la prise de ces molécules ; notamment la d4T qui a été la plus incriminée.

Les ruptures stock ont été aussi cause de changement de traitement surtout la Nevirapine qui est l'une des molécules entrant dans les schémas de 1^{ère} intention a été en rupture pendant plusieurs mois. Les difficultés à se réapprovisionner auprès des fournisseurs, ou encore la

dispensation de plusieurs mois de traitement à un seul patient rendant la gestion du stock difficile, peuvent aussi être la cause de certaines ruptures de stock .

Les ruptures de traitement en indinavir a été la première cause de substitution des IP. Cette molécule étant associée à la ritonavir qui nécessite des conditions de stockage difficile (il faudrait disposer d'un réfrigérateur), a amené à arrêté l'utilisation de ce produit pour le confort des patients ; les causes de ruptures semblent être les mêmes que pour les INNTI.

6. Substitution de molécule et changement de combinaisons thérapeutiques

L'association AZT/3TC est souvent retrouvée dans les combinaisons thérapeutiques les plus substituées, cela peut s'expliquer par un grand nombre de patients utilisant cette association.

Les causes les plus fréquentes et étant les même que celles citées plus haut.

7. Abandon de traitement

Il ressort de l'analyse du tableau XV, que la combinaison 3TC/d4T/NVP a été non seulement la plus utilisée mais aussi la plus abandonnée par les patients. Au vu des résultats obtenus dans les tableaux XII et XIII les raisons plus probables à l'abandon de ce schéma thérapeutique sont les effets secondaires.

V- CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

1-Conclusion

Notre étude sur les changements thérapeutiques chez 1410 patients vivants avec le VIH sous traitement antirétroviral et suivi au Centre Hospitalier Universitaire du point g nous a permis d'obtenir les résultats suivants :

La majeure partie de nos patients était du sexe féminin, la tranche d'âge 31-40 ans était la plus représentée avec 36,7% suivie de la tranche d'âge de 21-30 ans avec 26,60%. La majorité des patients étaient contaminés par le VIH1. IL y avait 18 patients co-infectés par le VIH1 et VIH2. Les patients co-infectés et atteints de VIH2 ont fait plus de changement thérapeutique respectivement 88,89% et 90,90%.

L'association 3TC/d4T/NVP a été le plus utilisée parmi les schémas de 1^{ère} intention. Le schéma thérapeutique le plus utilisé en cas de changement de régime de 1^{ère} intention était l'association 3TC/AZT/LPV/r. Les associations **3TC/AZT/EFV** et **3TC/AZT/NVP** étaient les plus rencontrées en cas de 2^{ème} changement thérapeutique.

Parmi les causes de changements thérapeutiques, les effets secondaires liés aux molécules étaient les plus observés. Les ruptures de stock étaient la deuxième cause de changement.

Nous avons aussi noté des cas d'abandon de traitement au cours de notre étude avec 23,26%.

2- Recommandations

2-1 Aux médecins

- Faire une analyse rigoureuse des bilans cliniques et biologiques avant d'initier un traitement.
- Faire un choix judicieux de l'ARV tout en s'assurant qu'il est le plus adapté au patient.
- Faire un suivi régulier de l'évolution clinique et biologique du malade.
- Installer suffisamment de confiance entre eux et les patients, afin que ce dernier puisse se confesser sur ses difficultés à suivre le traitement.

2-2 Aux pharmaciens

- Une bonne utilisation des outils de gestion des stocks d'ARV.
- Assurer l'approvisionnement en ARV
- Faire de la pharmacovigilance

2-3 Aux décideurs

- Mettre à disposition les moyens nécessaires pour le suivi clinique et biologique des patients.
- Offrir une formation continue en pharmacovigilance et dans les bonnes pratiques de dispensation aux pharmaciens et médecins.
- Veiller au réapprovisionnement en ARV

2-4 Aux patients

- Un suivi rigoureux des prescriptions
- Signaler à son médecin ou au pharmacien, les difficultés rencontrées dans le suivi de son traitement.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1- **ALIZON M., CLAVEL F.** ; Le VIH, de la découverte à leur analyse moléculaire ; In : SIDA et infection par le VIH ; Paris, Flammarion.
- 2- **ANONYME** ; les femmes et l'infection à VIH/SIDA dossier de synthèse documentaire ; <http://www.lecrips.net/publication/femmesetinfectionvih/femmesetinfectionàvih.htm#sor>
- 3-**BARRE SINOUI F.** ; Virologie fondamentale de l'infection In : Girard P-M ; Katlama C. ; Pialoux G. eds VIH Paris Doin, 2004 ; 200 ; Pages 3-9.
- 4- **CENTRE NATIONAL D'INFORMATION SUR LE MEDICAMENT HOSPITALIER** ; Antirétroviraux dans le SIDA ; Dossier du CNIMH ; 12,1996 ; Pages 2-3,152-153.
- 5- **CHIRAC P.** ; Médecins sans frontière les enjeux économiques et réglementaires de l'accès aux rétroviraux transcriptase ; hiver 2001 ; 6 ; Pages 34-38.
- 6- **COFFIN JM.** ; Structure and classification of retroviruses In Levy ; eds The retroviridae vol 1 New York Plenum; 1992; Pages 19-50.
- 7- **DOLIN R., MASUR H., SAAG M. S.**; Aids therapy; Philadelphie: Churchill-Livingston; 1999.
- 8 – **FARIMA SAMAKE** ; Les effets secondaires de la trithérapie antirétrovirale au cours de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de l'adulte ; Thèse FMPOS Bamako Mali, 2004-2005 ; Pages 32-54, 69.
- 9- **FINZI D., HERMANKOVA M., PIERSON T., CARRUTH L. M., BUCK C., CHAISON R. E. et al.** ; Identification of an reservoir for HIV1 in patients on highly active antiretroviral therapy, 1997; 278; 1291-95.
- 10- **GHERARDI R., AUTHIER F J.** ; Atteintes musculaire In : Mrejen S., Mouligner A., eds Atteinte neurologiques et infections par le VIH Paris : Flammarion, 2000 : 1448p.
- 11- **GIMENEZ F, BRAZIER M, CALOP J, DINE T, TCHIAKPE L** ; Pharmacie et thérapeutique. Paris ; Masson, 2000 ; 1065p.
- 12- **GUINDO O** ; Infection à VIH et à VHB chez les donneurs de sang au CNTS de Bamako ; Thèse Pharm. Bamako, 2002.
- 13- **HAGG R. HEATH K. YIP B. CRALB K J. O'SHAUGHNESSY MV. SCHECHTER MT. MONTANER JS. ET COL** ; Improved survival among HIV-infected individuals following initiation of antiretroviral therapy JAMA, 1998; 279; 1984-91.

- 14- **IDRISSA BOUKARI MAMADOU** ; La trithérapie antirétrovirale au cours de l'infection par le virus l'immunodéficience humaine de l'adulte : Novembre 2001 à Juin 2004 ; Thèse FMPOS Bamako Mali, 2001-2004 ; Pages 6-20,71.
- 15- **IMAARV** : Initiative Malienne d'accès aux Antirétroviraux, Plan d'action, Atelier, Bamako 2001.
- 16- **ITOUA-NGAPORO A.** ; Les aspects cliniques du SIDA en Afrique Rev Prat, 1990.
- 17- **KAMSI NOUTSA ANDERSON** ; Etude épidémiologique, clinique et économique du VIH/SIDA dans le service des maladies infectieuses de l'Hôpital du Point G. A propos de 71 cas ; Thèse FMPOS Bamako Mali, 2003-2004 ; Pages 40.
- 18- **KLATZMANN D., CHAMPAGNE E., CHAMARET S.** ; T-Lymphocytes T4 molécule bechaves as the receptor for human retrovirus LAV Nature 1984; 312: 767-70.
- 19- **LAUNAY O. JOLY V. YENI P** ; Place des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse dans la stratégie thérapeutique antirétrovirale Lettre infectiol 1998 ; 8 : 6-8.
- 20- **LEVY JA.** ; Acute VIH infection and cells susceptible to VIH infection
In: Levy JA, eds. VIH and the pathogenesis of AIDS. 2nd ed. Washington DC: ASM Press, 1998: 75-96.
- 21- **LEVY J A.** ; VIH and the pahologenesi of AIDS 2nd eds Washington DC: ASM Press; 1998; 75-96.
- 22- **MINISTERE DE LA SANTE, SECRETARIAT GENERAL, CELLULE DE COORDINATION DU COMITE SECTORIEL DE LUTTE CONTRE LE SIDA** ; Politique et protocoles de prise en charge antirétrovirale du VIH et du SIDA, 15 Avril 2008 ; page 9, 30
- 23- **MOLINA J M, ET YENI P.** ; Comment utiliser les antirétroviraux disponibles en médecine thérapeutique Infect VIH, 1999, hors série) : 1-58.
- 24- **OMS** : Rapport sur la santé dans le monde 2003.
- 25- **OMS** ; Traitements antirétroviraux contre VIH/SIDA ; Aide mémoire ; 1997. Page163.
- 26- **OMS/ONUSIDA** ; Journée de réflexion sur l'IMAARV Sommaire livret participant Bamako 5 Janvier 2004.
- 27- **ONUSIDA** ; Le point sur l'épidémie de sida. Genève : onusida.2002.

- 28- **ONUSIDA** ; Le point sur l'épidémie de sida. Genève : onusida.2003.
- 29- **ONUSIDA** ; le point sur l'épidémie de sida. Genève : 12/2007.
- 30- **ONUSIDA** ; Rapport annuel de l'ONUSIDA : connaître son épidémie ; Rapport, 2007.
- 31- **ONUSIDA/OMS** ; 2004 ; ONUSIDA ; [http : \www.Unaids.org](http://www.Unaids.org)
- 33- **OUMAR AA., DAO S., DIAMOUTENE A., COULIBALY S., KOUMARE B., MAÏGA II., MARIKO E.** ; Les facteurs de l'observance du traitement anti-rétroviral-Mali Médical 2007 ; T XXII N°1 ; Pages 18-21
- 34- **OUMAR AA., DAO S., DIARRA SM., COULIBALY S., TRAORE AK., DIALLO A.** ; Quand la rupture de stock d'ARV devient un facteur d'inobservance dans les pays sous-développés : le cas du Mali en Afrique de l'Ouest-Louvain Médical 2007 ; 126,2 : 67-70.
- 35- **PICARD C. DESFORGES L.** ; Diagnostic biologiques pour le VIH Am DermatolVeneriol, 1989 ; 9 : 671-4.
- 36- Politique et protocoles de prise en charge du VIH/SIDA au Mali édition 2006.
- 37- Politique et protocoles de prise en charge du VIH/SIDA au Mali ; Avril 2008.
- 38- **PRESIDENCE DE LA REPUBLIQUE, HAUT CONSEIL NATIONAL DE LUTTE CONTRE LE SIDA, SECRETARIAT EXECUTIF** ; Déclaration de politique de lutte contre le VIH/SIDA au Mali ; 7 Avril 2004 ; Pages 6-7
- 39- **ROSENHEIM M. ET ITOUA-NGAPORO A.** ; SIDA et infection à VIH: Aspects en zone tropicale Paris : Med, tropicale, Ed ELLIPSES, AUPELE.
- 40- **ROTHE M. ; ISRAËL N. ; BARRE SINOUSI F.** ; Mécanisme de réplication virale du VIH ; Méd thér 1996 ; 2 ; 12-18.
- .
- 41- **SANABA KARAMOKO TOURE** ; A propos de la prise en charge des personnes vivant avec le VIH : cas de l'initiative malienne d'accès aux antirétroviraux ; Thèse FMPOS-Bamako Mali, 2001-2002.
- 42- **SECRETARIAT EXECUTIF DU HAUT CONSEIL NATIONAL DE LUTTE CONTRE LE VIH/SIDA (SE/HCNLS)** ; Traduire en actions le Cadre Stratégique National (CSN 2006-2010) ; Rapport, Août 2006 ; Page 1.
- 43- **SISSOKO K.** ; Etude des populations lymphocytaires T du sang périphérique au cours de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine à Bamako. Thèse Pharm. Bamako 2000.

44- **THIERRY BOTORO** ; Evaluation des infections opportunistes au cours du traitement ARV dans le cadre de l'IMAARV ; Thèse FMPOS, 2005 ; Pages 21-91

45- **TOUNKARA A., DOUMBO O., COULIBALY K.** ; Aspects épidémiologiques et cliniques du SIDA. A propos de 56 cas recensés à l'Hôpital Gabriel Touré de Bamako au Mali. Médecine d'Afrique Noire, 1992 ; Page 733

46- **WONG J K; HEZAREH M; GUNTARD H F; HAVLIR D V; IGNACIO C C; SPINA C A; ET COL.** ; Recovery of replication-competent HIV despite prolonged suppression of plasma viremia Science, 1997; 278: 1291-5.

Fiche signalétique :

Nom : KOUMARE

Prénom : Moussa

Titre : Etude sur les changements des régimes thérapeutiques chez les personnes vivant avec le VIH/sida sous traitement ARV et suivi au Centre Hospitalier Universitaire du Point-G

Année de soutenance : 2009-2010

Ville de soutenance : BAMAKO

Pays d'origine : MALI

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la faculté de médecine de pharmacie et d'odontostomatologies

Secteur d'intérêt : Pharmacologie, maladies infectieuses

Résumé : Notre étude sur les changements thérapeutiques chez 1410 patients vivants avec le VIH sous traitement antirétroviral et suivi au Centre Hospitalier Universitaire du point g nous a permis d'obtenir les résultats suivants :

La majeure partie de nos patients était du sexe féminin, la tranche d'âge 31-40 ans était la plus représentée avec 36,7% suivi de la tranche d'âge de 21-30 ans avec 26,60%. La majorité des patients étaient contaminés par le VIH1. IL y avait 18 patients co-infectés par le VIH1 et VIH2. Les patients co-infectés et atteints de VIH2 ont fait plus de changement thérapeutique respectivement 88,89% et 90,90%.

L'association 3TC/d4T/NVP a été le plus utilisé parmi les schémas de 1^{ère} intention. Le schéma thérapeutique le plus utilisé en cas de changement de régime de 1^{ère} intention était l'association 3TC/AZT/LPV/r. Les associations 3TC/AZT/EFV et 3TC/AZT/NVP étaient les plus rencontrées en cas de 2^{ème} changement thérapeutique.

Parmi les causes de changements thérapeutiques, les effets secondaires liés aux molécules étaient les plus observés. Les ruptures de stock étaient la deuxième cause de changement.

Nous avons aussi noté des cas d'abandon de traitement au cours de notre étude avec 23,26%.

Mots clés : changements de traitement ; Antirétroviraux ;

SERMENT DE GALIEN

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

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

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

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

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

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

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

Je le jure