

BURKINA FASO

UNIVERSITÉ DE OUAGADOUGOU

UNITE DE FORMATION ET DE RECHERCHE DES SCIENCES DE LA SANTE
(UFR/SDS)

SECTION PHARMACIE

Année universitaire 2003-2004

Thèse n° 010

**ETUDE DE LA DISTRIBUTION ET DE LA
DISPENSATION DES MEDICAMENTS
ANTIRETROVIRAUX A
OUAGADOUGOU EN 2002**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le 31 Janvier 2004
Pour l'obtention du GRADE DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(Diplôme d'état)

Par

SONDE Issaka

né le 03/01/1973 à Tambella (BURKINA FASO)

Directeur de thèse :

Pr. Innocent P. GUISSOU

Codirecteur :

Dr. Jean Baptiste NIKIEMA

JURY :

Président : Pr. Joseph Y. DRABO

Membres : Dr. Jean Baptiste NIKIEMA

Dr. Martial OUEDRAOGO

Dr. Rasmané SEMDE

Dr. Mahamadou COMPAORE

UNIVERSITE DE OUAGADOUGOU

**Unité de formation et de Recherche
des Sciences de la Santé
(UFR/SDS)**

LISTE DES RESPONSABLES ADMINISTRATIFS

Directeur	Pr. Ag. Mamadou SAWADOGO
Directeur Adjoint	Pr. Ag. Arouna OUEDRAOGO
Coordonateur de la Section Médecine	Pr Amadou SANOU
Coordonateur de la Section Pharmacie	Pr. Ag. Mamadou SAWADOGO
Coordonateur de la Section Techniciens Supérieurs	Pr Blaise KOUDOGBO
Directeur des Stages de la Section Médecine (Ouagadougou)	Pr. Y. Joseph DRABO
Directeur des Stages de la Section de Pharmacie	Dr Jean Baptiste NIKIEMA
Secrétaire Principal	M. TRAORE Fakouo
Chef de Service Administratif et Financier (CSAF)	M. DOUAMBA Lazare
Responsable de la Bibliothèque	Mme TRAORE Mariam
Chef de la Scolarité	Mme ZERBO Kadi
Secrétaire du Directeur	Mme DIARI Juliette
Secrétaire du Directeur Adjoint	Mme KABRE Hakiéta

LISTE DES ENSEIGNANTS DE L'UFR/SDS
AU TITRE DE L'ANNEE 2002 / 2003

ENSEIGNANTS PERMANENTS

Professeurs titulaires (10)

Rambré Moumouni OUIMINGA	Anatomie organogénèse et chirurgie
Hilaire TIENDREBEOGO (in memoriam)	Sémiologie et Pathologies médicales
Tinga Robert GUIGUEMDE	Parasitologie
Bobilwindé Robert SOUDRE	Anatomie-Pathologique
Amadou SANOU	Chirurgie Générale et Digestive
Innocent Pierre GUISSOU	Pharmacologie & Toxicologie
Bibiane KONE	Gynécologie - Obstétrique
Alphonse SAWADOGO	Pédiatrie
Blaise SONDO	Santé Publique
Joseph Y. DRABO	Médecine Interne/Endocrinologie

Professeurs associés (01)

Blaise KOUDOGBO	Toxicologie
-----------------	-------------

Maîtres de Conférences (26)

Julien YILBOUDO	Orthopédie -Traumatologie
Kongoré Raphaël OUEDRAOGO	Chirurgie -Traumatologie
François René TALL	Pédiatrie
Jean KABORE	Neurologie
Jean LANKOANDE	Gynécologie-Obstétrique
Issa SANOU	Pédiatrie
Ludovic KAM	Pédiatrie

Adama LENGANI	Néphrologie
Oumar TRAORE N°1 (in memoriam)	Orthopédie-Traumatologie
Kampadilemba OUOBA	Oto Rhino Laryngologie
Piga Daniel ILBOUDO	Gastro-entérologie
Albert WANDAOGO	Chirurgie Pédiatrique
Adama TRAORE	Dermatologie Vénérologie
Mamadou SAWADOGO	Biochimie
Arouna OUEDRAOGO	Psychiatrie
Joachim SANOU	Anesthésie-Réanimation
Théophile L. TAPSOBA	Biophysique - Médecine Nucléaire
Daman SANO	Chirurgie Viscérale
Patrice ZABSONRE	Cardiologie
Jean Gabriel OUANGO	Psychiatrie
Georges KI-ZERBO	Maladies Infectieuses
Rabiou CISSE	Radiologie
Blami DAO	Gynécologie- Obstétrique
Alain BOUGOUMA	Gastro-Entérologie
Michel AKOTIONGA	Gynécologie-Obstétrique
Rasmata OUEDRAOGO/TRAORE	Bactério-Virologie

Maitres-Assistants (40)

Lady Kadidiatou TRAORE

Parasitologie

Si Simon TRAORE

Chirurgie Viscérale

Abdoulaye TRAORE

Santé Publique

Boubakar TOURE

Gynéco-Obstétrique

Alain ZOUBGA	Pneumologie
Boubacar NACRO	Pédiatrie
Abel KABRE	Neuro-Chirurgie
Maïmouna DAO / OUATTARA	ORL
Nicole Marie KYELEM / ZABRE	Maladies Infectieuses
Antoinette TRAORE / BELEM	Pédiatrie
Kapouné KARFO	Psychiatrie
Timothée KAMBOU	Chirurgie Urologique
Jean Baptiste NIKIEMA	Pharmacognosie
Ali NIAKARA	Cardiologie
André K. SAMANDOULOGOU	Cardiologie
Pingwendé BONKOUNGOU	Pédiatrie
Nonfounikoun Dieudonné MEDA	Ophtalmologie
Athanase MILLOGO	Neurologie
Nazinigouba OUEDRAOGO	Réanimation / Physiologie
Diarra YE / OUATTARA	Pédiatrie
Laurent OUEDRAOGO	Santé Publique
Lassana SANGARE	Bactério-Virologie
Y. Abel BAMOUNI	Radiologie
Arsène M. D. DABOUE	Ophtalmologie
Claudine Léonie LOUGUE / SORGHO	Radiologie
Lucie Valerie Adélaïde NEBIE	Cardiologie
Moussa BAMBARA	Gynécologie-Obstétrique
Appolinaire SAWADOGO	Gastro-Entérologie
Martial OUEDRAOGO	Pneumo-Phtisiologie

Pascal Antoine NIAMPA	Dermatologie Vénérologie
Emile BANDRE	Chirurgie générale et digestive
Issa Touriddomon SOME	Chimie Analytique
Rasmané SEMDE	Pharmacie Galénique
Blandine THIEBA	Gynécologie-Obstétrique
Abdel Karim SERME	Gastro-Entérologie
Fatou BARRO	Dermatologie Vénérologie
GOUMBRI / Olga LOMPO	Anatomie Pathologique
Françoise Danielle MILLOGO/TRAORE	Gynécologie-Obstétrique
Robert O. ZOUNGRANA	Physiologie Humaine
Théodore OUEDRAOGO	Anatomie Humaine

Assistants (20)

T.Christian SANOU (in memoriam)	Oto Rhino Laryngologie
Doro SERME (in memoriam)	Cardiologie
Hamadé OUEDRAOGO	Anesthésie-Réanimation physiologie
Alexis ROUAMBA	Anesthésie-Réanimation physiologie
M. Théophile COMPAORE	Chirurgie Traumatologique
Rigobert THIOMBIANO	Maladies Infectieuses
Raphaël DAKOURE (in memoriam)	Chirurgie Digestive
Raphaël SANOU (in memoriam)	Pneumo-phtisiologie
Oumar TRAORE N°2 (in memoriam)	Radiologie
Vincent OUEDRAOGO	Médecine du Travail
S. Christophe DA	Chirurgie Traumatologique

Aurélien Jean SANON	Chirurgie Digestive
Barnabé ZANGO	Chirurgie Urologique
Moussa KERE	Santé Publique
Innocent NACOULMA	Orthopédie-Traumatologie
Z. Théodore OUEDRAOGO	Santé Publique
P. André KOALAGA	Gynécologie-Obstétrique
Syranyan SEKOULE	Psychiatrie
Dieudonné OUEDRAOGO	Chirurgie maxilo-faciale
Moussa OUEDRAOGO	Pharmacologie

Assistants Biologistes des Hôpitaux (05)

Idrissa SANOU	Bactério-Virologie
Jean SAKANDE	Biochimie
Elie KABRE	Biochimie
Eric NACOULMA	Hématologie
Eléonore Kafando	Hématologie

ENSEIGNANTS NON PERMANENTS

UFR des Sciences de la vie et de la terre
(UFR/SVT)

et

UFR des Sciences exactes et Appliquées (UFR/
SEA)

Professeurs Titulaires

Sita GUINKO	Botanique-Biologie Végétale
Guy V. OUEDRAOGO	Chimie Minérale
Laya SAWADOGO	Physiologie-Biologie Cellulaire
Laou Bernard KAM (in memorian)	Chimie
Wendengoudi GUENDA	Zoologie

Maîtres de Conférences

Boukary	LEGMA	Chimie-Physique Générale
Adama	SABA	Chimie Organique
Philippe	SANKARA	Cryptogamie-Phytopharmacie
Gustave	KABRE	Biologie Générale
Abdoulaye	SAMATE	Chimie Organique

Maîtres-Assistants

Makido B.	OUEDRAOGO	Génétique
Raymond	BELEMTUGOURI	T.P. Biologie Cellulaire
Drissa	SANOU	Biologie Cellulaire

Assistants

Apolinaire	BAYALA (in memoriam)	Physiologie
------------	----------------------	-------------

Institut du Développement Rural (IDR)

Maîtres de Conférences

Didier	ZONGO	Génétique
Georges Annicet	OUEDRAOGO	Biochimie

UFR des Sciences Economiques et de Gestion (UFR/SEG)

Maître-Assistant

Tibo Hervé	KABORE	Economie-Gestion
------------	--------	------------------

UFR des Sciences Juridiques Politiques (UFR/SJP)

ENSEIGNANTS VACATAIRES

M. DAHOU (in mémoriam)	Hydrologie
Adama THIOMBIANO	Législation Pharmaceutique
Sidiki TRAORE	Galénique

Mr Mamadou DIALLO	Anglais
Badioré OUATTARA	Galénique
Alassane SICKO	Radiologie
Sylvestre TAPSOBA	Nutrition
Maminata TRAORE / COULIBALY	Biochimie
Seydou SOURABIE	Pharmacognosie / Biochimie
Félix KINI	Chimie
Lamine OUEDRAOGO	Biologie Cellulaire
Marie Françoise OUEDRAOGO	Mathématiques
Mme Cecile OUEDRAOGO	Anglais

ENSEIGNANTS MISSIONNAIRES
A.U.P.E.L.F.

Pr. Lamine DIAKHATE	Hématologie (Dakar)
Pr. Abibou SAMB	Bactério-Virologie (Dakar)
Pr. Mbayang NDIAYE-NIANG	Physiologie (Dakar)
Pr. Emmanuel BASSENE	Pharmacognosie/ Phytothérapie (Dakar)
Pr Mamadou BADIANE	Chimie Thérapeutique (Dakar)
Pr Babacar FAYE	Pharmacologie (Dakar)

Mission Française de Coopération

Pr. Etienne FROGE	Médecine Légale
Pr Raphaël DARBOUX	Histologie-Embryologie

Mission de l'Université Libre de Bruxelles
(ULB)

Pr. Jean NEVE	Chimie Thérapeutique
Pr. Viviane MOES	Galénique

DEDICACES

Au courageux peuple du Burkina Faso qui, malgré l'ingratitude de la nature a su donner à ses hommes des vertus d'intégrité, d'humilité et de compétences.

A ma mère (in memoriam)

Mère, vous avez su éveiller très tôt notre conscience aux notions de dignité, de courage et d'indépendance comme si vous saviez que vous ne resteriez pas longtemps auprès de nous.

Je pense ne pas vous avoir déçu. Je vous dédie ce modeste travail fruit de vos énormes sacrifices. Reposez-vous en paix !

A mon père

Père, vous constituez pour moi un exemple de vertu, d'humilité et de dignité. Ce travail est le vôtre, symbole de tous les sacrifices que vous avez consentis pour mon instruction malgré la modestie de vos moyens. Recevez ici ma profonde et sincère reconnaissance.

A mes frères et sœurs

Fatimata, Hamadou, Koumbo, Sahibou, Ousséni, Salou

Que l'amour et l'entente qui nous unissent aujourd'hui se perpétuent à jamais!

A ma très chère

Je partage l'avis de Mariama BÂ qui, dans « une si longue lettre » dit que la réussite de tout homme repose sur un support féminin. Ta présence à mes côtés pendant tout le cycle a été pour moi une source intarissable de bonheur et de courage pour affronter la vie. Cette thèse est le couronnement de nos efforts communs.

A mon fils Belko Abdalah

Fils, que le Bon Dieu te fasse grandir en âge et en sagesse et que tu puisses faire mieux que ton père.

A Sahibou SONDE

Plus qu'un ami, tu es pour moi un frère. Merci pour tout.

A mon ami de toujours, Oumarou KERE

Que l'amitié qui nous lie se renforce d'avantage !

A Rasmata MINOUNGOU

« Grande sœur », tu es pour moi le symbole du courage et de combativité. Merci pour tes conseils et ton soutien.

A mes enseignants du primaire, du secondaire et du supérieur

A toutes les femmes et tous les hommes qui m'ont appris le savoir, un adage dit que lorsqu'une chèvre trouve un fruit de karité par terre, elle doit avant tout et chaleureusement remercier le bon vent qui l'a fait tomber. Par ce modeste travail, je récompense vos sacrifices.

Aux familles OUEDRAOGO.G.Benoît, TANKOUANO Oumarou, DRABO Issaka, ZONGO Frédéric

Dans vos maisons, je me suis toujours senti chez moi. Vos sacrifices et vos conseils n'ont pas été vains. Tous mes remerciements.

A mes camarades de l'Union Générale des Etudiants Burkinabé (UGEB), et à toutes les personnes qui se battent chaque jour pour plus de liberté, de justice et de progrès

Ne désespérons pas, restons fidèles à nos idéaux et battons-nous encore d'avantage.

A mes collègues et promotionnaires Marcel, Jean christostome, Dramane « mon frère jumeau », Oumarou, Patrick, Issiaka, Nathalie, Alain, Inès, Sylvain, Elie...

Je vous souhaite bon courage et une belle carrière professionnelle.

A mes amis

Moussa, Etienne, Abdoulaye, Arsène, Bertrand, Djénéba, Fousséni, Mâli, Monique, Mariam, Marie.

Aux malades du VIH/SIDA

L'espoir est le meilleur des remèdes. Puisse la recherche trouver une réponse à votre portée !

REMERCIEMENTS

Au personnel de la CAMEG pour l'aide et la disponibilité en particulier,
à Docteur ZIGANI W Placide, SIMPORE A Karim, KABORE Nadia

Au Docteur YAMEOGO M Alexis responsable de la Pharmacie du Jourdain

Au Docteur KOUANDA Séni de l'Institut des Recherches en sciences de la santé (IRSS)

A OUEDRAOGO.P.Etienne.J.N et son épouse Eugénie

Au Docteur KANIA Dramane

A l'Inspecteur PARE Fousséni

A tout le personnel du Centre de Traitement Ambulatoire de Ouagadougou

A tous les responsables des structures distribuant et ou dispensant les ARV à Ouagadougou

A tous ceux qui de près ou de loin ont œuvré à la réalisation de ce travail.

A NOS MAÎTRES ET JUGES

A notre maître et président de jury

Le Professeur Joseph Y. DRABO

Professeur titulaire d'Endocrinologie à l'UFR/SDS

Colonel de l'armée Burkinabé

Chef de service de médecine interne du CHU-YO

Cher maître, nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider le jury de notre modeste thèse, malgré vos multiples occupations. Nous avons eu l'honneur et le privilège de bénéficier de vos enseignements de qualité à l'UFR/SDS. Nous avons été beaucoup marqué par votre modestie, votre disponibilité et vos immenses connaissances scientifiques.

En témoignage de notre profonde gratitude et reconnaissance, veuillez trouver ici l'expression de nos sincères remerciements.

A notre maître et directeur de thèse

Le Professeur Innocent P. GUISSOU

Professeur titulaire de Pharmacologie / Toxicologie à l'UFR/SDS

Cher maître, vous nous avez inspiré le sujet de cette thèse. Malgré vos multiples occupations, vous avez dirigé ce travail avec rigueur et disponibilité. Votre compétence, votre rigueur dans le travail, vos grandes connaissances scientifiques et surtout votre disponibilité nous ont beaucoup émerveillés.

Recevez ici cher maître, le témoignage de notre profonde gratitude, notre profond respect et de notre attachement.

A notre maître et codirecteur de thèse

Le Docteur Jean Baptiste NIKIEMA

Maître assistant en Pharmacognosie à l'UFR/SDS

Cher maître, vous avez accepté de codiriger ce travail avec rigueur malgré vos sollicitations de toute part. Nous avons réellement abusé de votre temps mais vos qualités humaines ont prévalu. Votre simplicité et votre disponibilité resteront pour nous un modèle.

Soyez assurés de notre sincère gratitude et de notre profond estime

A notre maître et juge

Le docteur Martial OUEDRAOGO

Maître assistant en Pneumo-Phtisiologie à l'UFR/SDS

Toute notre gratitude pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

C'est un grand honneur auquel nous sommes très sensibles.

Permettez-nous de vous adresser nos sincères remerciements.

A notre maître et juge

Le Docteur Rasmané SEMDE

Maître assistant en Pharmacie Galénique à l'UFR/SDS

Nous sommes très honorés de votre présence dans le jury de cette thèse. Tout au long de notre formation, nous avons admiré votre rigueur et votre dévouement pédagogique. Nous avons été particulièrement marqués par votre simplicité, votre calme, votre disponibilité et votre passion pour le travail.

Recevez ici l'expression de nos vifs remerciements.

A notre maître et juge

Le Docteur Mahamadou COMPAORE

Directeur de la Direction Général de la Pharmacie, du Médicament et des Laboratoires
(Ministère de la Santé)

Vous nous avez comblés de joie en acceptant de juger ce travail malgré vos multiples occupations. Votre disponibilité, votre simplicité, et votre compréhension ont ravi tous ceux qui vous ont approché.

Trouvez ici cher maître l'expression de notre sincère reconnaissance et de notre respectueuse considération.

SOMMAIRE

INTRODUCTION ET ENONCE DU PROBLEME.....	1
I. INTRODUCTION.....	2
II. ENONCE DU PROBLEME.....	3
PREMIERE PARTIE : REVUE DE LA LITTERATURE.....	5
I. Le VIH.....	6
1.1. HISTORIQUE.....	6
1.2. DEFINITION ET CLASSIFICATION DES VIH.....	7
1.3. MORPHOLOGIE ET STRUCTURE DU VIH.....	8
1.4. ORGANISATION DES GENOMES DU VIH.....	9
1.5. VARIABILITÉ GENETIQUE DU VIH.....	10
1.5.1. Types de VIH.....	10
1.5.2. Groupes.....	11
1.5.3. Sous-types.....	11
1.5.4. Formes recombinantes circulantes.....	13
1.6. PROTEINES VIRALES : ANTIGENES DES VIH.....	14
1.7. TROPISME CELLULAIRE, RECEPTEURS ET CO-RECEPTEURS DU VIH.....	15
1.8. CYCLE DE REPLICATION DU VIH ET SA REGULATION.....	17
1.8.1. Evènements précoces.....	18
1.8.2. Evènements tardifs.....	19
1.8.3. Importance de la réplication du VIH sur l'évolution de l'infection.....	22
1.9. EPIDEMIOLOGIE.....	23
1.9.1. Modes de transmission du VIH.....	23
1.10. HISTOIRE NATURELLE DE L'INFECTION PAR LE VIH.....	24
1.10.1. Primo-infection aiguë.....	24
1.10.2. Phase d'infection chronique asymptomatique.....	24
1.10.3. Immunodépression mineure.....	25
1.10.4. Immunodépression majeure.....	25
1.10.5. Stade de SIDA.....	25
1.11. CLASSIFICATION DE L'INFECTION PAR LE VIH.....	29
1.11.1. Classification de l'OMS.....	29
1.11.2. Classification du CDC 1993.....	30
II. LE TRAITEMENT DU VIH/SIDA.....	32
2.1. HISTORIQUE DES MEDICAMENTS ANTIRETROVIRAUX.....	32
2.2. OBJECTIFS DU TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL.....	33
2.3. QUAND COMMENCER LE TRAITEMENT ?.....	34
2.4. LES MEDICAMENTS ANTIRETROVIRAUX.....	35
2.4.1. Classification.....	35
2.4.1.1. Classification chimique.....	35
2.4.1.2. Classification selon le mécanisme d'action.....	36
2.4.2. Protocoles d'utilisation des ARV.....	41
2.4.2.1. Mode d'utilisation des ARV.....	41
2.4.2.2. Présentations pharmaceutiques des ARV utilisés.....	43
2.4.3. Effets indésirables des ARV.....	44
2.4.3.1. Effets secondaires et toxiques.....	44
2.4.4. Surveillance des traitements antiretroviraux.....	48

2.4.4.1. La surveillance biologique pour la recherche des effets indésirables.....	48
2.4.4.2. La surveillance biologique pour l'évaluation de l'efficacité du traitement.....	48
2.4.4.3. Changement de traitement antirétroviral.....	49

III. CIRCUIT DE DISTRIBUTION ET DE DISPENSATION DES MEDICAMENTS AU BURKINA FASO.....51

3.1. DISTRIBUTION ET DISPENSATION DES MEDICAMENTS AU BURKINA FASO.....	52
--	----

DEUXIEME PARTIE : NOTRE ETUDE

I OBJECTIFS DE L'ETUDE.....55

1.1. OBJECTIF GENERAL.....	55
1.2 OBJECTIFS SPECIFIQUES.....	55

II. METHODOLOGIE DE L'ETUDE.....56

2.1. CADRE DE L'ETUDE.....	56
2.2. TYPE D'ETUDE	56
2.3. POPULATION D'ETUDE.....	57
2.4. MATERIEL D'ETUDE.....	57
2.5. VARIABLES D'ETUDE.....	57
2.6. COLLECTE DES DONNEES.....	58
2.6.1. Fiches de stock et fiches d'inventaire des ARV.....	58
2.6.2. Dossiers clients.....	58
2.6.3. Observation non participante.....	58
2.6.4. Interview directe.....	59
2.6.5. Déroulement pratique de l'enquête.....	59
2.7. ANALYSE DES DONNEES RECUEILLIES.....	59
2.8. PROBLEME ETHIQUE.....	59

III RESULTATS.....72

3.1. ARV UTILISÉS AU BURKINA FASO.....	60
3.1.1. ARV enregistrés.....	60
3.1.2. ARV disponibles à la CAMEG.....	61
3.1.3. ARV non disponibles à la CAMEG recensés au niveau des structures de dispensation.....	61
3.1.4. Accessibilité financière aux ARV.....	62
3.1.4.1. Evolution du prix des ARV de 1999 à 2003 (cas de la CAMEG).....	62
3 2. CIRCUIT DE DISTRIBUTION DES ARV AU BURKINA FASO.....	64
3 2.1. Structures distribuant les ARV au Burkina Faso.....	64
3 2.2. Approvisionnement en ARV par la CAMEG.....	65
3 2.3. Distribution des ARV par la CAMEG.....	65
3.3. DISPENSATION DES ARV.....	66
3.3.1. Prescription des ARV.....	66
3.3.1.1. Structures ayant prescrit les ARV à Ouagadougou en 2002.....	66
3.3.1.2. Répartition des structures ayant prescrit les ARV selon leur statut.....	67
3. 3.1.3. Prescription des ARV par les différentes structures selon leur statut.....	67
3. 3.1.4. Prescripteurs des ARV.....	68
3.3.2. Dispensation des ARV au niveau de la CAMEG.....	70
3.3.2.1. Profil des clients.....	71
3.3.2.2. Circuit interne de gestion de la délivrance des ARV.....	71
3.3.2.3. Délivrance des ARV à la CAMEG en 2002.....	72

3.3.3. Structures autres que la CAMEG dispensant les ARV à Ouagadougou.....	73
3.3.3.1. Statut des structures dispensant les ARV à Ouagadougou.....	74
3.3.3.2. Modes et sources d'approvisionnement en ARV.....	74
3.3.3.3. Centre de Traitement Ambulatoire (CTA).....	74
3.3.3.4. Association African Solidarity.....	75
3.3.3.5. Association Laafi La Viim.....	75
3.3.3.6. Centre médical Saint Camille, clinique médicale du camp de l'unité et l'infirmierie de la présidence.....	76
3.3.4. Dispensateurs des ARV.....	76
3.4. PROTOCOLES DES PRESCRIPTIONS.....	77
3.4.1. Répartition des prescriptions des ARV selon le protocole thérapeutique.....	77
3.4.2. Prescription des différents protocoles thérapeutiques par les services prescripteurs selon leur statut.....	77
3.4.3. Coûts des différents protocoles thérapeutiques.....	79
IV. DISCUSSIONS.....	81
4.1. LIMITES ET CONTRAINTES DE L'ETUDE.....	81
4.2. SITUATION DES ARV AU BURKINA FASO.....	81
4.2.1. Enregistrement des ARV.....	81
4.2.2. Disponibilité des ARV à la CAMEG.....	82
4.2.3. Accessibilité aux ARV.....	82
4.3. CIRCUIT DE DISTRIBUTION DES ARV.....	83
4.4. PRESCRIPTION DES ARV.....	84
4.4.1. De la compétence de certaines structures à prescrire les ARV.....	84
4.4.2. De la formation et de la compétence des prescripteurs d'ARV.....	85
4.4.3. De la prescription des protocoles thérapeutiques.....	86
4.5. DISPENSATION DES ARV.....	87
4.5.1. Au niveau de la CAMEG.....	87
4.5.2. Au niveau des autres structures.....	88
4.6. LE SUIVI DES PATIENTS.....	88
V. CONCLUSION.....	90
VI. RECOMMANDATIONS.....	91
VII. REFERENCE BIBLIOGRAPHIQUES.....	92
ANNEXES	
RESUME	

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I :	Formes recombinantes circulantes du VIH-1.....	13
Tableau II :	Caractéristique des protéines de VIH.....	14
Tableau III :	Molécules cellulaires exploitées par le VIH comme récepteurs pour son entrée dans l'hôte.....	16
Tableau IV :	Cellules sensibles au VIH.....	16
Tableau V :	Définition du SIDA de l'adulte africain 1986.....	26
Tableau VI :	Classification des manifestations de l'infection par le VIH en stades cliniques OMS (1990).....	29
Tableau VII :	Classification du SIDA du CDC (1993).....	30
Tableau VIII :	Indication des priorités pour les thérapies ARV en fonction du stade de la maladie et des installations de laboratoire disponible.....	35
Tableau IX :	Quand commencer un traitement antirétroviral ?.....	35
Tableau X :	Récapitulatif des antirétroviraux selon leur mécanisme d'action.....	38
Tableau XI :	Associations recommandées en trithérapie pour le traitement initial.....	42
Tableau XII :	Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse.....	43
Tableau XIII :	Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse.....	43
Tableau XIV :	Inhibiteurs de la protéase.....	54
Tableau XV :	Traitement alternatif proposé au Burkina Faso en fonction du traitement initial.....	50
Tableau XVI :	ARV enregistrés au Burkina Faso.....	60
Tableau XVII :	ARV commercialisés à la CAMEG.....	61
Tableau XVIII :	ARV recensés au niveau des structures de dispensation mais non disponibles à la CAMEG.....	62
Tableau XIX :	Evolution du coût des ARV à la CAMEG de 1999 à 2003.....	63
Tableau XX :	Laboratoires fournissant les ARV à la CAMEG.....	65
Tableau XXI :	Répartition des structures ayant prescrit les ARV à Ouagadougou en 2002 selon leur statut.....	67
Tableau XXII :	Répartition des ordonnances d'ARV par service prescripteur.....	68
Tableau XXIII :	Répartition des structures dispensant les ARV selon leur statut.....	74
Tableau XXIV :	Répartition des structures dispensant les ARV selon leurs modes et sources d'approvisionnement en ARV.....	74

Tableau XXV : Répartition des dispensateurs des ARV selon leur qualification.....	76
Tableau XXVI : Répartition des ordonnances prescrites par protocole thérapeutique.....	77
Tableau XXVII : Répartition des protocoles thérapeutiques par service prescripteur.....	78
Tableau XXVIII : Coûts actuels des différents protocoles de la trithérapie (cas de la CAMEG).....	80
Tableau XXIX : Coûts actuels des différents protocoles de la bithérapie.....	80
Tableau XXX : Coûts actuels des différents protocoles de la quadrithérapie.....	80

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Morphologie et structure du VIH	8
Figure 2 : Organisation du génome du VIH.....	
Figure 3 : Le cycle de réplication du VIH.. ..	17
Figure 4 : Mécanisme d'action des INTI.....	39
Figure 5 : Mécanisme d'action des INNTI.....	40
Figure 6 : Circuit de distribution et de dispensation des médicaments au Burkina Faso.....	51
Figure 7 : Circuit des ARV au Burkina Faso.....	64
Figure 8 : Répartition des prescripteurs des ARV par tranche d'âge.....	68
Figure 9 : Répartition des prescripteurs en fonction de leur durée d'exercice professionnel..	69
Figure 10 : Répartition des prescripteurs des ARV par tranches d'âge selon l'ancienneté dans la prescription des ARV.....	69
Figure 11 : Comparaison des pourcentages des protocoles thérapeutiques prescrits et ceux dispensés à la CAMEG en 2002.....	71

SIGLES ET ABREVIATIONS

AAS :	Association African Solidarity
ADN:	Acide désoxyribonucléique
ALAVI :	Association Laafi La Viim
ARN:	Acide ribonucléique
ARV :	Antirétroviral
CAMEG :	Centrale d'Achat des Médicaments Essentiels Génériques
CD :	Cluster of Differentiation
CDC :	Centers deaseases control
CHU-YO :	Centre Hospitalier Universitaire Yalgado OUEDRAOGO
CMH:	Complexe majeur d'histocompatibilité
CMV :	Cytomégalovirus
CNLS :	Conseil National de Lutte contre le SIDA
CPK :	Créatinine Phospho Kinase
CRF :	Forme recombinant circulant
CTA :	Centre de traitement Ambulatoire
DCI :	Dénomination Commune Internationale
DDA :	Didésoxyadénosine
DDATP :	Didésoxyadénosine triphosphate
DDC :	Didésoxycytidine
DDCTP :	Didésoxycytidine triphosphate
DGPML :	Direction Générale de la Pharmacie, du Médicament et des Laboratoires
HTLV :	Human T lymphocyte virus
INNTI :	Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse
INTI :	Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse
IP :	Inhibiteur de la protéase
IST :	Infection Sexuellement Transmissible
LAV:	Lymphadenopathy associated virus
LCR:	Liquide Céphalo Rachidien
LTR :	Long terminal repeat
NEF:	Negative expression factor
NFS :	Numération Formule Sanguine

OMS :	Organisation mondiale de la santé
ONG :	Organisation Non Gouvernementale
ONU :	Organisation des Nations Unies
PVVIH :	Personnes Vivant Avec le VIH
REV:	Regulator of viral protein expression
RRE :	Rev responsible element
SIDA :	Syndrome d'immunodéficience acquise
TM :	Transmembranaire
VIF :	Virion infectivity factor
VIH :	Virus de l'immunodéficience humaine
VPR:	Viral protein R
Vpu:	Viral protein u
VPx:	Viral protein x

“Par délibération, l’Unité de Formation et de Recherche en science de la santé a arrêté que les opinions émises dans les dissertations doivent être considérées comme propre à leurs auteurs et qu’elle n’entend leur donner aucune approbation ni improbation”.

INTRODUCTION
&
ENONCE DU PROBLEME

I. INTRODUCTION

Les premiers cas du Syndrome d'Immuno Déficience Acquise (SIDA) ont été décrits en 1981 aux Etats-Unis. Le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) a été identifié depuis 1983 comme l'agent étiologique du SIDA. A ce jour, deux types de VIH (VIH-1 et VIH-2) ont été identifiés. Aujourd'hui, le VIH/SIDA touche des millions de personnes à travers le monde et particulièrement l'Afrique qui reste de loin le continent le plus affecté [7].

Selon les estimations du programme des Nations Unies sur le SIDA, en Afrique, le SIDA est un génocide silencieux. L'Afrique subsaharienne, de loin la région la plus touchée, abritait en 2002, 29,4 millions de personnes infectées soit 70% des 42 millions de séropositifs dans le monde. 3,5 millions de nouvelles infections s'y sont produites en 2002 et l'épidémie a tué environ 2,4 millions d'Africains au cours de l'année écoulée. 10 millions de jeunes (entre 15 et 24 ans), près de 3 millions d'enfants de moins de 15 ans vivent avec le VIH et 58% des adultes séropositifs sont des femmes. Seule une minuscule fraction des millions d'Africains qui ont besoin d'un traitement antirétroviral en bénéficient [32].

Le Burkina Faso, à l'instar de la plus part des pays en développement avait axé sa stratégie de lutte contre l'infection à VIH sur la prévention de la transmission de la maladie. Cependant, cette politique a montré ses limites malgré les efforts fournis. En effet, de 10 cas recensés en 1986, le pays abrite de nos jours plus de 600 000 séropositifs et 60% des victimes de l'infection appartiennent aux tranches d'âges productives (15 à 49 ans) [9]. La demande de prise en charge notamment médicale et thérapeutique des personnes infectées par le VIH s'est faite de plus en plus grande.

Pendant longtemps, la prise en charge thérapeutique des personnes vivant avec le VIH (PVVIH) ne se limitait qu'au traitement des infections opportunistes. A partir des années 1987, les médicaments Antirétroviraux (ARV), actifs sur le VIH, ont été mis sur le marché et se sont révélés efficaces dans les pays du Nord. En Afrique, l'efficacité de ces thérapies antirétrovirales, pendant longtemps controversée, a été par la suite établie et leur introduction a conduit à des nouvelles demandes de la part des malades. L'accès aux ARV s'est avéré nécessaire.

Il faut reconnaître que les ARV ne sont pas des médicaments ordinaires. En effet, ils imposent de nombreuses contraintes aussi bien aux malades qu'aux prescripteurs. En plus de leurs coûts très élevés, leur prescription optimale exige la connaissance des molécules, de leurs effets secondaires, des protocoles thérapeutiques, et des conditions exigées pour l'obtention de meilleurs résultats thérapeutiques. Ces conditions sont très faiblement satisfaites au niveau

des pays pauvres comme le Burkina Faso où, 45,3% de la population vit en dessous du seuil de pauvreté. La situation se dégrade d'avantage lorsqu'on examine le dernier rapport du Programme des Nations Unies pour le Développement (PNUD) où, sur 175 pays classés, le Burkina Faso occupe la 173^{ème} place. De ce fait, la prise en charge thérapeutique des PVVIH pose un problème économique grave. L'accès aux ARV reste hypothétique dans les pays pauvres.

II. ENONCE DU PROBLEME

Officiellement, au Burkina Faso, plus de 600 000 personnes vivent avec le VIH. Environ 100 000 malades ont besoin d'un traitement antirétroviral. Présentement moins de 5000 patients bénéficient des ARV, soit à peine 5% de ceux qui en ont besoin [9].

Or depuis leur mise sur le marché, les ARV ont suscité de grands espoirs aussi bien chez les personnes infectées par le VIH que chez les soignants. En effet, chez des personnes infectées par le VIH, les ARV ont permis la réduction de la charge virale jusqu'à des seuils souvent indétectables. Le nombre d'hospitalisation des malades sous ARV a diminué de manière significative. Une amélioration de leur qualité de vie a été observée et par conséquent l'augmentation de la durée de leur survie.

Pendant plus d'une décennie, les personnes infectées par le VIH et les malades du SIDA n'ont pas eu accès aux médicaments antirétroviraux au Burkina Faso. A partir de 1996 quelques rares nantis pouvaient s'acheter les ARV dans les officines privées. En 1998, après un atelier de consensus national, des ARV ont été officiellement introduits. En Avril 1999, sur recommandation du ministère de la santé, la Centrale d'Achat des Médicaments Essentiels Génériques et des consommables médicaux (CAMEG) a commencé la vente des ARV.

En juin 2000, les spécialistes ont élaboré des normes et protocoles de prise en charge des personnes infectées et affectées par le VIH/SIDA. Au niveau thérapeutique, les conditions suivantes ont été retenues pour la prescription des ARV : des prescripteurs formés et compétents ; la disponibilité d'examens complémentaires ; des centres agréés ; une disponibilité constante des ARV ; l'adhésion du patient et sa capacité financière à acheter les médicaments et à assurer les examens complémentaires ; la création de bonnes conditions pour l'observance du traitement. Pour la prescription des ARV, ces conditions doivent être réunies.

De nos jours, de plus en plus, des PVVIH bénéficient des ARV au Burkina Faso. De nombreuses structures notamment sanitaires, des Organisations Non Gouvernementales

(ONG) et des associations interviennent dans la prescription et la dispensation des ARV dans des conditions qui ne sont pas toujours bien définies. Or, les ARV constituent une classe médicamenteuse encore peu connue et méritent de ce fait la plus grande attention et la plus grande prudence. En effet l'utilisation anarchique de ces médicaments pourrait être très lourde de conséquences : augmentation des effets indésirables graves, inefficacité du traitement, développement des résistances virales. C'est pourquoi, à travers cette étude, nous nous sommes proposés d'examiner la situation des ARV au Burkina Faso. Nous avons cherché à savoir l'état de la disponibilité des ARV, leur système de prescription et dispensation par rapport aux cadres de normes et protocoles qui ont été établis afin de permettre une meilleure organisation pratique de la prise en charge thérapeutique des PVVIH.

**PREMIERE PARTIE : REVUE DE LA
LITTERATURE**

I. Le VIH

1.1. HISTORIQUE

En juin 1981, aux Etats-Unis, les Centers Diseases Control (CDC) d'Atlanta rapportèrent cinq cas de pneumonies à *Pneumocystis carinii* observés à Los Angeles chez des jeunes homosexuels en bonne santé antérieure [11]. Un nombre inhabituellement élevé de cas de sarcome de Kaposi fut décrit ensuite dans une population analogue. Peu de temps après, des cas semblables furent signalés en Haïti et en Afrique. La possibilité d'une maladie nouvelle, d'allure épidémique, fut alors évoquée, et il apparut que le vecteur était un agent transmissible par voie sexuelle et voie sanguine, puisque des cas étaient décrits chez des sujets toxicomanes et des malades transfusés, notamment chez des hémophiles. La voie fœto-maternelle paraissait constituer également un mode de contamination, comme le montraient les premières observations d'immunodéficience clinique chez des enfants nés de mères appartenant à un groupe exposé à cette maladie.

L'agent infectieux de cette nouvelle pathologie, qui fut appelé Syndrome d'ImmunoDéficience Acquisée (SIDA), fut identifié pour la première fois en 1983 en France, à l'Institut Pasteur, grâce à une étroite collaboration avec des équipes hospitalo-universitaires [2]. Le vecteur était un virus et son identification fut réalisée à partir d'un ganglion prélevé chez un sujet homosexuel français qui présentait une symptomatologie évocatrice de la nouvelle maladie (il s'agissait d'une lymphadénopathie généralisée et persistante). Le virus fut reconnu comme appartenant à la famille des rétrovirus et fut initialement dénommé lymphadenopathy associated virus (LAV). Un an après, d'autres équipes, dont celle de Robert GALLO aux Etats-Unis, confirmèrent la découverte de l'Institut Pasteur en isolant à leur tour cet agent viral, qui reçut les années suivantes différentes appellations (HTLV-III, ARV etc.). En 1986 une commission de nomenclature internationale lui donna sa désignation définitive : human immunodeficiency virus (HIV), en français « virus de l'immunodéficience humaine »(VIH). Toujours en 1986, un second VIH, également responsable du SIDA, fut isolé chez des sujets originaires d'Afrique de l'Ouest [4]. Il fut appelé VIH-2, pour le distinguer du premier virus découvert qui fut désormais désigné comme le VIH de type 1 (VIH-1)

Depuis lors, la maladie n'a cessé de progresser dans le monde. De nos jours, les VIH/SIDA sont endémo-épidémiques dans tous les pays du monde. Ils affectent surtout les homosexuels masculins et les utilisateurs de drogues par voie intraveineuse dans les pays développés, alors que dans les pays en développement, toutes les catégories de population sont concernées.

L'épidémie a commencé à la fin des années 70 et au début des années 80 en Amérique du Nord, dans les Caraïbes, en Europe de l'Ouest, en Australie, au Japon et en Afrique Subsaharienne. Elle remonte en fin 1980 en Asie du Sud et du Sud-Est et au début des années 90 pour l'Europe centrale et de l'Est. De nos jours le VIH/SIDA est un important problème mondial.

1.2. DEFINITION ET CLASSIFICATION DES VIH

Les VIH appartiennent à la famille des rétrovirus [6]. Ces virus sont définis principalement par leur mode de réplication qui passe par une étape de rétrotranscription de leur matériel génétique constitué de deux molécules d'ARN identiques en ADN. Cette étape indispensable à la multiplication du virus est possible grâce à une enzyme présente dans le virus : la transcriptase inverse (TI) ou reverse transcriptase.

Il existe trois catégories de rétrovirus classées selon des critères de pathogénie et de divergences génétiques : les oncovirus, les lentivirus et les spumavirus [6]

-les oncovirus, sont souvent associés à des tumeurs ou à des leucémies. Les virus de la leucémie T de l'adulte (HTLV-I et HTLV-II) appartiennent à cette catégorie.

-les spumavirus ne paraissent jusqu'à présent associés à aucune pathologie humaine ni animale.

-les lentivirus, qui génèrent des maladies à évolution lente et sont cytopathogènes en culture : les VIH appartiennent à cette catégorie.

1.3. MORPHOLOGIE ET STRUCTURE DU VIH

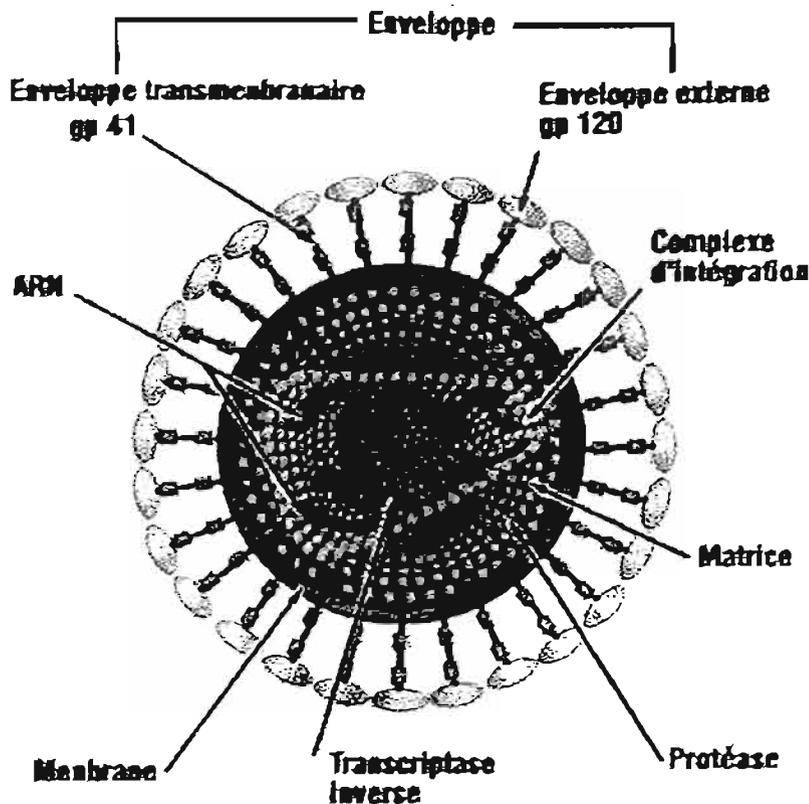


Figure 1 : Morphologie et structure du VIH [20]

Lorsqu'ils sont libérés par bourgeonnement à la surface des cellules qui les produisent, les VIH, observés sous le microscope électronique se présentent schématiquement sous la forme de particules sphériques de 80 à 120 nm de diamètre constituées de [6]

- Une membrane d'origine cellulaire entourant la particule virale et dans laquelle sont encrées les molécules de glycoprotéines d'enveloppe (SU gp120) et de glycoprotéines transmembranaires (TM gp41).

- La matrice : l'intérieur de la particule virale est tapissé de molécules correspondant aux protéines de la matrice (p17 MA) et contient également la protéase virale.

- La capside et son contenu : la capside virale, qui se présente sous une forme de trapèze au centre de la particule virale est constituée de protéine (p24 CA). C'est à l'intérieur de cette capside virale que sont présentes les protéines de la nucléocapside (NC p7), deux des trois enzymes virales (la transcriptase inverse et l'intégrase) et le matériel génétique du Virus constitué de deux molécules d'ARN identiques.

- Le génome viral. chaque molécule d'ARN viral est flanquée à chaque extrémité d'une région répétitive R et de régions appelées U5 et U3. Elle est constituée d'environ 9000 nucléotides dont une majeure partie correspond aux trois gènes rétroviraux classiques appelés

gag, pol et env. C'est à partir de ces trois gènes que sont respectivement synthétisées les protéines internes du virus (p17MA, p24CA et p7NC), les trois enzymes virales (protéase, transcriptase inverse et intégrase) et les glycoprotéines d'enveloppe (SU gp120 et TM gp41). Cependant l'organisation du génome du VIH est plus complexe que celle des rétrovirus classiques puisqu'il contient au moins six gènes supplémentaires qui codent pour des protéines de régulation : vif, vpr, tat, rev, vpu et nef. Ces protéines, dont les fonctions ne sont pas toujours parfaitement élucidées interviennent entre autres au niveau de la réplication virale et sont identifiées, pour la plupart, dans les cellules infectées [6]

1.4. ORGANISATION DES GENOMES DU VIH

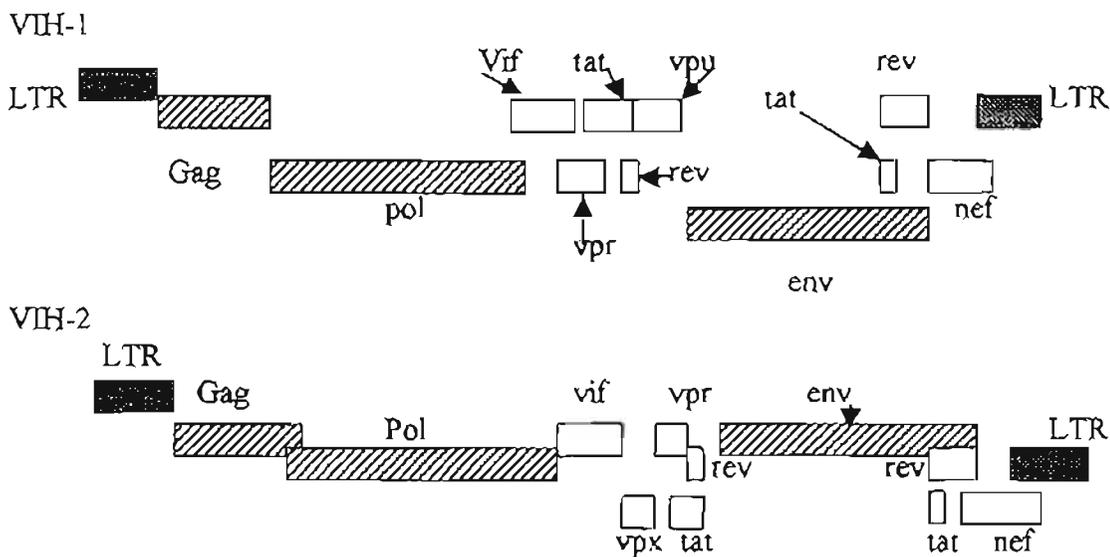


Figure :2 Organisation du génome des VIH

Le VIH possède deux molécules d'ARN simples brins identiques, d'une longueur d'environ 9000 paires de base [24]. Comme tous les rétrovirus les génomes du VIH sont composés de l'extrémité 5' vers l'extrémité 3', de 3 gènes caractéristiques des rétrovirus : gag-pol-env [31].

-Le gène gag (groupe antigène) code pour un précurseur polypeptidique qui est clivé par la protéase virale en trois protéines de la nucléocapside. Les poids moléculaires de ces protéines varient selon les types de VIH. Ces protéines sont :

P15 : protéine associée à l'ARN, souvent dissociée en p7 et p9 (p12 pour le VIH-2).

P17 : protéine de la matrice, située immédiatement sous l'enveloppe (p16 pour le VIH-2)

P24 : protéine majeure (p26 pour le VIH-2).

-Le gène pol (polymérase) code pour la synthèse des enzymes virales nécessaires à la réplication du virus dans la cellule hôte .

P66/P51 : transcriptase inverse ou reverse transcriptase (p68 pour le VIH-2)

P31 : intégrase ou endonucléase (p34 pour le VIH-2)

P12 : protéase virale.

-Le gène env (enveloppe) code pour la synthèse des glycoprotéines d'enveloppe. Ce gène code en effet, pour un précurseur polypeptidique, qui est clivé en deux glycoprotéines (gp) par une protéase cellulaire. Ce sont :

Gp120 : glycoprotéine externe (gp125 pour le VIH-2)

Gp41 : glycoprotéine transmembranaire, qui traverse la double couche lipidique (gp36 pour le VIH-2).

Les trois gènes de structure gag, pol et env sont encadrés par deux séquences répétitives appelées Long Terminal Repeat (LTR), présentes à chaque extrémité de l'ARN proviral. Elles interviennent au cours de l'intégration du virus dans le génome de la cellule hôte, ainsi que dans le contrôle de la transcription, car elles contiennent des éléments promoteurs nécessaires à l'expression des gènes.

Outre ces trois gènes caractéristiques des rétrovirus, le VIH possède dans la région centrale de son génome, des petites phases de lecture codant pour 6 gènes dits « accessoires » et qui sont des gènes de régulation [24]. Ce sont :

-VIF : Virion Infectivity Factor ou facteur d'infectivité du virion

-NEF : Negative expression factor ou facteur d'expression négative

-VPR : Viral Protein R ou protéine virale R

-Tat : transactivator (Transactivateur)

-REV : Regulator of viral protein expression ou régulateur de l'expression de la protéine virale

Le VIH-1 possède un gène accessoire appelé VPU (Viral Protein U ou protéine virale U) qui n'existe pas chez le VIH-2. A l'inverse, le VIH-2 possède le gène accessoire VPX (Viral protein X ou protéine virale X) qui n'existe pas chez le VIH-1. Cependant le VPX pourrait résulter de la duplication du VPR [14]

1.5. VARIABILITÉ GÉNÉTIQUE DU VIH

1.5.1. Types de VIH

La variabilité virale est une des caractéristiques majeures du virus et prédomine dans certaines régions du génome, notamment au niveau du gène env. Il existe actuellement deux types de VIH : VIH-1 et VIH-2 dont la variabilité se situe à différents niveaux [24] :

-Variation de taille des génomes : VIH-1

-Variation génétique : vpu (VIH-1) et vpx (VIH-2)

-Variation de séquences nucléotidiques.

Globalement, il existe 40 à 50% d'homologie de séquences nucléotidiques entre le VIH-1 et le VIH-2 [34].

Selon les gènes, les homologies entre les séquences nucléotidiques des gènes gag et pol de VIH-1 et de VIH-2 sont plus importantes (> 50%) que celles existant entre leurs gènes env (< 40%) et leurs gènes accessoires non-vpu et non-vpx.

1.5.2. Groupes

L'analyse génétique des variants du VIH-1 a permis leur classification en 3 groupes [35].

-Groupe M (Major ou Main)

-Groupe O (Outlier)

-Groupe N (Nouveau ou Non-M, Non-O)

Les souches de groupe M sont responsables de plus de 99% des infections à VIH dans le monde. Les variants du groupe O sont essentiellement retrouvés chez les sujets infectés Africains, en particulier ceux originaires du Cameroun et de certains de ses pays voisins en Afrique Centrale. Le groupe N de découverte récente, semble essentiellement présent chez des patients Camerounais [34].

Le VIH-2 est homogène.

1.5.3. Sous-types.

A l'intérieur des groupes, l'analyse phylogénétique des séquences en acides nucléiques au niveau des gènes env et/ou gag ou des séquences en acides aminés a permis de définir des sous-types [34].

- **Au niveau du VIH-1 :**

Le groupe M qui comportait 11 sous-types (A à K) n'en comprend plus que 9 (A, B, C, D, F, G, H, J et K) : les prototypes des sous-types E et I sont des recombinants de sous-types déjà existants. Il existe des variants ou sous-groupes au sein de certains sous-types : F (F1, F2, F3). Les degrés de divergence sont aussi importants dans les sous-types B et D qui devraient être considérés comme des sous-groupes mais cela nécessiterait un bouleversement de la nomenclature actuelle.

La distribution géographique de ces sous-types varie selon les pays et les groupes de transmissions. En Europe et aux Etats-Unis, le sous-type B est très majoritaire. En Thaïlande, il existe deux génotypes (Thai A et Thai B) qui correspondent respectivement aux sous-types

E et B (le sous-type E est retrouvé chez les hétérosexuels, le sous-type B chez les toxicomanes). En Afrique, tous les sous-types ont été décrits, mais le sous type A apparaît actuellement prédominant. Le sous-type C a été décrit en Inde et en Chine du Sud. Le sous-type F est présent en Roumanie et au Brésil. Plus récemment, les sous-types H et G ont été observés en Europe de l'Est et en Afrique [34].

Dans le groupe O, deux souches appelées ANT70 et MVP510 ont été initialement identifiées chez des sujets Camerounais. Ces isolats ont la plus faible homologie de séquence avec les souches de références VIH-1. L'isolat ANT70 a respectivement 68, 74% et 50% d'homologie avec les gènes gag, pol et env de la souche VIH-1 Lai. Depuis, d'autres isolats ont été obtenus, en particulier chez des patients originaires du Cameroun et du GABON, où, le groupe O est endémique avec une prévalence respective de 5% et 8% chez des sujets séropositifs pour le VIH-1. En France, une dizaine de patients le plus souvent originaires du Cameroun ont été identifiés comme porteur de ce variant [34].

Cette diversité génétique existe également au sein de chaque sous-type et au sein de chaque individu. Il existe en effet chez les patients infectés, une multitude de « quasi-espèces ». La variabilité intra-individuelle du VIH-1 est liée à des mutations ponctuelles dues à des erreurs de lecture de la transcriptase inverse (le taux d'erreurs de cette enzyme est d'environ un pour 10 000 à 100 000 nucléotides, soit en moyenne une erreur par génome et par cycle de réplication). Ce taux d'erreur est lui même lié au taux élevé de cycles de réplication dû à la régulation complexe et efficace de l'expression virale), ainsi qu'à des délétions, des duplications et des recombinaisons d'une molécule d'ARN à une autre ou même au sein d'une même molécule. Il pourrait exister, par ailleurs, une sélection des variants viraux en fonction de leurs tropismes cellulaires, de leurs capacités de réplication, de leurs caractères antigéniques. La genèse de ces différents variants (dits quasi-espèces) est permanente, mais diffère selon l'organe et le stade de l'infection.

La variabilité du VIH-1 touche surtout la partie du gène env codant pour la gp120. Cependant même au sein du gène env, il existe des régions hyper conservées que séparent des régions hypervariables : ces régions conservées sont exposées au système immunitaire et sont impliquées dans le cycle viral, notamment dans la reconnaissance du récepteur CD4 des cellules cibles. Certaines régions hypervariables de l'enveloppe (dont la boucle V3) comportent cependant des épitopes intervenant dans la réponse immune cellulaire et humorale avec notamment la production d'anticorps neutralisants. L'élaboration de vaccins dirigés contre l'enveloppe virale doit donc prendre en compte le phénomène de variabilité virale.

- **Au niveau du VIH-2**

Des isolats ont montré un degré similaire d'hétérogénéité inter et intra individuelle. Le VIH-2 comporte actuellement 7 sous-types de A à G [48]

1.5.4. Les formes recombinantes circulantes

- **Recombinaisons inter sous-types des souches de groupe M**

Sous l'influence des facteurs divers, des recombinaisons génomiques peuvent survenir chez des patients infectés par des virus génétiquement divergents. Les cas actuellement connus proviennent des souches de groupe M. Selon la nomenclature actuelle, une CRF est désignée par un numéro d'identification avec les lettres qui indiquent les sous-types impliquées dans la recombinaison. Si le génome du virus recombinant contient des séquences provenant de plus de 2 sous-types, les lettres sont remplacées par "cpx" qui signifie complexe. De nos jours, 12 CRF ont été caractérisées.

Tableau I : Formes recombinantes circulantes du VIH-1 [34, 48]

nom de la CRF	Sous-types impliqués	Distribution géographique
CRF01-AE	A,E	Prédominant en Asie du Sud-Est; sporadique en Afrique Centrale
CRF02-AG	A,G	Prédominant en Afrique de l' Ouest et dans l'Ouest de l' Afrique Centrale
CRF03-AB	A,B	Russie
CRF04-cpx	A,G,H,K	Grèce, Chypre
CRF05-DF	D,F	République Démocratique du Congo (RDC)
CRF-06-cpx	A,G,J,K	Afrique de l'Ouest :Mali, Sénégal, Niger, Burkina Faso, Nigeria)
CRF07-BC	B',C	Nord-Ouest de la Chine
CRF08-BC	B',C	Sud-Est de la Chine
CRF09-cpx	Non publiés	Sénégal, Etats-Unis
CRF10-CD	C,D	Tanzanie
CRF11-cpx	A,G,F,J	Afrique Centrale : (Cameroun, République Centrafricaine, Gabon)
CRF12-BF	B,F	Brésil, Argentine

- **Recombinants inter-groupes de VIH-1**

La grande divergence entre les groupes M, O, et N du VIH-1 avait fait penser que leurs recombinaisons n'étaient pas possibles ; mais récemment des virus mosaïques M/O qui peuvent se répliquer activement in vitro et in vivo ont été caractérisés au Cameroun.

Aucun cas de recombinaison entre M et/ou O et N n'a encore été caractérisé [34].

- **Recombinaisons inter-types**

Malgré la co-circulation des VIH1 et VIH-2 et l'existence de double réactivité sérologique dans certaines régions d'Afrique en particulier, à ce jour aucun cas de recombinaison inter-type n'a été caractérisé [34].

1.6. PROTEINES VIRALES : ANTIGENES DES VIH

Les différents gènes des VIH codent pour la synthèse de protéines constitutives de la particule virale, des protéines enzymatiques, des protéines de régulation de la réplication et de la maturité du virion. Leurs degrés d'antigénicité sont variables : certaines protéines sont fortement antigéniques alors que d'autres le sont peu.

Les homologies de séquences nucléotidiques se traduisent par des homologies de séquences des acides aminés dans les protéines virales synthétisées : les homologies de composition en acides aminés entre les deux types de virus varient entre 35 et 60%. L'une des conséquences de cette homologie de composition en acides aminés entre VIH-1 et VIH-2 est l'existence de réactions croisées entre protéines de VIH-1 et sérums des sujets infectés par le VIH-2 et inversement. Ces réactions croisées sont mises en évidence dans différents tests sérologiques de dépistage des VIH : Elles sont surtout importantes pour la nucléocapside (produite de gag), l'intégrase et la transcriptase inverse (produites de pol) [31].

Tableau II : Caractéristiques des protéines de VIH [31]

gène	Nom des protéines	PM (kD) des protéines par types de VIH		Localisation	Antigénicité relative
		VIH-1	VIH-2		
<i>gag</i>	Précurseur	P55, p40	P56	Cellule infectée	Modérée
	CA	P24	P26	Virion	Modérée à forte
	MA	P17	P16	Virion	Faible
	NC	P16(p9,p7)	P16	Virion	Faible à modérée»
<i>pol</i>	Précurseur			Cellule infectée	
	TI	P66/p51	P68/p53	Virion cellule infectée	
	PR	P10		Virion cellule infectée	
	IN/EN	Gp32-34	P34	Virion cellule infectée	
<i>env</i>	Précurseur	Gp160	gp140	Cellule infectée	Très forte
	TM	Gp41	gp32-40	Virion cellule infectée	Forte
	SU	Gp120	gp150/gp125	Virion cellule infectée	Très forte
<i>tat</i>	TAT	P14-15	P14-15	Cellule infectée	Faible
<i>rev</i>	REV	P20	P20	Cellule infectée	
<i>nef</i>	NEF	P27	P27	Virion cellule infectée	Faible
<i>vpr</i>	VPR	P18	P18	Virion cellule infectée	
<i>vif</i>	VIF	P23	P23	Virion cellule infectée	Faible
<i>vpu</i>	VPU	P15-16	-	Cellule infectée	
<i>vpx</i>	VPX	-	P14-16	Cellule infectée	

1.7. TROPISME CELLULAIRE, RECEPTEURS ET CO-RECEPTEURS DU VIH

Les cellules sensibles à l'infection virale sont essentiellement celles qui expriment sur leur membrane le récepteur CD4 du virus [27]. Ces cellules incluent la sous population lymphocytaire CD4, les cellules de la lignée monocyttaire macrophagique (qui paraissent servir au virus de réservoir principal et de véhicule), les cellules folliculaires dendritiques présentes dans les ganglions, les cellules dendritiques, les cellules de Langerhans de l'épiderme et des muqueuses rectales et vaginales, les cellules microgliales cérébrales.

Les souches virales se distinguent selon leur tropisme préférentiel, lymphocytaire ou monocyttaire macrophagique.

Par ailleurs des cellules ne comportant pas le récepteur CD4 à leur surface s'avèrent également sensibles à l'infection par le virus [31]. C'est le cas de certains précurseurs hématopoiétiques, des fibroblastes et certaines cellules intestinales et nerveuses. Un autre mode de pénétration du virus dans les cellules du système monocyte-macrophage impliquerait le récepteur Fc des immunoglobulines et le récepteur du complément lorsque le virus est complexé avec ses anticorps spécifiques [31].

Le VIH est responsable, dans les cellules lymphoïdes qu'il infecte, d'un effet cytopathogène consistant en la formation de syncytia (cellules mononuclées géantes), qui entraînent la lyse cellulaire. Ce phénomène résulte de l'interaction entre le récepteur CD4 et l'enveloppe du virus, qui est suivie de la fusion entre les lymphocytes CD4 non infectés et les lymphocytes CD4 infectés exprimant à leur surface l'antigène gp120. Les différentes souches virales se caractérisent donc par leurs propriétés biologiques définies selon leur tropisme cellulaire (monocytotropique et lymphocytotropique), selon leur capacité de réplication et enfin selon leur capacité à former des syncytia [31].

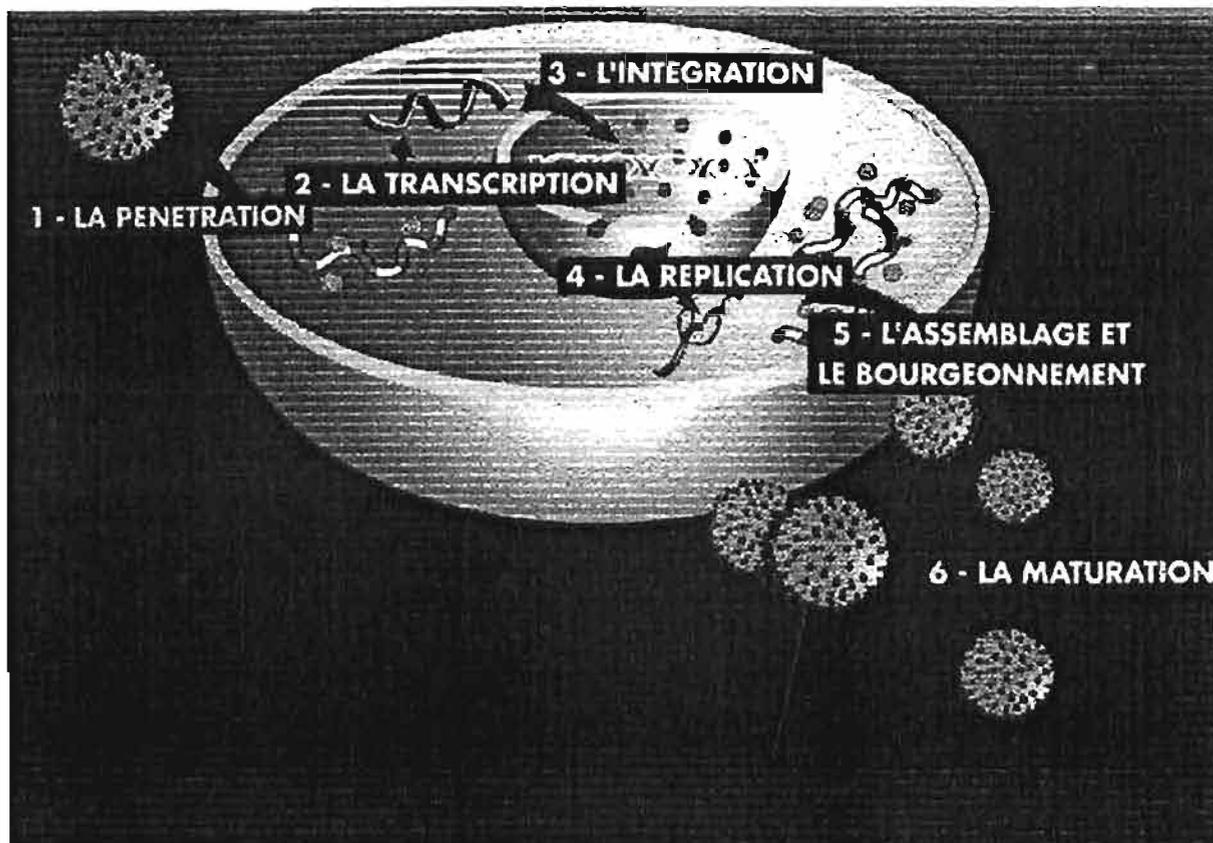
Tableau III : Molécules cellulaires exploitées par le VIH comme récepteurs pour son entrée dans l'hôte [47]

Virus	Récepteur	Co-récepteur(synonymes)
VIH-1	CD4	CXCR4 (Lestr, Fusine)
	CD4	CCR5 (CC CKR5)
	CD4	CCR3 (CC CKR3)
	CD4	CCR2b (CC CKR2b)
	CD4	BOB (GPR15)
	CD4	Bonzo (STRL33)
	CD4	US28
	CD4	CCR8 (Chem 1)
	CD4	APJ
	Galactosylcéramide	
VIH-2	CD4	CXCR4 (Lestr, Fusin)
	CXCR4 (Lestr, Fusin)	
	CD4	CCR8 (Chem 1)
	Galactosylcéramide	

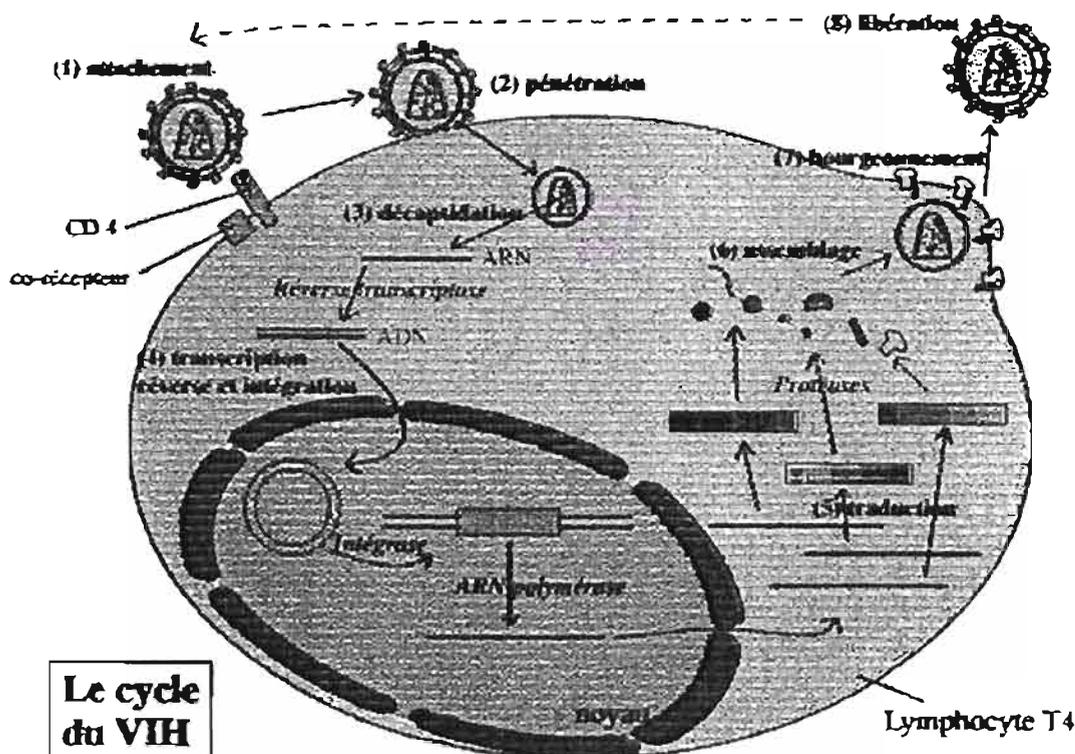
Tableau IV : Cellules sensibles au VIH [31]

Tissus	cellules
Hématopoïétique	Lymphocytes T CD4+ Lymphocytes B Monocytes/Macrophages Promyélocytes Mégacaryocytes
Cerveau	Cellules dendrites Macrophages Astrocytes
Autres	Cellules des capillaires endothéliaux Oligodendrocytes Cellules de l'épithélium intestinal Cellules entérochromaphilles intestinales Cellules de Langerhans de la peau Cellules de l'endocol ? Prostate ? Glandes salivaires ?

1.8. CYCLE DE REPLICATION DU VIH ET SA REGULATION



[19]



Le cycle du VIH

[20]

Figure 3 : Le cycle de réplication du VIH

Les principales étapes du cycle de réplication du VIH sont communes à tous les rétrovirus. La connaissance de ces étapes est essentielle pour la compréhension de la physiopathologie de l'infection à VIH et du mécanisme d'action des ARV. Le cycle répliatif du VIH comporte des événements précoces qui aboutissent à l'intégration du génome viral dans le génome de la cellule hôte et des événements plus tardifs dont résulte la formation de nouveaux virions [38]

1.8.1. Evènements précoces.

Ils comportent trois étapes majeures : la reconnaissance et l'entrée du virus dans la cellule hôte, la rétrotranscription du génome viral et son intégration dans le génome de la cellule.

- **Reconnaissance et entrée du virus**

L'entrée du virus dans la cellule s'effectue grâce à une reconnaissance spécifique et forte entre la glycoprotéine externe du VIH, la SU gp120 et son récepteur de haute affinité, la molécule CD4 [27,25]

Un domaine non variable situé à l'extrémité COOH de la SU gp120 se lie précisément au niveau de la seconde région hypervariable CDR2 du premier domaine (D1) du récepteur CD4 : sur cette molécule CD4, le site de fixation réside en un domaine *ig like* [36]. La liaison entre la gp120 et le récepteur CD4 de la cellule est de haute affinité et peut être bloquée *in vitro* par des anticorps monoclonaux anti-CD4 ou par des molécules CD4 recombinantes [8]. Cette liaison provoque une interaction induisant un changement conformationnel de la SU gp120. Ce changement conduit à l'exposition d'une région particulière de cette protéine (notamment le domaine V3) à la membrane cellulaire permettant sa reconnaissance par d'autres protéines de surface cellulaires appelées corécepteurs. Deux corécepteurs sont majoritairement utilisés par le VIH [27]. Il s'agit de molécules appelées CCR5 et CXCR4 dont la fonction habituelle est de reconnaître des substances solubles sécrétées par les cellules et connues sous le nom de chimiokines (substances chimio-attractantes).

Il s'ensuit un clivage par une molécule de surface à activité protéolytique de nature encore méconnue. Ce clivage est suivi d'un nouveau changement conformationnel qui permet le dégagement d'un domaine très hydrophobe de la gp41. La fusion des membranes virale et cellulaire survient alors, catalysée par l'extrémité N-terminale de la gp41 qui interagit probablement avec d'autres molécules de la surface cellulaire encore non identifiées. Cette fusion aboutit à l'entrée du VIH dans la cellule hôte sous la forme d'un complexe nucléo-protéique.

Le récepteur CD4 n'est toutefois pas la seule molécule impliquée dans l'entrée du virus dans la cellule hôte car des cellules ne comportant pas le récepteur peuvent être infectées. C'est le cas par exemple, des cellules épithéliales intestinales [15]. D'autres molécules de surface cellulaire ont donc été décrites comme étant des récepteurs (ou corécepteurs) alternatifs du VIH. C'est le cas, par exemple, du récepteur pour le fragment constant des immunoglobulines, des récepteurs pour le complément, de glycolipides (notamment le galactocéramide) ou encore d'autres récepteurs de chimiokines.

- **Rétrotranscription et intégration**

L'entrée du virus dans la cellule est suivie d'une étape importante : la rétrotranscription de l'ARN viral en un ADN complémentaire grâce à la transcriptase inverse. En effet, une fois entrée dans le cytoplasme cellulaire, l'ARN viral peut être transcrit au sein du complexe nucléo-protéique en un ADN proviral grâce à la transcriptase inverse. Un hybride ADN-ARN est progressivement formé. Les activités de la ribonucléase H et de l'ADN polymérase ADN dépendante de la reverse transcriptase permettent la formation d'un ADN double brin. Au cours de cette étape, deux régions répétées identiques (U3 RU5) appelées LTR sont formées à chaque extrémité de l'ADN proviral. Cet ADN proviral pénètre alors dans le noyau cellulaire infecté et peut après s'être circularisé, s'intégrer à l'ADN génomique de la cellule infectée. C'est au niveau des régions appelées LTR que l'ADN proviral, s'intègre dans l'ADN de la cellule infectée. Cette intégration nécessite le transport de l'ADN viral sous forme d'un complexe nucléoprotéique dans le noyau de la cellule et le clivage de l'ADN viral au niveau des LTR et de l'ADN cellulaire par une seconde enzyme du VIH : l'intégrase virale.

Il est noté que plusieurs molécules d'ADN proviral restent sous une forme épisomique, dont le rôle n'est pas connu.

L'ADN proviral intégré peut rester longtemps sous cette forme sans s'exprimer, comme dans un état de latence virale, et être transmis aux cellules filles lors de la mitose cellulaire. Il est établi que l'activation ou la multiplication des cellules hôtes facilite la rétrotranscription du VIH.

1.8.2. Evènements tardifs

Les évènements ultérieurs à l'intégration constituent les étapes tardives du cycle répliatif. Il s'agit d'étapes transcriptionnelles et post-transcriptionnelles dans lesquelles interviennent la machinerie cellulaire mais aussi des protéines de régulation du VIH.

- **L'expression virale et sa régulation : Les étapes transcriptionnelles**

La transcription de l'ADN proviral est réalisée par l'ARN polymérase II cellulaire. La synthèse de l'ARN viral est déclenchée à partir d'une extrémité (LTR5') qui sert de promoteur et se termine à l'autre extrémité (LTR3').

La protéine transactivatrice *tat*, par sa capacité à interagir avec l'ARN messager de séquence spécifique (*tar*) du promoteur viral, stimule la transcription des ARN messagers viraux et est ainsi responsable d'une augmentation de la synthèse des protéines virales dont résulte une abondante production de virions par la cellule infectée. Cependant, l'interaction de la protéine *tat* avec la séquence *tar* n'est fonctionnelle qu'en présence de facteurs cellulaires, qui se fixent également sur le promoteur LTR et agissent en synergie avec la protéine *tat* afin de contrôler l'activité de cette dernière, qui, trop intense, peut aboutir à la destruction de la cellule hôte, et donc être néfaste à la survie du virus. Le VIH utilise un second système de régulation responsable d'une expression virale équilibrée : il s'agit de la protéine *nev*, qui en se fixant à une séquence spécifique appelée RRE (*rev responsible element*) et situé dans le gène *env*, bloque partiellement l'épissage de l'ARN viral transcrit et inhibe ainsi la synthèse des protéines codées par les ARN messagers multiépissés, dont est issue, en particulier, la protéine *tat*. Cette régulation négative de l'expression virale par la protéine *rev* n'est pas la seule fonction de cette protéine régulatrice. Elle est également responsable d'une régulation positive de l'expression virale, de par son rôle dans le transport des ARN messagers transcrits dans le noyau vers le cytoplasme où s'effectue la synthèse des protéines virales.

La fonction de la protéine *nef* a fait l'objet de nombreuses controverses. Aujourd'hui, cette protéine qui, selon sa forme myristilée ou non, est localisée dans le cytoplasme ou associée aux membranes des cellules infectées. Elle apparaît clairement impliquée dans la synthèse active de virions par la cellule hôte, même si les mécanismes précis de ce contrôle positif restent à élucider [31].

Les trois autres protéines appelées « accessoires » du VIH-1 (*vif*, *vpr* et *vpu*) sont également impliquées dans la synthèse de virions infectieux par la cellule hôte par des mécanismes qui méritent d'être clarifiés. Ainsi la protéine *vif* qui participe au pouvoir infectieux des virions, serait impliquée dans la maturation des protéines virales. La protéine *vpr* semble nécessaire à la réplication du VIH dans les monocytes-macrophages et pourrait en agissant sur le cycle cellulaire, être à l'origine d'une expression virale de virions en l'absence de division cellulaire. Enfin, la protéine *vpu* participe aux événements tardifs du cycle de réplication du VIH en permettant la sortie des virions de la cellule hôte par bourgeonnement

Outre ces facteurs viraux, l'expression du virus par la cellule hôte est sous le contrôle de nombreux facteurs cellulaires (cytokines, facteurs de transcription tels que NF *kappa* B). Ces facteurs, par leur rôle dans l'activation de la cellule hôte du virus ou par leur expression dans des cellules activées contrôlent, de manière indirecte et/ou en synergie avec les protéines régulatrices du VIH le cycle de réplication du VIH dans la cellule hôte [31].

Le déroulement de l'expression virale proprement dite est le suivant : sous certaines conditions (intervention des protéines régulatrices virales ou cellulaires), la transcription de l'ADN proviral est activée dans la cellule hôte. Grâce à l'action des enzymes cellulaires, et notamment de l'ARN polymérase cellulaire de type II, l'ADN proviral est transcrit en ARN génomique et en ARN messenger. L'intensité de cette transcription est contrôlée en partie par les protéines virales régulatrices. L'ensemble de ces protéines est synthétisé sous forme de précurseurs protéiques inactifs, dont la fonctionnalité nécessite des étapes de maturation : clivage protéolytique, modifications traductionnelles (glycosylation) et post-traductionnelles (myristilation, phosphorylation).

Les ARN messagers précoces sont épissés et produisent les protéines régulatrices (*tat*, *rev*, *nef*), tandis que les ARN messagers tardifs vont produire les protéines de structure (*env*, *pol*, *gag*). La transcription du génome viral conduit à la synthèse d'un seul type d'ARN viral correspondant à toute la longueur de ce génome. Pour permettre une expression indépendante de ses nombreux gènes à partir de molécules d'ARN différentes, le VIH a recours à un épissage de son ARN. Cet épissage, dit épissage différentiel, a lieu dans le noyau et permet le découpage et le réassemblage de différents segments d'ARN. Les sites de coupure et d'assemblage sont déterminés par des signaux spécifiques.

Le processus aboutit à la fabrication d'une quantité importante d'ARN viraux dans le noyau de la cellule. Le transport de cet ARN sous sa forme complète de 9000 nucléotides et sous forme de taille réduite dans le cytoplasme de la cellule infectée est, quant à lui, sous le contrôle d'une seconde protéine de régulation : la protéine *rev*.

- **Assemblage du virus : les étapes post-transcriptionnelles**

Les ARN messagers viraux (ARNm) sont traduits en protéines virales dans le cytoplasme grâce à la machinerie de la cellule. Les ARNm de petites tailles donnent naissance aux protéines de régulation des VIH. Les ARNm de taille moyenne et de taille complète donnent naissance aux protéines constitutives des gènes *gag*, *pol*, et *env*. Ces Protéines sont synthétisées sous forme de précurseurs (polyprotéines) qui vont être clivées soit par la troisième enzyme virale (la protéase) pour la polyprotéine *gag-pol*, soit par des protéases

cellulaires pour la polyprotéine *env* qui donnera les glycoprotéines d'enveloppes. Ce clivage est un processus indispensable à la formation de virions matures et infectieux. La polyprotéine *env* subit aussi une glycosylation par les enzymes de la cellule. Ces premières étapes post-transcriptionnelles sont suivies d'un assemblage des protéines virales et de deux molécules d'ARN viral à proximité de la membrane cellulaire. Ce processus d'assemblage, qui aboutit à la formation de nouveaux virus bourgeonnant à la surface de la cellule, est sous le contrôle de mécanismes encore mal connus mais auxquels participent d'autres protéines de régulation des VIH comme les protéines *vpu* et *vif*. L'assemblage en particules virales a lieu sous la membrane de la cellule hôte. L'ARN génomique dans son intégralité est associé à la particule néoformée. L'ensemble de ce processus est suivi du bourgeonnement de la particule virale à la surface de la cellule. Le virus se détache ensuite de la membrane cellulaire et s'organise sous sa forme définitive.

1.8.3. Importance de la réplication du VIH sur l'évolution de l'infection

La connaissance des mécanismes complexes qui résultent en la fabrication de virus par la cellule infectée est particulièrement importante puisque c'est sur elle que repose le développement de stratégies thérapeutiques actuelles [21].

Ces processus sont, en effet, à la base du renouvellement rapide et constant du virus chez l'hôte, notamment au niveau des organes lymphoïdes, sièges de multiples interactions cellulaires et de processus de stimulation de cellules immunes. Cette stimulation aboutit, sans doute, à une multiplication et à une dissémination importante du virus dans l'organisme avec, pour conséquence, un niveau élevé de la charge virale circulante observée chez le malade.

C'est également au cours du processus de multiplication et dissémination du virus chez l'hôte qu'apparaissent ou sont sélectionnées des formes virales distinctes échappant aux réponses immunitaires naturelles ou induites de l'hôte, voire aux stratégies d'interventions thérapeutiques. Ainsi, ces processus sont également à la base de la variabilité génétique des VIH. Ils sont cependant indissociables des cellules de l'hôte dans lesquelles ils se produisent et sont contrôlés. Les cellules cibles des VIH jouent donc ainsi un rôle déterminant dans l'évolution de l'infection par le VIH chez l'homme [27].

1.9. EPIDEMIOLOGIE

1.9.1. Modes de transmission du VIH

Le VIH a trois modes de transmission [3].

- **La transmission sexuelle**

C'est le principal mode de dissémination du VIH. Tout rapport sexuel non protégé peut transmettre le virus. Les rapports homosexuels masculins constituent un danger particulièrement élevé, mais le virus se transmet également par contacts hétérosexuels, avec un risque qui paraît supérieur dans le sens homme \Rightarrow femme [31].

- **La transmission par voie sanguine**

Elle inclut :

- La transfusion sanguine et des dérivés sanguins ;
- La toxicomanie par voie veineuse ;
- L'accident professionnel par du matériel contaminé ;
- La transplantation d'organes provenant des sujets contaminés.

- **Les transmissions mère-enfant**

La transmission mère enfant du VIH résulte de contaminations survenant :

- Au cours de la grossesse : la voie hématogène transplacentaire, l'ingestion par le fœtus du liquide amniotique ;
- A l'accouchement : contact au niveau du col et du vagin ;
- durant l'allaitement.

La transmission verticale du VIH-2 est très faible, alors que l'infection par le VIH-1 touche environ le cinquième des enfants nés de mères contaminées. Le taux spontané de contamination mère enfant est de 15% à 20% en Europe de l'Ouest et aux Etats-Unis. Dans les pays d'Afrique Noire, ce taux serait voisin de 30% [3]. La différence s'expliquerait en partie par la contribution de l'allaitement maternel (qui est proscrit en Europe chez les mères séropositives). Ainsi, le taux de contamination anténatale et per-partum serait entre 15% et 20% [31].

- **Autres modes de transmission**

En dehors du sang, du sperme, des sécrétions vaginales et du lait, le VIH a été isolé dans de nombreux liquides biologiques : la salive, les larmes, le liquide céphalo-rachidien et le liquide broncho-alvéolaire. Mais la présence du virus n'implique pas automatiquement sa transmissibilité, en raison de la faible concentration virale et de la présence éventuelle de composants inactivant le virus [24].

1.10. HISTOIRE NATURELLE DE L'INFECTION PAR LE VIH

Les manifestations cliniques du VIH sont extrêmement variées et se répartissent de la primo-infection aiguë aux manifestations de déficit immunitaire évoluées avec des infections opportunistes ou des tumeurs en passant par le portage asymptomatique [10].

1.10.1. Primo-infection aiguë

Quel que soit le mode de contamination, la séroconversion intervient, dans 90% des cas dans les 15 jours à trois mois suivant la contamination. Dans 20 à 40%, la primo-infection habituellement silencieuse, réalise un syndrome mononucléosique associant : adénopathies disséminées, fièvre, courbatures, douleurs musculaires, arthralgies, éruption cutanée de type morbilliforme ou plus rarement urticaires, dysphagie douloureuse. Des candidoses muqueuses aiguës et des ulcérations buccales ont également été décrites au cours de cette phase. Plus exceptionnellement des manifestations neurologiques (méningites aiguës lymphocytaires, paralysie faciale, myopathie, neuropathie périphérique) ont été décrites.

Ces manifestations disparaissent spontanément en quelques semaines à un mois quelle que soit leur gravité.

Biologiquement il est observé une inversion de la formule leucocytaire, un syndrome mononucléosique, une augmentation des transaminases dans 50% des cas.

L'antigène p24 peut être détecté dans le plasma et le LCR. La primo-infection est suivie de l'apparition progressive des anticorps spécifiques [10].

1.10.2. Phase d'infection chronique asymptomatique

Suite à la primo-invasion, une phase cliniquement latente d'infection chronique (mais biologiquement active) s'installe. La réplication virale est constante, en particulier dans les organes lymphoïdes, même à un stade très précoce de l'infection. La perte moyenne de

lymphocytes CD4/mm³ est de 50 par an (valeur normale >500/mm³). Certains sujets séropositifs ont une évolution plus lente.

Selon les individus, chez l'adulte, la phase symptomatique peut survenir dans un délai supérieur de deux ans avec une médiane estimée à 10 ans.

Cependant, une lymphadénopathie chronique généralisée peut être notée chez 20 à 50% des individus. Ce sont des adénopathies d'au moins un centimètre de diamètre dans deux aires ganglionnaires extra inguinales non contiguës et symétriques (région cervicale, axillaire, maxillaire ou occipitale) évoluant depuis plus de trois mois [10].

1.10.3. Immunodépression mineure

En général elle apparaît après trois ans d'évolution. Cette phase est marquée par des infections à germes pathogènes « agressifs », l'apparition de lymphomes malins et le sarcome de KAPOSI. L'immunodéficience est mineure et les infections surviennent au moindre fléchissement des défenses immunitaires [10].

1.10.4. Immunodépression majeure

De durée d'incubation médiane de 10 ans, elle est généralement plus courte en Afrique. Elle peut apparaître d'emblée sans passage clinique à l'immunodépression mineure.

Ce stade est marqué par des infections opportunistes dues à des agents de moins en moins pathogènes en rapport avec un déficit immunitaire important [10].

1.10.5. Stade de SIDA

• Définition du SIDA

Le SIDA représente une forme tardive et compliquée de l'infection par le VIH. Il a été initialement défini en 1982 comme une maladie évoquant une atteinte de l'immunité à médiation cellulaire, sans cause connue de diminution des résistances à cette maladie. Cette première définition a été révisée successivement en 1985, 1987 et 1993 [39].

En Afrique, c'est la définition proposée en 1986 à la conférence de Bangui (République Centrafricaine), basée sur des critères cliniques qui a été retenue [10]. Elle permet d'établir un pronostic de l'infection et un meilleur suivi clinique et thérapeutique des patients.

Tableau V : Définition du SIDA de l'adulte africain 1986 [37]

Critères majeurs <ul style="list-style-type: none">○ amaigrissement >10%○ diarrhée >1 mois○ fièvre >1mois(continue ou intermittente)
Critères mineurs <ul style="list-style-type: none">○ toux >1 mois○ dermite prurigineuse généraliséezona récidivantcandidose oropharngéeherpes virose chroniquelymphadénopathie généralisée
Critères d'exclusion <ul style="list-style-type: none">cancermalnutrition sévèreautres étiologies
Le diagnostic du SIDA est retenu par la présence de : <ul style="list-style-type: none">au moins deux critères majeurs et au moins un critère mineurun sarcome de KAPOSI agressifune méningite à cryptocoque prouvée

• **Manifestations cliniques du SIDA**

Hormis les symptômes modestes de la primo-infection et le syndrome des lymphadénopathies généralisées persistantes qui se développent chez 50 à 70% des patients, l'essentiel de la symptomatologie clinique de l'infection par le VIH est en fait lié aux maladies opportunistes. Le risque d'apparition d'une infection opportuniste est proportionnel à la sévérité du déficit immunitaire. Il existe différentes manifestations cliniques du SIDA [37].

Les signes constitutionnels

- Une diarrhée chronique d'une durée supérieure à un mois. Elle est intermittente, récidivante et présente chez 40 à 91% des malades ;
 - Une fièvre au long cours d'une durée d'évolution supérieure à un mois sans caractère particulier dans 66 à 100% des cas ;
 - Un amaigrissement supérieur à 10% du poids corporel dans 70 à 100% des cas ;
- En Afrique, ces trois signes sont souvent accompagnés d'anorexie et d'asthénie [37].

Les manifestations cutané-muqueuses

Elles sont représentées par :

- Le prurigo dans 20% des cas. C'est la dermatose la plus fréquente au cours du SIDA ;

- Les modifications des cheveux : alopecie diffuse, cheveux laineux, défrisés ;
- Les allergies surtout médicamenteuses : exanthèmes maculopapuleux, syndromes de Stevens-Johnson ou de Lyell.
- Les mycoses cutané-muqueuses : candidoses orales, cryptococcose cutanée, histoplasmosse cutanée ;
- Les viroses cutané-muqueuses : herpes chronique, zona, leucoplasie velue, Molluscum contagiosum ;
- Les infections staphylococciques et streptococciques (folliculite, impétigo, etc.) ;
- Les IST : Syphilis, ulcération génitale ;
- Le sarcome de KAPOSÍ cutané.
- Les manifestations tumorales notamment les lymphomes malins et sarcome de KAPOSÍ cutané ou viscéral [37].

Les manifestations digestives

- Les candidoses œsophagiennes et orales ;
- Les diarrhées chroniques ;
- Le sarcome de KAPOSÍ digestif.

Les manifestations pulmonaires

Dans 50% des cas de SIDA, elles sont inaugurales et sont en rapport avec les infections opportunistes, non opportunistes et tumorales. Ce sont :

- Les pneumopathies à *Pneumocystis carinii* dans 70 à 80% des cas ;
- Les mycobactérioses dont la tuberculose ;
- Les pneumopathies bactériennes dues au pneumocoque et à *Hæmophilus influenzae* ;
- Les atteintes virales notamment le CMV responsable de pneumopathie interstitielle.

Les manifestations neurologiques

Elles sont dominées par :

- La toxoplasmose cérébrale ;
- Les méningites à cryptocoque, mycobactéries et listéria ;
- Les encéphalites à CMV ou à VIH ;
- Les myélopathies ;
- Les neuropathies périphériques.

Les manifestations systémiques

- Les septicémies à salmonelles mineures ;
- La tuberculose disséminée et autres mycobactéries ;
- La leishmaniose viscérale ;
- L'histoplasmosse et la coccidioïdomycose ;
- Plus rarement les fongémies à candida [23].

Les manifestations cardio-vasculaires

- Les myocardites ;
- Les myopéricardites ;
- Les myocardiopathies dilatées ;
- Les péricardites liquidiennes ;
- Les atteintes vasculaires ;

D'autres organes peuvent être atteints : l'os, le rein, l'œil, les ganglions, les organes hématopoïétiques, etc [23].

1.11. CLASSIFICATION DE L'INFECTION PAR LE VIH

1.11.1. Classification de l'OMS

La classification de l'OMS répartit les patients en quatre stades cliniques de gravité croissante de I à IV permettant l'établissement d'un pronostic du patient. Cependant, il s'est avéré difficile de classer tous les patients dans ces stades, d'où la classification clinique et biologique proposée par l'OMS en 1990.

Tableau VI : Classification des manifestations de l'infection par le VIH en stades cliniques
OMS (1990) [23]

<ul style="list-style-type: none">• Stade clinique I<ul style="list-style-type: none">-Patients asymptomatiques-Adénopathies persistantes généralisées-Degré d'activité 1 : activité normale
<ul style="list-style-type: none">• Stade clinique II<ul style="list-style-type: none">-Perte de poids < 10% du poids corporel-Zona (au cours des 5 années précédentes)-Manifestations cutané-muqueuses mineurs (dermites, séborrhéique, prurigo, onyxis mycosique, ulcérations buccales récidivantes, chéilite angulaire)-Infections récidivantes des voies aériennes supérieures-Et/ou degré d'activité 2 : patient symptomatique, activité normale.
<ul style="list-style-type: none">• Stade clinique III<ul style="list-style-type: none">-Perte de poids > à 10% du poids corporel-Diarrhée inexplicée > 1 mois-Candidose orale-Leucoplasie chevelue buccale-Tuberculose pulmonaire dans l'année précédente-Infection bactérienne sévère-Et/ou degré d'activité 3 : patient alité au moins 50% du temps au cours du mois précédent
<ul style="list-style-type: none">• Stade clinique IV<ul style="list-style-type: none">-Syndrome cachectisant dû au VIH-Pneumocystose pulmonaire-Toxoplasmose cérébrale-Cryptosporidiose avec diarrhée > 1 mois-Cryptococcose extra-pulmonaire-Cytomégalovirose autre qu'hépatique, splénique ou ganglionnaire-Herpes virose cutané-muqueuses > 1 mois ou viscérale-Leuco-encéphalite multifocale progressive-Mycose endémique généralisée (histoplasmosse, coccidioïdomycose)-Candidose œsophagiennes, trachéale, bronchique ou pulmonaire-Septicémie à salmonelles mineures-Tuberculose extra-pulmonaire-Lymphome malin-Sarcome de KAPOSI-Encéphalopathie à VIH-Et/ou degré d'activité 4 : patient alité plus de 50% du temps au cours du mois précédent (diagnostics certains ou présomptifs)

1.11.2. Classification du CDC 1993 (Tableau VII)

Dans cette catégorie, les patients sont répartis en trois catégories cliniques (A, B et C). Pour chaque catégorie ils sont regroupés selon des critères biologiques (numération des CD4) [29].

Tableau VII : Classification du SIDA du CDC (1993) [29]

Lymphocytes CD4+/mm ³	A	B	C
≥ 500	A1	B1	C1
200-500	A2	B2	C2
< 200	A3	B3	C3

- **Catégories cliniques**

Catégorie A

- Primo-infection symptomatique ;
- Infection VIH asymptomatique ;
- Lymphadénopathie persistante généralisée.

Catégorie B

- Candidose oropharyngée ;
- Candidose vaginale persistante ou récidivante ;
- Leucoplasie chevelue orale ;
- Zona récurrent ou envahissant plus d'un dermatome ;
- Dysplasie du col, carcinome in situ ;
- Salpingite ;
- Angiomatose bacillaire
- Listériose
- Neuropathie périphérique ;
- Purpura thrombopénique idiopathique ;
- Syndrome constitutionnel : fièvre(<38,5°C) ou diarrhée sans germe (> 1 mois).

Catégorie C

- Candidose bronchique, trachéale ou pulmonaire ;
- Candidose œsophagienne ;
- Coccidioïdomycose disséminée ou extrapulmonaire ;
- Histoplasmosse disséminée ou extrapulmonaire ;

- Cryptosporidiose intestinale (> 1 mois) ;
- Isosporidiose intestinale chronique ;
- Pneumonie à *Pneumocystis carinii* ;
- Toxoplasmose cérébrale ;
- Infection à CMV ;
- Infection herpétique avec ulcères chroniques (>1 mois) ou bronchique ou œsophagienne ou pulmonaire ;
- Infection à *Mycobacterium avium* ou *kansasii* disséminée ou extrapulmonaire ;
- Pneumopathie bactérienne récurrente ;
- Septicémie à salmonelle non typhi récidivante ;
- Encéphalopathie liée au VIH ;
- Leucoencéphalite multifocale progressive ;
- Cancer invasif du col ;
- Sarcome de KAPOSI ;
- Lymphome de Burkitt ;
- Lymphome immunoblastique, lymphome cérébral primitif ;
- Syndrome cachectique lié au VIH.

II. LE TRAITEMENT DU VIH/SIDA

2.1. HISTORIQUE DES MEDICAMENTS ANTIRETROVIRAUX

Les antirétroviraux constituent une nouvelle classe médicamenteuse ayant fait son apparition après la découverte du VIH. Avant 1986, la prise en charge thérapeutique des malades du VIH/SIDA se limitait uniquement au traitement des infections opportunistes. Cette prise en charge s'est améliorée à partir de 1986 lorsque fut découvert le premier médicament antirétroviral : La Zidovudine (AZT), initialement conçue pour le traitement des cancers [29].

Dès lors, la conduite du traitement des malades du VIH/SIDA s'est portée sur deux volets : D'une part sur le traitement des infections opportunistes et d'autre part sur le traitement antirétroviral permettant de combattre l'agent pathogène du SIDA.

La Zidovudine fut commercialisée pour la première fois en 1987 aux Etats-Unis [29]. Il s'agit d'un Inhibiteur Nucléosidique de la Transcriptase Inverse (INTI). Ce traitement, bien qu'à base d'une seule molécule (monothérapie), devant la gravité de la maladie et de sa propagation, a permis pour la première fois d'espérer tant chez les malades qu'au niveau du corps médical. Les perspectives de recherche étaient ainsi ouvertes pour lutter contre la maladie.

La période 1990-1995 a été celle du passage de la monothérapie à la bithérapie. En effet, après l'espoir suscité, le traitement par un seul médicament (monothérapie) avoue ses limites. De nouveaux inhibiteurs de la transcriptase inverse sont développés et testés mais, malheureusement, sans amélioration de la survie des patients. Les premiers essais associant deux inhibiteurs nucléosidiques sont mis en place et montrent leur efficacité : la bithérapie est née.

En 1996, l'arrivée des inhibiteurs de la protéase redouble l'espoir car ayant un mode d'action différent sur le virus. Une idée fait son chemin : il est peut être possible de combattre le virus en l'attaquant sur plusieurs fronts. Des résultats spectaculaires sont rapidement obtenus lorsqu'un inhibiteur de la protéase est associé avec deux inhibiteurs nucléosidiques : c'est l'ère de la trithérapie.

La trithérapie ne permet cependant pas d'éliminer totalement le virus. En outre, tous les patients ne peuvent bénéficier de ces traitements lourds à cause de leurs effets indésirables et les difficultés liées à leur prise. Toutes les questions sont donc loin d'être résolues, mais les stratégies thérapeutiques s'affinent (quadrithérapie, pentathérapie...), alors que de nouvelles molécules développées (inhibiteurs de la transcriptase inverse et de la protéase, inhibiteurs de l'entrée du virus) permettront peut être de répondre à la problématique des résistances et que

la recherche explore la voie de l'immunothérapie. Une autre voie de recherche s'oriente vers l'utilisation de la thérapie génique et la prise en charge précoce de la maladie.

2.2. OBJECTIFS DU TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL

L'hypothèse de l'éradication étant pour l'instant écartée, l'objectif prioritaire du traitement antirétroviral consiste pour l'instant à :

- **Réduire la charge virale au niveau le plus bas possible et le plus longtemps possible**

La virémie plasmatique est le meilleur indicateur pronostique dans l'infection par le VIH. Le taux d'ARN plasmatique est le facteur prédictif le plus déterminant sur le risque de survenue du SIDA, de la mort ou d'une infection symptomatique. La réduction de la charge virale obtenue par les traitements antirétroviraux, rend compte de l'essentiel du bénéfice clinique associé à ce traitement. Ainsi, la réduction de la charge virale au niveau le plus bas possible, aussi longtemps que possible, est pour l'instant l'objectif le plus important du traitement antirétroviral [40].

- **Préserver et/ou restaurer la fonction immunitaire**

L'utilisation d'une association antirétrovirale puissante entraîne, dans la très grande majorité des cas, une augmentation du chiffre absolu des CD4. Cette augmentation est en général parfaitement corrélée au degré d'inhibition de la charge virale. La diminution spectaculaire de la fréquence des infections opportunistes, la possibilité d'interrompre les préventions secondaires pour la pneumocystose par exemple, ainsi que la réapparition des réponses aux tests de prolifération lymphocytaire à différents antigènes in vitro, sont autant d'éléments qui permettent de confirmer cette restauration immunitaire.

- **Eviter la sélection de mutants résistants**

L'apparition de mutants résistants est liée au taux d'erreurs inhérent à la transcriptase inverse du VIH qui produit quotidiennement au moins une souche de VIH viable mutée sur une paire de base. Ainsi, tant qu'il persiste une réplication virale en présence d'un antiviral, les souches sensibles vont être inhibées alors que les souches mutées les moins sensibles vont être progressivement sélectionnées et prendre la place des précédentes. C'est donc en réduisant au minimum la réplication virale que l'on peut espérer empêcher l'émergence de ces mutants résistants. La puissance du traitement antirétroviral conditionne ces capacités à bloquer la

réplication. C'est la raison pour laquelle le choix actuel est de se porter sur le traitement antiviral le plus puissant possible [40].

2.3. QUAND COMMENCER LE TRAITEMENT ?

La charge virale est le critère principal pour commencer un traitement antirétroviral compte tenu de la mise en évidence de son rôle dans l'évaluation du risque de progression de la maladie [40]. Cependant, le taux de CD4 est le marqueur le plus directement lié au degré de déficit immunitaire et, par voie de conséquence, aux risques de complications cliniques. Il est donc légitime de l'utiliser comme critère d'indication thérapeutique principale. Le traitement doit donc être proposé :

- A tout patient d'ores et déjà symptomatique
- Aux patients ayant moins de 200 CD4 /mm³, quel que soit le niveau d'ARN plasmatique
- Aux patients ayant un nombre de CD4 compris entre 200 et 500/mm³, lorsque la charge virale est élevée (plus de 30 000 copies par ml) un traitement peut être envisagé, surtout si une surveillance rapprochée indique une vitesse de décroissance rapide du taux de CD4. Si la charge virale est inférieure à 30 000 copies par ml, une abstention temporaire, avec une surveillance plus rapprochée est indiquée.

Si le taux de CD4 est supérieur à 500/mm³, quel que soit le niveau de la charge virale, le risque de complication à court ou moyen terme est extrêmement réduit, et l'on peut considérer que l'introduction du traitement peut être différée.

Dans tous les cas, la première condition nécessaire pour mettre en route le traitement est l'assentiment du patient à commencer celui-ci ainsi que l'appropriation qu'il doit en faire. Afin d'atteindre cet objectif, il est souvent nécessaire d'entamer les explications et la démarche tout au long de la période de surveillance, bien avant la date effective du début du traitement.

Tableau VIII : Indications des priorités pour les thérapies ARV en fonction du stade de la maladie et des installations de laboratoire disponibles [33].

Stades de la maladie (OMS : stades 1 à 4)	Tests disponibles		
	Pas de numération des CD4 Pas de charge virale	Seulement numération des CD4	Numération des CD4 et mesure de la charge virale
1. Infection aiguë par le VIH	Pas d'ARV	Pas d'ARV	Pas d'ARV
2. Phase asymptomatique	Pas d'ARV	Priorité limitée	Priorité limitée
3. Phase symptomatique précoce	Pas d'ARV	Priorité limitée	Priorité limitée
4. Phase symptomatique non SIDA	Priorité limitée	ARV	ARV
5. SIDA	ARV	ARV	ARV
6. SIDA phase terminale	Pas d'ARV	Pas d'ARV	Pas d'ARV

Tableau IX : quand commencer un traitement antirétroviral ? [40]

Clinique	CD4 et VIH ARN plasmatique	Recommandations
Symptomatique (B ou C)	Quelconque	Traitement recommandé
Asymptomatique	CD4 < 350/mm ³ ou <20% ARN VIH quelconque	Traitement recommandé
Asymptomatique	CD4 > 350/mm ³ et < 500 mm ³ ARN VIH > 30 000 copies / ml ARN VIH < 30 000 copies / ml	Traitement possible Traitement temporaire
Asymptomatique	CD4 > 500 / mm ³ ARN VIH quelconque	Traitement non recommandé

2.4. LES MEDICAMENTS ANTIRETROVIRAUX

2.4.1. CLASSIFICATION

2.4.1.1. Classification chimique

Selon la structure chimique, les ARV peuvent être classés comme suit :

-Analogues de la thymidine

Zidovudine

Stavudine

-Analogues de l'adénosine

Didanosine

-Analogues de la Cytidine

Zalcitabine

Lamivudine

-Analogues de l'adénine

Abacavir

Adéfovir

Ténofovir

-Dérivé dipiridodiazépinone

Névirapine

-Dérivé byshétéroarylpipérazine

Delavirdine

-Dérivés peptidiques

Ritonavir

Indinavir

Saquinavir

Nelfinavir

Lopinavir

Enfuvirtide

2.4.1.2. Classification selon le mécanisme d'action

La connaissance approfondie du cycle de réplication du VIH a permis, malgré sa complexité, de fournir de nombreuses cibles potentielles à des agents thérapeutiques [24]. Ce cycle de réplication comprend une première phase d'établissement, comportant l'adhésion à la membrane cellulaire de la cellule spécifiquement infectée, la fusion avec cette membrane, la transcription inverse produisant l'ADN proviral et l'intégration de cet ADN dans le chromosome de la cellule hôte. S'ensuit l'expression virale qui débute avec la transcription et la traduction des protéines virales à partir de l'ADN proviral, puis l'assemblage et le conditionnement de ces protéines qui se transforment en virions alors libérés par bourgeonnement à la surface des cellules [33].

Les principales étapes qui font l'objet de tentatives d'intervention thérapeutique sont :

- L'adhésion et la pénétration du virus dans la cellule, ainsi que l'interaction entre l'enveloppe protéique gp120 et le récepteur CD4 et plus récemment celui des récepteurs aux chémokines;
- La transcription inverse ;
- L'intégration ;
- Le provirus ;
- L'assemblage des protéines virales [24].

Les ARV ayant eu à ce jour un développement clinique sont ceux qui ont une action sur : La transcription inverse par les analogues des nucléosides ou des nucléotides et des inhibiteurs non nucléosidiques ; l'assemblage des protéines virales par les antiprotéases spécifiques et plus récemment l'inhibition de l'attachement du virus à la cellule par les inhibiteurs de fusion.

Ces ARV agissent au niveau de deux enzymes nécessaires à la réplication du VIH :

- La transcriptase inverse, enzyme permettant la synthèse d'ADN complémentaire à partir de l'ARN viral et précédant son intégration dans le génome de la cellule hôte.
- La protéase, enzyme nécessaire au clivage des précurseurs polypeptidiques viraux pour la production des protéines virales. Les inhibiteurs de protéase conduisent à la production de virions immatures non infectieux et donc à l'interruption du cycle viral.

Selon le mécanisme d'action, les ARV sont classés comme suit :

- Les inhibiteurs de la transcriptase inverse ou reverse transcriptase qui se subdivisent en Inhibiteur Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse (INTI) et en inhibiteur Non Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse (INNTI).
- Les inhibiteurs de la protéase (IP) ou antiprotéases.
- Les inhibiteurs de fusion

Tableau X : Récapitulatif des antirétroviraux selon leur mécanisme d'action [24]

Classe	Type	DCI	Spécialité
Inhibiteurs de la transcriptase inverse	Analogues nucléosidiques	Zidovudine (AZT)	RETROVIR®
		Didanosine (DDI)	VIDEX®
		Zalcitabine (DDC)	HIVID®
		Stavudine (D4T)	ZERIT®
		Lamivudine (3TC)	EPIVIR®
		Abacavir	ZIAGEN®
		Adefovir	PREVEON®
		Abacavir+Lamivudine+Zidovudine	TRIZIVIR®
		Zidovudine+Lamivudine	COMBIVIR®
	Analogues non nucléosidiques	Nevirapine	VIRAMUNE®
	Efavirenz	SUSTIVA® STOCRIN®	
	Delavirdine	RESCRIPTOR®	
Inhibiteurs de la protéase	Antiprotéases	Ritonavir	NORVIR®
		Indinavir	CRIVAN®
		Saquinavir	INVIRASE® FORTOVASE®
		Nelfinavir	VIRACEPT®
		Amprenavir	AGENERASE®
		Lopinavir+ Ritonavir (ABT 378)	ALUVIRAN® KALETRA®
Inhibiteurs de fusion		Enfuvirtide (T20)	FUZEON®

- **Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI)**

Les INTI sont des molécules dérivées des analogues nucléosidiques. Ils agissent en inhibant la transcriptase inverse du VIH. Ces molécules sont en fait des prodrogues. En effet les dérivés des nucléosides doivent être métabolisés en 5' triphosphate pour être actifs. En se liant avec la transcriptase inverse, ces dérivés entrent en compétition avec les nucléosides naturels et préviennent la formation de la liaison 3', 5' phosphodiester de l'ADN proviral ; cette liaison conduit à l'interruption de l'élongation de la chaîne d'ADN proviral. Ils s'opposent à l'infection de nouvelles cellules mais n'ont aucune efficacité sur le virus intégré [40]

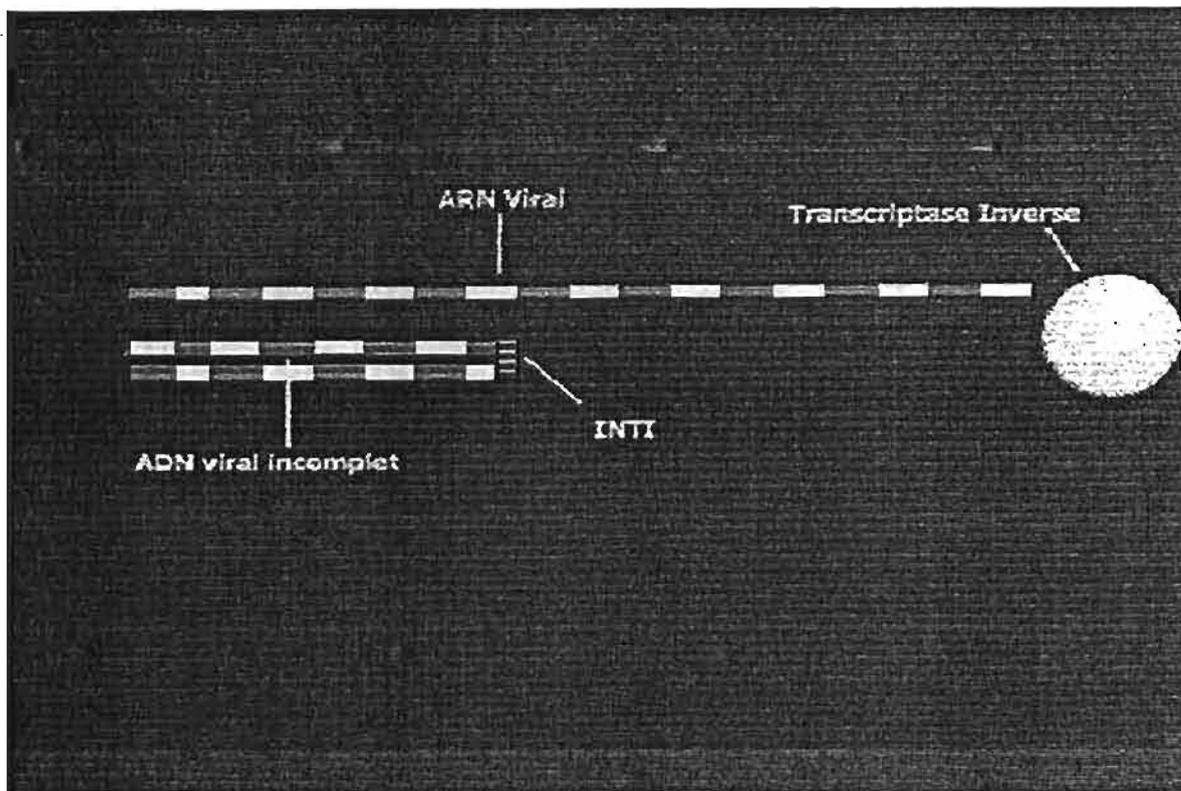


Figure 4 : Mécanisme d'action des INTI [19]

- **Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)**

Les INNTI ont une structure différente des INTI. Ils se caractérisent pourtant par des effets similaires avec une activité puissante sur la transcriptase inverse du VIH-1, alors qu'ils sont inactifs vis-à-vis du VIH-2. Ils inhibent l'activité de la transcriptase inverse en se liant à cette enzyme de manière non compétitive. Leur mode d'action est plus simple. En fait, ils s'adhèrent à la transcriptase inverse du virus et arrivent à la déformer de manière à ce qu'elle soit incapable de « lire » l'ARN viral. Ils agissent donc avant les INTI puisque la transcriptase ne peut même plus commencer à fabriquer l'ADN viral indispensable à sa réplication. Le virus n'est cependant pas détruit. Sa réplication est simplement suspendue en présence du médicament. Le virus contamine donc toujours la cellule en continuant d'essayer de reprendre son cycle de réplication [40].

Les INNTI se caractérisent tous par l'émergence extrêmement rapide de résistance et doivent être administrés au moins au sein d'une trithérapie [40]. Trois produits INNTI sont disponibles : la Névirapine, l'éfavirenz et la délavirdine.

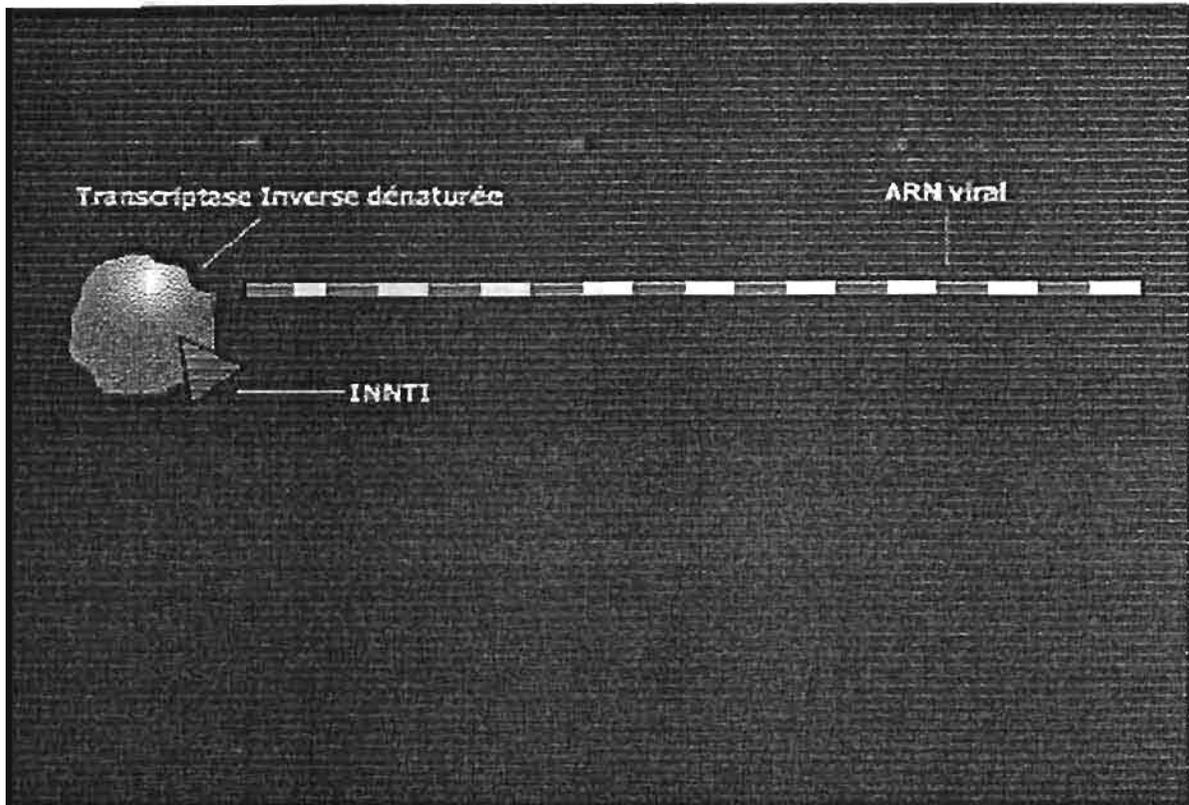


Figure 5 : Mécanisme d'action des [NNTI [19]

- **Inhibiteurs de protéases (IP) ou antiprotéases**

La protéase est l'enzyme responsable du clivage des polypeptides précurseurs (produits par les gènes gag et pol), permettant de générer les protéines structurales et enzymatiques du virion et aboutissant à la formation de nouvelles particules virales infectieuses.

Les inhibiteurs de protéase sont des médicaments inhibant l'action de la protéase en se liant au site actif de l'enzyme. Ils bloquent donc la phase tardive de la maturation virale et leur spécificité s'exerce sur la réplication dans les cellules chroniquement infectées. Ils sont donc actifs sur les lymphocytes CD4 activés produisant du virus, mais aussi sur les cellules simplement présentatrices d'antigènes tels que les macrophages. En présence donc d'inhibiteur de protéase, des virions immatures sont produits, lesquels sont incapables d'infecter de nouvelles cellules et sont éliminés de la circulation par un mécanisme encore mal connu [26]

Les IP ont tous un métabolisme prenant la voie des cytochromes p450. Ils sont donc l'objet d'interactions médicamenteuses avec d'autres produits utilisant les mêmes voies métaboliques [40]. In vitro, les IP sont tous actifs sur le VIH-1 et le VIH-2 à des concentrations nanomolaires [24]

- **Inhibiteurs de fusion**

De développement plus récent, les inhibiteurs de fusion empêchent la pénétration du virus dans les cellules de l'organisme. On distingue plusieurs mécanismes possibles d'inhibition de l'entrée du VIH :

- L'inhibition de la liaison au récepteur CD4

- L'inhibition des récepteurs aux chimokines : antagonistes de CXCR4 et antagonistes de CCR5

- L'inhibition de la fusion entre le VIH et la membrane cellulaire de l'hôte par l'enfuvirtide ou T 20. Il s'agit d'un dérivé d'une portion de la gp41 transmembranaire du VIH-1 qui agit en bloquant la fusion par inhibition compétitive.

2.4.2. PROTOCOLES D'UTILISATION DES ARV

2.4.2.1. Mode d'utilisation des ARV

- **La monothérapie**

La monothérapie n'est conseillée que dans la prévention de la transmission mère-enfant du VIH [24].

- **La Bithérapie**

Il s'agit d'une association de deux antirétroviraux.

Bien qu'inférieure à la trithérapie, les bithérapies associant deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse donnent une amélioration clinique et virologique. Selon l'ONUSIDA, la bithérapie peut être envisagée dans les cas suivants :

- Patients ne tolérant pas les trithérapies
- Contre-indications à l'emploi d'antiprotéases
- Indisponibilité des antiprotéases

Les bithérapies associant deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse sont en général bien tolérées et plus faciles à surveiller que les trithérapies [33].

Les bithérapies associant un inhibiteur nucléosidique et une antiprotéase ont un effet antiviral plus puissant mais peuvent également provoquer une résistance à l'antiprotéase.

- **La trithérapie**

La trithérapie est le schéma préconisé par l'ONU-SIDA et consiste en une combinaison de trois antirétroviraux. Les différentes combinaisons peuvent être les suivantes :

- 1 IP + 2 INTI

- 1 INNTI + 2 INTI
- 3 INTI
- 1 IP + 1 INTI + 1 INNTI

Tableau XI : Associations recommandées en trithérapie pour le traitement initial [24]

Choix préférentiel : association de 2 INTI et de 1 IP ou de 2 INTI et de 1 INNTI Association de 2 INTI* AZT + ddi AZT + 3TC d4T + ddi d4T + 3TC		l'une des 4	→	1 IP ou 1 INN indinavir nelfinavir ritonavir efavirenz névirapine	l'un des 5
Alternative : expérience limitée 2 INTI* + saquinavir 2 INTI* + ritonavir + saquinavir AZT + 3TC + abacavir					

*Choisir parmi les 4 associations proposées.

Les associations d'INTI suivantes sont à éviter :

- Zalcitabine + lamivudine : antagonisme probable
- Zidovudine + stavudine : antagonisme in vitro et in vivo
- Zalcitabine + didanosine et zalcitabine + stavudine : risque majoré de toxicité neurologique

• La quadrithérapie

Elle consiste en une association de quatre antirétroviraux. Elle comporte deux antiprotéases et est utilisée en traitement de relais à un premier traitement comportant une antiprotéase [43].

Exemples d'associations pouvant être utilisés en quadrithérapie :

- EPIVIR + ZERIT+ INVIRASE + NORVIR
- COMBIVIR + CRIXIVAN + NORVIR
- EPIVIR + ZERIT + CRIXIVAN + NORVIR
- COMBIVIR + INVIRASE + NORVIR
- VIDEX + ZERIT + INVIRASE + NORVIR
- VIDEX + ZERIT + AGENERASE + NORVIR

L'administration concomitante de NORVIR® augmente les concentrations de l'autre antiprotéase et allège les prises.

2.4.2.2. Présentations pharmaceutiques (galénique) des ARV utilisés

Tableau XII : Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse [24]

DCI	Nom de marque	Présentation	Posologie(adulte)
Zidovudine	RETROVIR®	Cp: 100; 250; 300mg A: 200mg/20ml S: 10mg/ml (200ml)	300mg x 2/j ou 600mg en une prise/j
Didanosine	VIDEX®	Cp: 25 ; 50 ; 100mg P: 2g et 4g (10mg/ml)	>60kg:200mg x 2/j <60kg:125mg x 2/j
Zalcitabine	HIVID®	Cp:0,375 et 0,750mg S: 30ml (0,1mg/ml)	>40kg:0,750mg x 3/j <40kg:0,375mg x 3/j
Lamivudine	EPIVIR®	Cp :150mg S :10mg/ml(240ml)	150mg x 2/j
Abacavir	ZIAGEN®	Cp :300mg	300mg x 2/j ou 600mg x 1/j
Zidovudine Lamivudine	COMBIVIR®	Cp :300mg+150mg	1 cp x 2/j
Abacavir Lamivudine Zidovudine	TRIZIVIR®	Cp :300mg+ 150mg+ 300mg	1 cp x 2/j
Stavudine	ZERIT®	Cp:30 et 40mg S : 1mg/ml	>60kg 40mg x 2/j <60kg 30mg x 2/j

Cp : comprimé A : Ampoule S : solution P : poudre

Tableau XIII : Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse

DCI	Nom de marque	présentation	Posologie (adulte)
Névirapine	VIRAMUNE®	Gélule : 200mg SB : 10mg/ml	200mg /j pendant 14j puis 200mg x 2/j
Efavirenz	SUSTIVA®, STOCRIN®	Gélule : 50, 100, 200mg Cp :600mg	600mg le soir au couché
Delavirdine	RESCRIPTOR®	Comprimé : 100, 200mg	400mg x 3/j ou 600mg x 2/j

Cp : comprimé A : Ampoule S : solution P : poudre

Tableau XIV : Inhibiteurs de protéase

DCI	Nom de Marque	Présentation	Posologie(adulte)
Saquinavir	INVIRASE®, FORTOVASE®	Gél : 200mg	1200mg x 3/j
Ritonavir	NORVIR®	Gél : 100mg SB : 600mg/7,5ml	J1 : 300mg x 2/j J2 : 400mg x 2/j J3 : 400mg x 2/j J4 : 500mg x 2/j Puis: 600mg x 2/j
Indinavir	CRIXIVAN®	Gél : 200mg, 400mg	800mg x 3/j
Amprénavir	AGENERASE®	Caps : 50, 150mg SB : 15mg/ml	1200mg x 2/j ou 17mg/kg x 2/j
Lopinavir +	ALUVIRAN® KALETRA®	133,3mg +	3 gél x 2/j
Ritonavir		33,3mg	
Nelfinavir	VIRACEPT	Gél : 250mg	750mg x 3/j

2.4.3. EFFETS INDESIRABLES DES ARV

2.4.3.1. Effets secondaires et toxiques

Les effets indésirables les plus fréquents des ARV sont bien décrits, même si dans la plupart des cas, leur mécanisme n'est pas connu et que leur spécificité n'est pas expliquée. Il existe des spécificités de classe (réactions cutanées des INNTI, troubles du métabolisme glucidique des IP) et des spécificités individuelles (toxicité mitochondriale des nucléosides) [7]

Les principaux effets indésirables suivants ont été décrits :

- **La pancréatite**

Elle est généralement causée par les INTI notamment la didanosine, la stavudine et la zalcitabine. Ces ARV doivent être arrêtés si au cours de leur utilisation surviennent une pancréatite clinique ou une élévation franche de la lipasémie ou de l'amylasémie.

- **Les atteintes hématologiques**

Elles sont surtout observées avec la zidovudine qui peut être responsable d'une anémie centrale macrocytaire et d'une neutropénie également centrale. La zidovudine doit être remplacée par un autre analogue nucléosidique en cas de survenue d'une baisse significative du taux d'hémoglobine.

L'indinavir est responsable d'une anémie hémolytique aiguë. Sa survenue doit entraîner l'arrêt définitif de l'indinavir

- **Les atteintes néphro-urologiques**

Elles se manifestent principalement sous forme de lithiase urinaire avec l'indinavir qui se cristallise dans les urines alcalines. En cas de survenue de douleurs lombaires (\pm hématurie) les boissons doivent être augmentées. La récurrence malgré une bonne diurèse doit susciter le remplacement de l'indinavir par un autre antirétroviral.

L'indinavir et le ritonavir peuvent également être responsables d'une insuffisance rénale d'où la nécessité d'une surveillance de la créatininémie tous les 3 à 4 mois. De même, les posologies des ARV à élimination rénale doivent être adaptées en cas d'insuffisance rénale. Ce sont : zidovudine, didanosine, stavudine, lamivudine, zalcitabine, névirapine, éfavirenz, délavirdine.

- **Les troubles des fonctions hépatiques**

En dehors des causes non médicamenteuses (évolution cirrhogène d'une hépatite chronique, éthyisme, hépatites virales aiguës), de nombreux ARV peuvent être responsables des troubles des fonctions hépatiques.

L'abacavir peut aggraver une insuffisance hépatique préexistante et doit être utilisé avec prudence en cas d'hépatite ou en présence de tout facteur d'atteinte hépatique. L'abacavir doit être arrêté en cas de survenue d'une élévation rapide des transaminases ou d'une hépatomégalie progressive

Des hépatites fulminantes ont été rapportées sous névirapine. De ce fait, la survenue d'une élévation des transaminases doit susciter l'arrêt immédiat et définitif de la névirapine.

Une hyperbilirubinémie mixte modérée est très fréquente sous l'indinavir. Ce médicament est contre indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère.

L'amprénavir, le saquinavir, le ritonavir, le nelfinavir et le lopinavir induisent également des anomalies des tests hépatiques.

Une réactivation d'hépatite B chronique peut survenir à l'arrêt de l'épivir. En cas d'interruption de l'épivir chez un patient infecté par le virus de l'hépatite B, la fonction hépatique et les marqueurs de réplication du virus doivent être surveillés.

- **Les Réactions cutanées**

Les INNTI sont responsables d'exanthèmes maculopapuleux dans 10 à 30 % des cas contre moins de 5% pour les INTI [24]. Les formes graves (syndrome de Stevens-Johnson et de Lyell) ont surtout été décrites avec la névirampine. L'indinavir est souvent responsable de la sécheresse cutanée, dépilation, ongles incarnées nécessitant des traitements locaux.

- **Les troubles métaboliques**

De nombreux troubles métaboliques ont été décrits avec les ARV.

Les troubles du métabolisme lipidique (hypertriglycémie, hypercholestérolémie) ont été observés avec les IP.

Dans les lipodystrophies, la lipoatrophie (fonte grasseuse du visage, des membres et des fesses) a été observée avec les analogues nucléosidiques parmi lesquels la stavudine et la lamivudine ont été plus particulièrement mises en cause. L'adiposité tronculaire (dépôts de graisse intra-abdominale, au niveau des seins ou du dos) a été décrite avec les IP.

Les IP sont également responsables de troubles du métabolisme glucidique notamment la résistance à l'insuline, l'hyperglycémie à jeûn, l'intolérance au glucose.

L'acidose lactique signe une déviation du catabolisme glucidique vers l'acidose lactique par obstruction de la voie du cycle de Krebs.

Les analogues nucléosidiques inhibent l'ADN polymérase mitochondriale ce qui empêche le renouvellement de l'ADN mitochondrial et la synthèse des enzymes mitochondriales. La cellule est donc privée de sa réserve énergétique.

- **Les troubles neurologiques et musculaires**

Les neuropathies périphériques ont été décrites avec la didanosine, la stavudine et la zalcitabine. L'éfavirenz est responsable d'atteintes neurologiques centrales se manifestant sous forme de sensation vertigineuse, insomnie, somnolence, troubles de la concentration, cauchemars.

Les atteintes musculaires (myalgies, faiblesses musculaires) ont surtout été observées avec la zidovudine.

2.4.3.2. La résistance aux antirétroviraux

La résistance aux antirétroviraux a été rapportée pour la première fois chez des patients traités par la zidovudine en monothérapie [47]. Dès lors les thérapeutiques antirétrovirales actives contre le VIH se sont diversifiées et la résistance a été reconnue comme l'une des causes majeures d'échecs thérapeutiques. La résistance constitue donc une préoccupation majeure lors du développement d'un antirétroviral puis au cours de la prise en charge du traitement de l'infection au VIH.

- **Mécanismes généraux de la résistance aux antirétroviraux**

Les antirétroviraux disponibles ont actuellement comme cibles deux enzymes du VIH : la transcriptase inverse et la protéase. La résistance est liée à l'apparition de mutations au niveau

des gènes qui codent pour ces enzymes, entraînant des modifications de leurs structures et une insensibilité aux antirétroviraux concernés. La résistance aux ARV est une conséquence de la variabilité des VIH [17].

La variabilité des rétrovirus et en particulier celle des VIH est très grande. Elle est liée à plusieurs facteurs. La transcriptase inverse fait des erreurs, qui ne peuvent être corrigées, lorsqu'elle recopie l'ARN génomique en ADN viral. Le taux d'erreurs est environ un nucléotide par génome et par cycle de réplication. Ainsi, chaque génome nouvellement formé diffère du virus parental au niveau d'un des 9600 nucléotides qui le composent. Cette mutation peut être neutre, létale ou conférer au virus des avantages réplicatifs. La mutation neutre est sans effets sur les capacités du virus à se répliquer. La mutation létale entraîne un arrêt de la réplication virale. La mutation peut conférer au virus des avantages réplicatifs, si une pression s'exerce sur lui, qu'il s'agisse de celle de la réponse immune ou de celle des antirétroviraux.

Cette variabilité permet donc au virus de s'adapter très vite aux conditions de l'environnement. Ainsi, la variabilité du VIH est liée aux erreurs d'une de ses enzymes de réplication mais aussi à la dynamique de la réplication virale.

La résistance à certains ARV (névirapine ou lamivudine par exemple) est liée à une seule mutation sur le gène de la TI [16]. Si la réplication virale est mal contrôlée chez un patient traité par un de ces ARV, les mutants résistants vont être sélectionnés et deviendront majoritaires en peu de temps. Pour d'autres ARV, comme les IP, la résistance ne se manifestera que lorsque plusieurs mutations se seront accumulées sur le gène de la protéase d'un même génome viral [30]. Dans ce cas, les variants mutant n'émergeront que plus lentement, sélectionnés de manière cumulative si la réplication virale persiste.

Il a donc été démontré une relation directe entre la réplication virale persistante en présence d'un ARV et l'émergence d'une résistance à celui-ci. Ainsi la meilleure prévention de l'apparition de la résistance aux ARV consiste à diminuer de façon profonde et durable la charge virale.

2.4.4. SURVEILLANCE DES TRAITEMENTS ANTIRETROVIRAUX

Les patients sous traitement antirétroviral doivent être surveillés pour permettre d'une part, de rechercher les effets indésirables les plus fréquemment associés aux différents produits prescrits et d'autres parts, d'évaluer l'efficacité du traitement [40].

2.4.4.1. La surveillance biologique pour la recherche des effets indésirables

Elle doit être entreprise avant de commencer le traitement, à au moins deux reprises dans le premier mois, au deuxième mois, puis tous les deux à trois mois. Ce bilan doit tenir compte des principaux effets indésirables constatés tels que la myélosuppression, les atteintes hépatiques, pancréatiques, rénales, musculaires et plus récemment les troubles de la glycorégulation ou les hyperlipidémies [24]. Le bilan proposé est le suivant.

- NFS, plaquettes ;
- Créatinine ;
- Transaminases ;
- phosphatases alcalines ;
- Gamma-GT;
- Bilirubine;
- CPK ;
- Triglycérides ;
- Cholestérol ;
- Glycémie ;
- Ionogramme sanguin.

2.4.4.2. La surveillance biologique pour l'évaluation de l'efficacité du traitement

Elle comprend :

- **La numération des CD4**

Le taux des CD4 est le marqueur le plus directement lié au degré de déficit immunitaire et son augmentation est signe d'une restauration de l'immunité, témoignant l'efficacité du traitement.

- **La mesure de la charge virale plasmatique**

C'est le meilleur marqueur pour évaluer l'efficacité d'un traitement. Elle doit être réalisée auparavant puis 4 à 8 semaines après le début du traitement antirétroviral. Le taux de décroissance de la charge virale peut être influencé par de nombreux facteurs, tels que la charge virale initiale avant traitement, le taux des CD4, la puissance de l'association utilisée, l'adhésion du patient au traitement, les possibles interactions médicamenteuses ou l'exposition à d'autres traitements antirétroviraux antérieurs. Ultérieurement, la mesure de la charge virale doit être répétée tous les 3 à 4 mois pour évaluer l'effet thérapeutique.

- **Les tests de résistance**

Ils permettent l'identification de mutations de résistance chez les patients sous traitement antirétroviral avec une bonne valeur prédictive sur l'échappement virologique et la progression de la maladie. Actuellement, seul le test génotypique est disponible de manière utilisable en clinique.

- **Les dosages pharmacologiques**

Ils peuvent être utilisés pour évaluer le risque d'interaction ou de mauvaise absorption, en particulier lors de l'utilisation des antiprotéases. Ils peuvent être indiqués en cas d'intolérance ou de risque d'inefficacité. En principe, ils n'ont pas d'intérêt pour évaluer l'adhésion du patient à son traitement.

2.4.4.3. Changement de traitement antirétroviral [40]

- **Quand changer de traitement ?**

Les raisons qui peuvent conduire à modifier un traitement antirétroviral sont multiples :

- Echecs thérapeutiques qui peuvent être définis par une charge virale qui n'est pas située en dessous du seuil de détection, une diminution du taux de CD4 ou une progression clinique ;
- Utilisation de traitements réputés pour être insuffisamment efficaces tels qu'une monothérapie ou une bithérapie ;
- Effets indésirables graves ;
- Mauvaise observance pouvant conduire à une tentative de simplification du traitement.

- **Comment changer de traitement ?**

La façon de modifier un traitement est très différente en fonction de la raison pour laquelle cette modification est envisagée. Dans tous les cas, outre la raison initiale de ce changement, doivent aussi être prises en considération la nature du traitement antirétroviral antérieure, les options thérapeutiques disponibles, les résistances croisées potentielles, les pathologies intercurrentes et les interactions médicamenteuses potentielles.

Au Burkina Faso, dans les stratégies d'utilisation des ARV, le changement de traitement doit être envisagé dans les cas suivants :

- Echec thérapeutique ;
- Toxicité des ARV ;
- Intolérance aux médicaments ;
- Mauvaise adhésion ou mauvaise observance.

Le principe de base est de changer tous les médicaments du régime. Les alternatives suivantes sont proposées selon le traitement initial.

Tableau XV : Traitement alternatif proposé au Burkina Faso en fonction du traitement initial

Traitement initial	Traitement de 2 ^e intention
2 INTI	2 INTI nouveaux + 1 IP 2 INTI + 1 INNTI
2 INTI +1 INNTI	2 INTI nouveaux +1 IP
2 INTI + 1 IP	2 INTI nouveaux + 1 IP nouveau

III. CIRCUIT DE DISTRIBUTION ET DE DISPENSATION DES MEDICAMENTS AU BURKINA FASO

Selon le petit Robert, la distribution est l'ensemble des opérations par lesquelles les produits et les services sont répartis entre les consommateurs dans le cadre national. Dans le circuit du médicament, la distribution représente le cheminement du médicament depuis le laboratoire de fabrication jusqu'à l'officine pharmaceutique. La dispensation représente la cession en détail du médicament au public.

Schématiquement, le circuit de distribution et de dispensation des produits sous monopole pharmaceutique au Burkina Faso est le suivant.

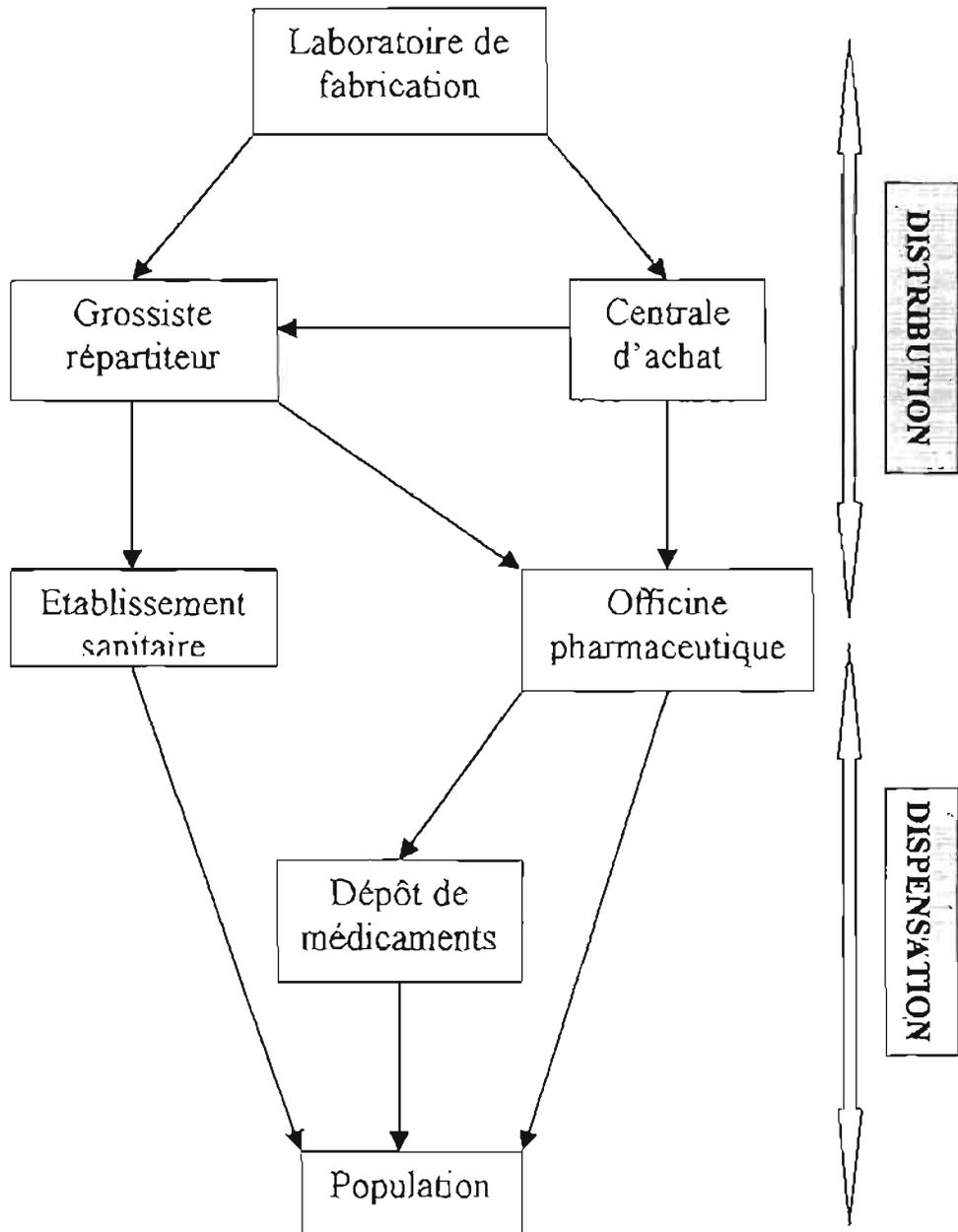


Figure 6 : Circuit de distribution et de dispensation des médicaments au Burkina Faso

Le laboratoire de fabrication de médicament est un établissement pharmaceutique affecté à la préparation en grande quantité de médicament et en assure la vente en gros aux grossistes répartiteurs.

La centrale d'achat des médicaments est un établissement pharmaceutique de groupage par importation auprès des laboratoires fabricant et dont la mission est de revendre en gros les médicaments aux grossistes répartiteurs et aux officines pharmaceutiques en demi-gros.

L'établissement grossiste répartiteur de médicaments est l'intermédiaire entre le laboratoire de fabrication et l'officine pharmaceutique. L'officine pharmaceutique est un établissement affecté à l'exécution des préparations des médicaments inscrits à la pharmacopée ou au formulaire, à la préparation des médicaments magistraux et à la conservation et délivrance au détail des médicaments auprès du public.

3.1. Distribution et dispensation des médicaments au Burkina Faso

Au sens de l'article 220 de la loi n°23/94/ADP du 19 Mai 1994 portant code de santé publique au Burkina Faso, la distribution des produits sous monopole pharmaceutique est soumise aux dispositions de l'ARRETE N°2001 0250 /MS/CAB.

La distribution à titre onéreux ou gratuit des produits sous monopole pharmaceutique relève de la compétence exclusive des établissements pharmaceutiques de distribution et de vente en gros, des officines pharmaceutiques et des dépôts de médicaments dûment autorisés par le Ministère chargé de la santé.

Les établissements pharmaceutiques de distribution en gros ou grossistes répartiteurs régulièrement établis au Burkina Faso ne peuvent approvisionner que les officines pharmaceutiques, les dépôts répartiteurs de district sanitaire et les pharmacies hospitalières conformément à la nomenclature spécifique de chaque structure.

Les hôpitaux publics s'approvisionnent en Médicaments Essentiels Génériques (MEG) auprès de la CAMEG et des établissements pharmaceutiques de distribution et de vente en gros locaux agréés.

Les dépôts répartiteurs des districts sanitaires s'approvisionnent en MEG auprès de la CAMEG sauf en cas de rupture ou autres impossibilités pour la CAMEG de satisfaire les besoins exprimés.

Les dépôts répartiteurs de districts peuvent, en cas de rupture ou autres impossibilités à la CAMEG, s'approvisionner auprès d'autres fournisseurs locaux après avis de la Direction Générale de la Pharmacie, du Médicament et des Laboratoires

Les hôpitaux publics et dépôts répartiteurs de districts sanitaires s'approvisionnent en consommables médicaux, réactifs de laboratoire, produits dentaires et matériels techniques médicales auprès des établissements pharmaceutiques de distribution et de vente en gros locaux agréés y compris la CAMEG.

La distribution en gros et démis gros est formellement interdite auprès du public, des organismes et des associations. Les officines pharmaceutiques et les dépôts répartiteurs de districts ne peuvent assurer la distribution en gros et demi-gros qu'auprès des dépôts de médicaments régulièrement ouverts.

Les associations et organismes reconnus d'utilité publique dans le cadre de la donation des médicaments peuvent, sur présentation d'un protocole d'accord ou de l'attestation de don, être autorisés par les services compétents du Ministère chargé de la santé à acquérir des médicaments auprès des distributeurs en gros et demi-gros.

Les dépôts des MEG des formations sanitaires doivent s'approvisionner exclusivement auprès des dépôts répartiteurs de leur district sanitaire de responsabilité. Les dépôts privés de médicaments doivent s'approvisionner exclusivement auprès des officines pharmaceutiques qui les parrainent ou auxquelles ils sont affiliés.

Seules les officines pharmaceutiques et les dépôts de médicaments autres que les dépôts répartiteurs de districts peuvent assurer la distribution au détail (dispensation) auprès du public.

DEUXIEME PARTIE
NOTRE ETUDE

I OBJECTIFS DE L'ETUDE

1.1. OBJECTIF GENERAL

Etudier le système d'approvisionnement et de dispensation des ARV au Burkina Faso.

1.2 OBJECTIFS SPECIFIQUES

- Identifier les ARV prescrits à Ouagadougou
- Identifier les circuits d'approvisionnement en ARV au Burkina Faso.
- Recenser les structures d'approvisionnement et de dispensation des ARV
- Décrire les conditions de prescription des ARV à Ouagadougou.
- Décrire les conditions de dispensation des ARV à Ouagadougou.

II. METHODOLOGIE DE L'ETUDE

2.1 CADRE DE L'ETUDE

L'étude a été réalisée dans les différentes structures distribuant, prescrivant et/ou dispensant les ARV dans la ville de Ouagadougou. Les structures suivantes ont été concernées :

- La Direction Générale de la Pharmacie, du Médicament et des Laboratoires. (DGPML) pour l'identification des ARV enregistrés au Burkina Faso.
- La CAMEG.

Au niveau de cette structure, nous nous sommes intéressés :

A la distribution des ARV

-importation ou approvisionnement ;

-distribution proprement dite ;

A la dispensation des ARV

-prescripteurs des ARV ;

-profil des clients ;

-délivrance des ARV.

- Autres structures prescrivant et/ou dispensant des ARV à Ouagadougou

-Le Centre de Traitement Ambulatoire (CTA) ;

-Le Centre Hospitalier Universitaire Yalgado OUEDRAOGO(CHU-YO) ;

-Les structures privées ;

Les associations des PVVIH :

-Association African Solidarity (AAS) ;

-Association Laafi La Viim (ALAVI) ;

Au niveau de ces structures, nous nous sommes intéressés à la prescription et/ou à la dispensation des ARV :

-prescripteurs des ARV ;

-prescriptions des ARV ;

-approvisionnement en ARV ;

-délivrance des ARV et suivi des patients.

2.2. TYPE D'ETUDE

Il s'agissait d'une étude descriptive à visée exploratrice

2.3. POPULATION D'ETUDE

La population d'étude était constituée par les personnes qui ont été interrogées dans les différentes structures impliquées dans la distribution, prescription et dispensation des ARV. En absence d'une liste officielle exhaustive, ces structures ont été identifiées à partir des documents disponibles au niveau de la CAMEG.

Ont été concernées par l'étude 30 structures prescrivant les ARV dont 33 prescripteurs ; 6 structures dispensant les ARV dont 6 dispensateurs

2.4. MATERIEL D'ETUDE

Il était constitué par :

Les formulaires d'enquête établis pour la collecte des données

Les médicaments ARV

Les documents existants à la CAMEG et relatifs à la distribution et dispensation des ARV :

- tous les dossiers clients ARV de la CAMEG de 2002 ;
- des fiches de stock et d'inventaire des ARV ;
- les dossiers des patients sous ARV au CTA ;
- les dossiers des patients sous ARV au niveau des associations (AAS, ALAVI) ;

Les logiciels Access 2000 et Microsoft Excel pour l'analyse des données recueillies.

2.5. VARIABLES D'ETUDE

- Types ARV recensés au Burkina Faso :

- Différentes classes pharmacologiques ;
- Dénomination Commune Internationale (DCI) ;
- Nom(s) de marque ;
- Présentations pharmaceutiques (formes galéniques, dosages, nombre d'unités) ;

- Types d'ARV commercialisés au Burkina Faso :

- Différentes classes pharmacologiques ;
- Dénomination Commune Internationale (DCI) ;
- Nom(s) de marque ;
- Présentations pharmaceutiques (formes galéniques, dosages, nombre d'unités) ;
- Prix.

- Circuit des ARV au Burkina Faso :

Différentes structures distribuant les ARV au Burkina faso :

- Mode d'approvisionnement ;

- Mode de distribution ;
- Etat de disponibilité des ARV ;
- Variation du prix des ARV commercialisés ;
- Etat d'accessibilité géographique des ARV ;
- Prescription et prescripteurs des ARV
 - Structures de prescription (nombre, statut, différents protocoles prescrits) ;
 - Prescripteurs des ARV (âge, qualification, formation sur la prescription des ARV) ;
- Dispensation et dispensateurs des ARV :
 - Structures (nombre, statut, modes et sources d'approvisionnement en ARV, protocoles dispensés) ;
 - dispensateurs des ARV (qualification, outils de gestion).

2.6. COLLECTE DES DONNEES.

La collecte des données a eu lieu dans les différentes structures prescrivant et/ou dispensant les ARV à Ouagadougou, à partir de :

- la revue documentaire ;
- fiches de stock et fiches d'inventaires des ARV ;
- dossiers clients ;
- l'observation non participante au niveau des différentes structures ;
- l'interview directe

2.6.1. Fiches de stock et fiches d'inventaire des ARV

Ces documents ont permis la collecte des données relatives aux différents ARV disponibles à la CAMEG et le mode de gestion de ces ARV.

2.6 2. Dossiers clients

Ces documents ont permis la collecte des données relatives aux prescriptions des ARV à Ouagadougou (structures de prescription, prescripteurs, protocoles thérapeutiques) et la surveillance de ces prescriptions.

2.6.3. Observation non participante

Elle a permis la collecte des données relatives à la dispensation des ARV et à l'utilisation de ces médicaments.

2.6.4. Interview directe

Les informations qui ont été recueillies auprès des responsables des structures l'ont été par interview directe.

2.6.5. Déroulement pratique de l'enquête

Après l'obtention de l'autorisation des directeurs des différents centres et en accord avec notre Directeur de thèse, nous avons procédé à la collecte des données suivie de leurs traitements. L'enquête a débuté au niveau de la CAMEG où toutes les ordonnances d'ARV de l'année 2002 ont été récéncées. A partir des ordonnances, la liste des structures ayant prescrit les ARV et l'identité des prescripteurs ont été obtenues, ce qui a permis l'administration des questionnaires de collecte des données.

2.7. ANALYSE DES DONNEES RECUEILLIES

Les données recueillies ont été analysées à l'aide des logiciels Access 2000 et Microsoft Excel 2000 pour la description des variables de l'étude.

Les données concernant les questions ouvertes ont fait l'objet d'un traitement manuel.

2.8 PROBLEME ETHIQUE

Il s'agissait principalement de l'inaccessibilité des ARV à la plupart des PVVIH et les problèmes de confidentialité.

III RESULTATS

3.1. ARV UTILISÉS AU BURKINA FASO EN 2002

3.1.1. ARV enregistrés

Le tableau XVI présente les ARV qui ont été enregistrés au Burkina Faso. Au total 14 ARV étaient enregistrés dont 3 IP, 3 INNTI et 8 INTI. 11 des ARV enregistrés étaient des spécialités contre seulement 3 copies.

Tableau XVI : ARV enregistrés au Burkina Faso

Action	DCI	Nom de marque	Présentation			Validité AMM
			Forme	Dosages	Qté/bte	
IP	Indinavir	CRIXIVAN	Gélule	200mg	360	29/11/01
				400mg	180	29/11/01
	Saquinavir mésylate	INVIRASE	Gélule	200mg	270	22/12/03
	Nelfinavir	VIRACEPT	Cp	250mg	270	01/10/04
INNTI	Efavirenz	STOCRIN	Gélule	200mg	90	04/01/06
	Névirapine	VIRAMUNE	Cp	200mg	60	26/07/05
			SB	50mg/5ml	240ml	26/07/05
Névirapine	NEVIPAN	Cp	200mg	60	24/10/06	
INTI	Zidovudine	RETROVIR	Cp	300mg	60	30/05/06
			Gélule	250mg	40	14/06/04
			SB	10mg/10ml	200ml	14/06/04
	Didanosine	VIDEX	Cp/sb	25mg	60	14/06/99
				50mg	60	14/06/99
				100mg	6	14/06/99
				150mg	60	14/06/99
			Pdre/sb	2g		22/12/03
				4g		22/12/03
			gélule	125mg-	30	30/05/06
				200mg	30	30/05/06
				250mg	30	30/05/06
				400mg	30	30/05/06
	Stavudine	ZERIT	Gélule	15mg	56	13/08/03
				20mg	56	13/08/03
				30mg	56	13/08/03
				40mg	56	13/08/03
			Pdre/sb	1mg/ml	200ml	22/12/03
	Abacavir	ZIAGEN	Cp	300mg	60	26/07/05
			SB	20mg/ml	240ml	26/07/05
Zidovudine	AVIRO-Z	Gélule	300mg	60	24/10/06	
Lamivudine+Zidovudine	COMBIVIR	Cp	150+300mg	60	22/12/03	
Lamivudine+Zidovudine	AVOCOMB	Cp	150+300mg	60	24/10/06	
Lamivudine	AVOLAM	Cp	150mg	60	24/10/06	

Cp : comprim A : Ampoule S : solution Pdre : poudre SB : suspension buvable

3.1.2. ARV disponibles à la CAMEG

Le tableau XVII présente les ARV commercialisés à la CAMEG. Par classe d'ARV, étaient commercialisés 1 IP, 1 INNTI et 6 INTI. Seule une copie d'ARV (AVOCOMB) était représentée. Le coût des ARV variait entre 7250 et 46375

Tableau XVII : ARV commercialisés à la CAMEG

Classe	Types	DCI	Spécialités	Présentations					
				Forme	Dosage	Qté/bte	Coût*		
IP	IP	Indinavir	CRIXIVAN	Gélule	400mg	180	34 438		
Inhibi- teurs de la trans- criptase inverse	INNTI	Efavirenz	STOCRIN	Gélule	200mg	90	30 650		
				Cp	600mg	30	20 950		
	INTI	Zidovudine (AZT)	RETROVIR	Cp	300mg	60	15 500		
				Didanosine (DDI)	VIDEX	Cp	100mg	60	9 897
				40mg	56	3258			
				Lamivudine (3TC)	EPIVIR	Cp	150mg	60	7250
				Zidovudine+ Lamivudine	COMBIVIR	AVOCOMB	Cp	(150+300)mg	60
Cp	(150+300)mg	60	19 050						

*en franc CFA

3.1.3. ARV non disponibles à la CAMEG recensés au niveau des structures de dispensation

Le tableau XVIII présente les ARV qui ont été recensés au niveau des structures de dispensation d'ARV autres que la CAMEG. Aucun des 23 ARV de ce tableau n'était commercialisé au niveau de la CAMEG. 17 d'entre eux n'avaient pas été enregistrés à la DGPML

Tableau XVIII: ARV recensés au niveau des structures de dispensation mais non disponibles à la CAMEG

DCI	Nom de marque	Action	Présentations		
			Forme	Dosage	Qté/bte
Ritonavir	NORVIR	IP	Caps	100mg	84
Delavirdine	RESCRIPTOR	IP	Cp	100mg	360
Indinavir	AVIRONDIN	IP	Gélule	400mg	60
Nelfinavir	VIRACEPT	IP	Cp	250mg	270
Saquinavir	INVIRASE FORTOVASE	IP	Gélule	200mg	270
			Caps	200mg	180
Lopinavir + Ritonavir	KALETRA	IP IP	Caps	133,3mg 33,3mg	180
Lamivudine	LAMIVIR ZEFFIX	INTI	Cp	150mg	60
			Cp	100mg	28
Didanosine	VIDEX	INTI	Gélule	250mg	60
				400mg	60
Névirapine	VIRAMUNE	INNTI	Cp	200mg	60
			SB	50mg/5ml	240ml
	NEVIPAN	Cp	200mg	60	
Abacavir	ZIAGEN	INTI	Cp	300mg	60
Stavudine	ZERIT	INTI	Gélule	20mg	60
	STAVIR		Cp	30mg ; 40mg	60
Ténofovir	VIREAD	INTI	Cp	245mg	30
Zidovudine	RETROVIR	INTI	Gélule	100mg, 250mg	60
Lamivudine Zidovudine Abacavir	TRIZIVIR	INTI INTI INTI	Cp	150mg 300mg 300mg	60
Lamivudine Stavudine Névirapine	NEVILAST-40 TRIOMUNE-40	INTI INTI INNTI	Cp	150mg 40mg 200mg	60
Lamivudine Stavudine	LAMISTAR-40	INTI INTI	Cp	150mg 40mg	60
Lamivudine Zidovudine Névirapine	DUOVIR-N	INTI INTI INNTI	Cp	150mg 300mg 200mg	30
Lamivudine Stavudine Névirapine	TRIOMUNE-30	INTI INTI INNTI	Cp	150mg 30mg 200mg	60

3.1.4. Accessibilité financière aux ARV

3.1.4.1. Evolution du prix des ARV de 1999 à 2003 (cas de la CAMEG)

A l'exception du Viracept et de l'Invirase, les prix des ARV ont connu une baisse significative entre 1999 et 2003, allant de 58% pour le Combivir à 96% pour le Zérit.

Cependant, depuis 1999, seuls 2 nouveaux ARV (Avocomb et Stocrin 600 mg) ont été commercialisés par la CAMEG. En revanche, 2 autres (Viracept et Invirase) ont cessé d'être commercialisés.

Tableau XIX : Evolution du prix des ARV à la CAMEG de 1999 à 2003

Désignation	Forme	Prix unitaire par période					
		1999- sept2000	Oct 2000- juin 2001	Juil 2001- fev 2003	Mars 2003- Mai 2003	Juin 2003	Réduc- tion(%)
Combivir	Cp	110 835	110 835	46 375	46 375	46 375	58
Avocomb	Cp					19050	
Epivir (150 mg)	Cp	56 733	56 733	14 460	13 107	7250	87
Retrovir (300mg)	Cp	55 055	55 055	34 060	33 390	15 500	72
Videx (100mg)	Cp	39 480	28 060	10 245	9 897	9897	75
Zérit (30mg)	Gelule	83 250	80 289	2 975	2 872	2872	96
Zérit (40mg)	Gelule	86 400	83 292	3 375	3 258	3258	96
Stocrin(200mg)	Gelule		139 349	35 705	32 378	30 650	78
Stocrin (600mg)	Cp					20950	
Crixivan (400mg)	Gelule	199 662	199 662	42 840	34 438	34 438	83
Viracept (250mg)	Gelule		213 900	213 900			
Invirase (200mg)	Gelule		199 440	199 440	199 440		

3 2. CIRCUIT DE DISTRIBUTION DES ARV AU BURKINA FASO

Le circuit des ARV au Burkina Faso peut être schématisé comme suit

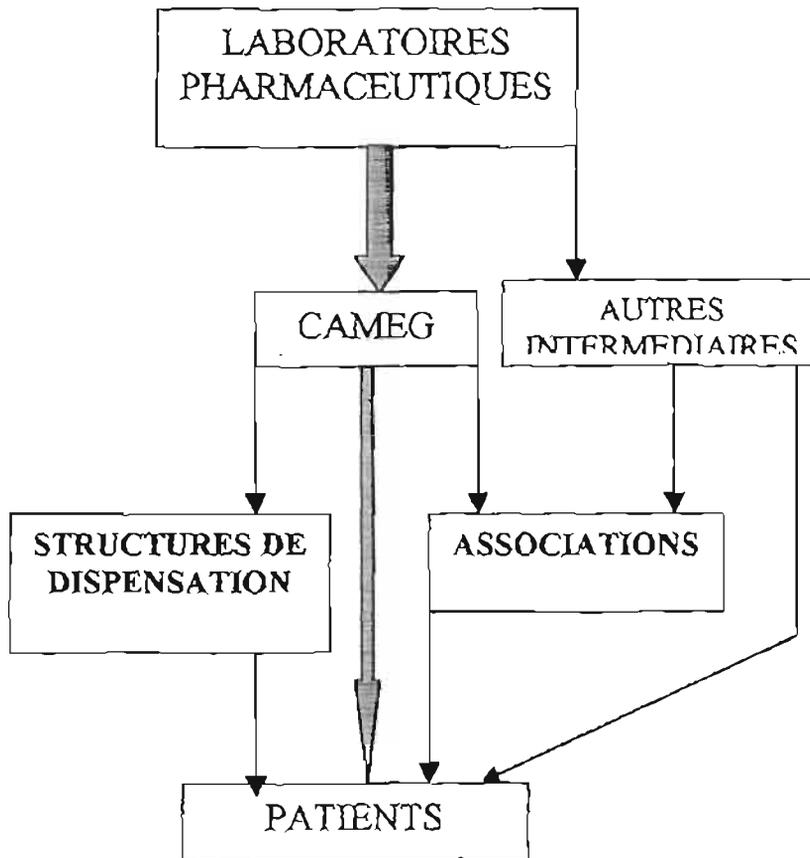


Figure 7 : Circuit de distribution des ARV au Burkina Faso

A partir des laboratoires de fabrication, l'entrée des ARV au Burkina Faso se fait par deux voies : la voie officielle par la CAMEG qui est la structure retenue par le ministère de la santé pour la distribution des ARV. C'est la principale voie d'entrée des ARV au Burkina Faso. La seconde voie passe par des intermédiaires à travers des dons aux associations prenant en charge les PVVIH ou directement aux patients.

La CAMEG est une structure à la fois de distribution et de dispensation en ce qui est des ARV contrairement aux autres médicaments pour lesquels elle ne joue que son rôle d'établissement grossiste. De ce fait, la plupart des patients se ravitaillent directement en ARV au niveau de la CAMEG. Le ravitaillement des autres patients se fait au niveau des structures et des associations prenant en charge les PVVIH.

3 2.1. Structures distribuant les ARV au Burkina Faso

Depuis Avril 1999, sur recommandation du Ministère de la Santé, c'est la CAMEG assure officiellement la distribution des ARV au Burkina Faso.

3 2.2. Approvisionnement en ARV par la CAMEG

L'approvisionnement en ARV par la CAMEG se fait directement au près des laboratoires de fabrication, contrairement aux autres médicaments pour lesquels la commande requiert un fournisseur sélectionné à travers un appel d'offre. La commande des ARV se fait donc en gré à gré auprès des laboratoires de fabrication de chaque produit.

Tableau XX : Laboratoires fournissant les ARV à la CAMEG

Nom du laboratoire	Produits		
	Nom	Forme	Dosage
Bristol-Myers-Squibb (BMS)	VIDEX	Cp	100mg
	ZERIT	Gélule	30mg, 40mg
GlaxoSmithKline (GSK)	COMBIVIR	Cp	(150+300)mg
Glaxowellcome	EPIVIR	Cp	150mg
	RETROVIR	Cp	300mg
Merk Sharp & Dohme (MSD)	CRIXIVAN	Gélule	400mg
	STOCRIN	Capsules	200mg
Ranbaxy	AVOCOMB	Cp	(150+300)mg

3 2.3. Distribution des ARV par la CAMEG

La CAMEG est une centrale d'achat. Normalement, elle ne devait assurer que la vente en gros des médicaments aux officines pharmaceutiques. Ces dernières à leur tour dispensent les médicaments aux patients. Pour les ARV, la dispensation aux patients se fait directement à la CAMEG. Aucune officine pharmaceutique privée et/ou publique n'en dispense à Ouagadougou.

Au plan national, la CAMEG dispose de trois dépôts régionaux :

- Le dépôt régional de Ouagadougou ;
- Le dépôt régional de Bobo-Dioulasso ;
- Le dépôt régional de Fada N'gourma.

Le dépôt régional de Ouagadougou assure la distribution des ARV aux structures suivantes prenant en charge les PVVIH :

- Centre de Traitement Ambulatoire (CTA) ;
- Centre médical Saint Camille ;
- Association African Solidarity (AAS) ;
- Infirmierie de la présidence ;
- Centre médical du camp de l'unité.

3.3. DISPENSATION DES ARV

A Ouagadougou, la dispensation des ARV ne se faisait pas à l'officine mais directement à la CAMEG et au niveau des structures prenant en charge les PVVIH.

3.3.1. PRESCRIPTION DES ARV

3.3.1.1. Structures de prescription des ARV à Ouagadougou en 2002

Les structures ayant prescrit les ARV peuvent être distinguées en 7 principales catégories, en fonction de leur statut.

- **Le Centre hospitalier**

Il s'agit du CHU-YO

- **Les centres médicaux**

- Centre médical Saint Camille ;
- Centre National de Lutte Antituberculeux (CNLAT) ;
- Centre de Traitement Ambulatoire (CTA) ;
- District sanitaire du secteur 30 ;
- Office de Santé des Travailleurs (OST) ;
- Infirmerie de la présidence.
- Centre Médicale du Camp de l'Unité (CMCU) ;

- **Les cliniques médicales**

- Clinique Lafiaso ;
- Clinique Tibs Néré ;
- Polyclinique Nina ;
- Clinique Sandof ;
- Clinique Notre Dame de la Paix (CNDP) ;
- Clinique Dermato Trypano ;
- Polyclinique du centre ;
- Clinique les Flamboyants ;
- Polyclinique Suka.

- **Les associations prenant en charge les PVVIH**

- Association African Solidarity (AAS) ;
- Association Laafi La Viim (ALAVI).

- **Les employeurs prenant en charge le traitement de leurs agents**

- Air Afrique ;
- Air Burkina ;
- Agence pour la Sécurité de la Navigation Aérienne (ASECNA) ;
- Banque Centrale des Etats de l'Afrique de l'Ouest (BCEAO) ;
- Banque Internationale du Burkina (BIB) ;
- Loterie Nationale du Burkina (LONAB) ;
- Office National des Télécommunications (ONATEL) ;
- Société Nationale d'Electricité du Burkina (SONABEL) ;
- Union Economique et Monétaire Ouest Africaine (UEMOA).

- **Les cabinets médicaux**

- Cabinet Laafi Nooma ;
- Cabinet médical Sainte Bernadette.

3.3.1.2. Répartition des structures ayant prescrit les ARV selon leur statut

Tableau XXI : Répartition des structures ayant prescrit les ARV à Ouagadougou en 2002 selon leur statut

Statut du service prescripteur	Nombre
Centre hospitalier	1
Centre médical	6
Clinique	10
Association	2
employeur	9
Cabinet médical	2
Total	30

3. 3.1.3. Prescription des ARV au niveau des différentes structures selon leur statut

3627 ordonnances d'ARV ont été recensées à la CAMEG au cours de l'étude. 36% (1303/3627) des ordonnances avaient été prescrites par les centres médicaux, 34% (1229/3627) par les cliniques médicales, 23% (834/3627) par le CHU-YO, 4% (133/3627) par les associations de prise en charge des PVVIH. Les cabinets médicaux avaient prescrit 2% (68/3627) des ordonnances, de même que les services employeurs (60/3627).

Tableau XXII : Répartition des ordonnances d'ARV par service prescripteur

Service prescripteur	Prescriptions	
	Nombre d'ordonnances	Pourcentages
Centre hospitalier	834	23
Centre médical	1303	36
Clinique	1229	34
Association	133	4
employeur	60	2
Cabinet médical	68	2
Total	3627	100

3. 3.1.4. Prescripteurs des ARV

33 prescripteurs des ARV ont été rencontrés à travers les différentes structures prescrivant les ARV à Ouagadougou. 45,5 % des prescripteurs étaient des médecins spécialistes, 45,5 % des médecins généralistes et 9 % des infirmiers d'Etat.

- Répartition des prescripteurs des ARV selon l'âge

45 % des prescripteurs avaient un âge compris entre 35 et 44 ans

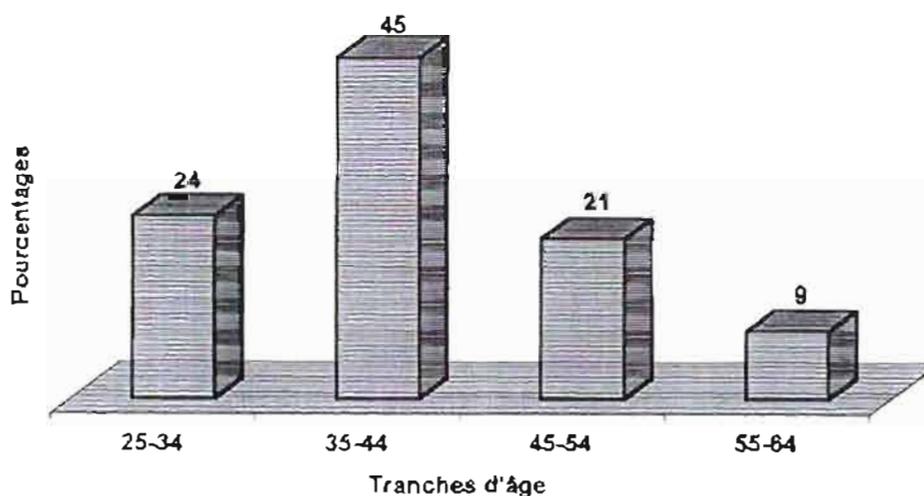


Figure 8 : Répartition des prescripteurs des ARV par tranche d'âge

- Ancienneté des prescripteurs des ARV dans l'exercice de leur profession

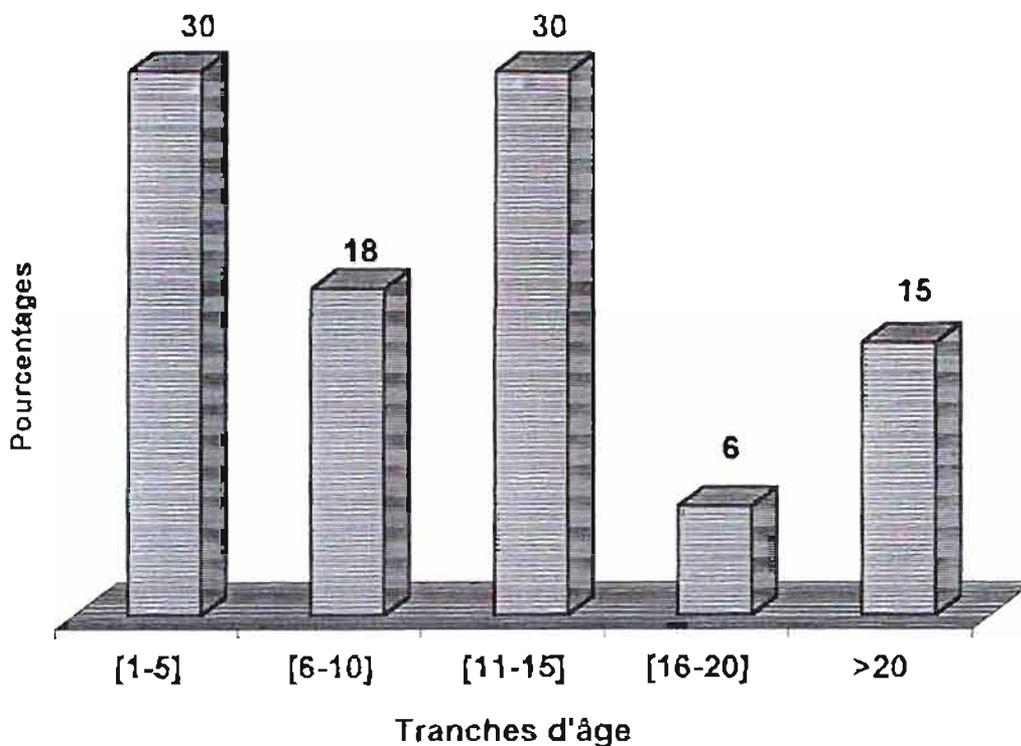


Figure 9 : Répartition des prescripteurs en fonction de leur durée d'exercice professionnel

- Ancienneté des prescripteurs dans la prescription des ARV

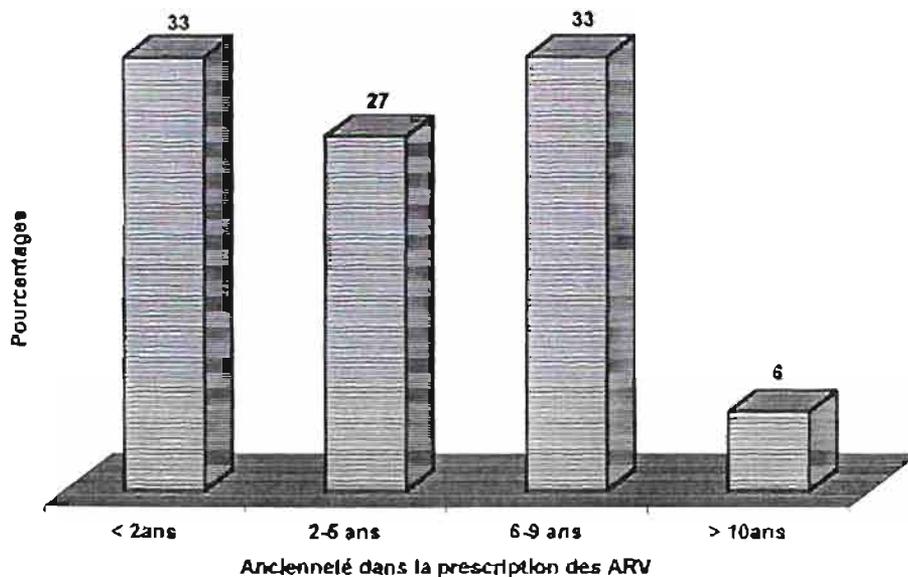


Figure 10 : Répartition des prescripteurs des ARV par tranche d'âge, selon l'ancienneté dans la prescription des ARV

- **Répartition des prescripteurs des ARV en fonction de leur formation**

64% (21/33) des prescripteurs avaient suivi une formation sur les ARV lors d'un séminaire ou d'un stage. 36% (12/33) n'avaient reçu aucune formation sur les ARV.

- **Intention de prescription des différents protocoles thérapeutiques par les prescripteurs face à une PVVIH nécessitant des ARV**

Aucun des 33 prescripteurs d'ARV rencontrés ne prescrivait ni la monothérapie ni la pentathérapie. 6% (2/33) des prescripteurs prescriraient la quadrithérapie, la trithérapie ou la bithérapie en fonction du patient. 73% (24/33) prescriraient uniquement la trithérapie et 12% (4/33) la trithérapie ou la bithérapie. 9% (3/33) des prescripteurs prescriraient uniquement la bithérapie.

En résumé, sur les 33 prescripteurs, 91 % (30/33) prescriraient la trithérapie, 27% (9/33) la bithérapie et 6% (2/33) la quadrithérapie.

- **Possession de la liste des ARV commercialisés à la CAMEG par les prescripteurs**

Pour rationaliser les prescriptions d'ARV, la CAMEG a édité à l'intention des prescripteurs la liste des ARV dont elle dispose avec pour chaque molécule les différents dosages et les prix.

21% (7/33) des prescripteurs n'avaient pas reçu la liste des ARV disponibles à la CAMEG

- **Suivi des patients par les prescripteurs des ARV**

27% (9/33) des prescripteurs renouvelaient leurs ordonnances chaque mois, 9% (3/33) tous les 2 mois et 52% (17/33) tous les 3 mois. 12% (4/33) des prescripteurs adaptaient les renouvellements des ordonnances en fonction de l'observance du patient.

97% des prescripteurs demandaient des examens biologiques dans le cadre du suivi de leurs patients et s'assuraient également que les patients achetaient effectivement et entièrement les ARV prescrits.

3.3.2. Dispensation des ARV au niveau de la CAMEG

La CAMEG est un établissement grossiste chargé de la vente en gros des médicaments essentiels génériques et des consommables médicaux. Cependant depuis 1998, elle assure la vente individuelle des ARV aux patients.

L'absence d'une liste nationale de prescripteurs de médicaments ARV a amené la CAMEG à identifier des formations sanitaires publiques et privées qui ont l'habitude de prescrire les

ARV. A la demande de la CAMEG, une liste de médecins prescripteurs d'ARV a été arrêtée par chaque structure de prise en charge des PVVIH

3.3.2.1. Profil des clients

Est autorisée à acheter des ARV à la CAMEG, toute personne détentrice d'une ordonnance médicale délivrée par un médecin prescripteur ou d'un bon de commande émanant d'une structure reconnue par la CAMEG

3.3.2.2. Circuit interne de gestion de la délivrance des ARV

A la CAMEG, en dehors du fait que les ARV sont directement dispensés aux patients, il n'y a pas de différence de gestion avec les autres médicaments. Le circuit de délivrance des ARV est le suivant.

- **La facturation**

Au vu de l'ordonnance médicale, l'agent de facturation édite les documents suivants :

- Un bon de commande ;
- Une facture ;
- Une copie de l'ordonnance.

Pour des raisons de respect de l'anonymat, un code client a été attribué à chaque structure de prescription des ARV. La facture est saisie sur ce numéro de code portant la désignation de la structure de provenance de l'ordonnance médicale ou du bon de commande et le nom du médecin prescripteur.

- **Vérification et signature des factures**

La facture et l'ordonnance médicale sont transmises au pharmacien responsable des ventes pour :

- La vérification de la conformité de la prescription ;
- La vérification de l'authenticité de l'ordonnance médicale (structure de prescription et nom du médecin prescripteur) ;
- La vérification du délai de validité de l'ordonnance médicale ;
- Le visa de l'ordonnance médicale (signature, date et cachet) ;
- La vérification de la conformité des produits facturés à ceux prescrits ;
- La signature de la facture.

- **Règlement des factures**

Le paiement des factures se fait de deux manières :

- Au comptant (cash) et en espèce pour tous les clients individuels ;

- A crédit (sur présentation d'un bon de commande) pour les institutions qui assurent la prise en charge de leur personnel et le CTA.

- **Délivrance des produits**

La délivrance des médicaments se fait par le magasinier responsable des stocks. Le bon de livraison est signé de ce dernier et du client.

- **Archivage des documents**

A cause de la stricte confidentialité devant régir la dispensation des ARV, les documents de vente (facture, bon de livraison, copie de l'ordonnance) sont classés dans un chrono détenu par le pharmacien responsable.

3.3.2.3. Délivrance des ARV à la CAMEG en 2002

A l'aide de la copie de l'ordonnance et du bon de livraison, une comparaison a été effectuée entre les protocoles d'ARV prescrits et ceux effectivement dispensés au client.

La figure 10 présente la répartition des pourcentages des prescriptions et dispensations des différents protocoles thérapeutiques à la CAMEG en 2002.

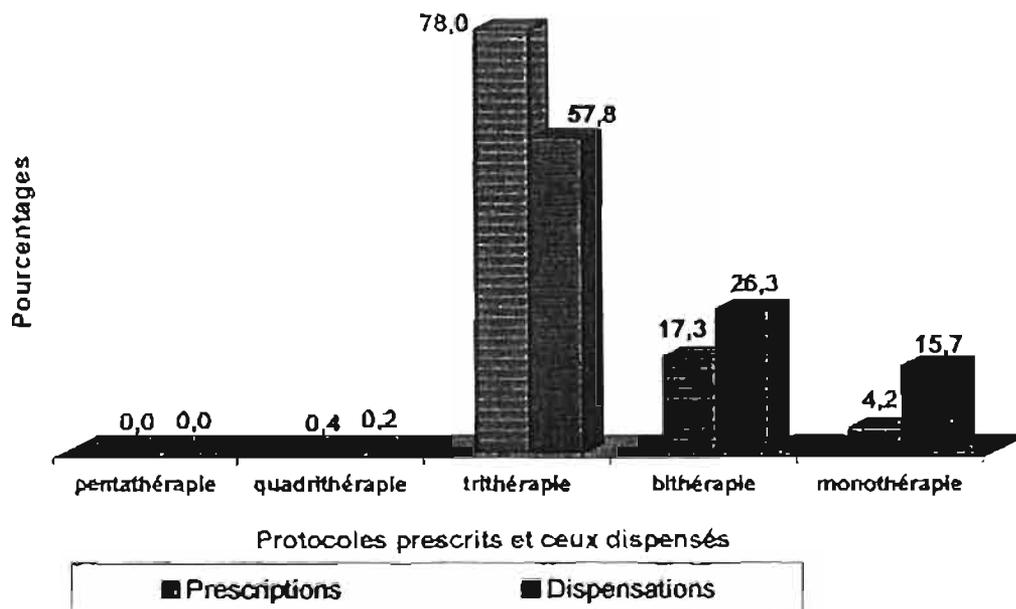


Figure 11 : Comparaison des pourcentages des protocoles thérapeutiques prescrits et ceux dispensés à la CAMEG en 2002

Les protocoles de quadrithérapie et de trithérapie qui étaient respectivement de 0,4% et 78% au niveau des prescriptions ne constituaient que 0,2% et 57,8% des factures. Cette tendance s'inversait au niveau des protocoles de bithérapie et monothérapie avec respectivement 17,3% et 4,2% des prescriptions contre 26,3% et 15,7% des factures.

- **La pentathérapie**

Une seule ordonnance a été prescrite et a été effectivement honorée.

- **La quadrithérapie**

Des 15 ordonnances de quadrithérapie prescrites, 9 ont été entièrement honorées soit un taux de satisfaction de 60% (9/15). Les autres ordonnances ont été partiellement honorées, transformant donc d'emblée 13% (2/15) des prescriptions en trithérapie, 20% (3/15) en bithérapie et 7% (1/15) en monothérapie.

- **La trithérapie**

2828 protocoles de trithérapie avaient été prescrits et 2093 ont été dispensés. Le taux de satisfaction était de 74% (2093/2828). Le reste des protocoles prescrits, 13% (371/2828) et autant (364/2828) ont été respectivement transformées en bithérapie (2 molécules dispensées) et monothérapie (1 molécule dispensée).

- **La bithérapie**

629 ordonnances de bithérapies avaient été prescrites et 579 ont été dispensées soit un taux de satisfaction de 92%. 8% (50/629) des prescriptions ont été transformées en monothérapie à la dispensation des ARV

- **La monothérapie**

Toutes les ordonnances de monothérapie ont été entièrement honorées (154/154)

3.3.3. Structures autres que la CAMEG dispensant les ARV à Ouagadougou

En plus de la CAMEG qui est à la fois une structure de distribution et de dispensation, Six (06) autres structures dispensant des ARV ont été recensées à Ouagadougou au cours de l'étude. Ce sont :

- Le Centre de Traitement Ambulatoire
- Le centre médical Saint Camille
- La clinique médicale du camp de l'unité
- L'infirmierie de la présidence
- L'Association African Solidarity
- L'Association Laafi La Viim

3.3.3.1. Statut des structures dispensant les ARV à Ouagadougou

Tableau XXIII : Répartition des structures dispensant les ARV selon leur statut

Statut des structures	Nombre
Centre médical	2
Clinique médicale	1
Institution religieuse	1
Association	2
Total	6

3.3.3 2. Modes et sources d’approvisionnement en ARV

Tableau XXIV : Répartition des structures dispensant les ARV selon leurs modes et sources d’approvisionnement en ARV

Modes et sources d’approvisionnement en ARV	Nombre
Achat à la CAMEG	2
Achat à la CAMEG + dons	3
Dons uniquement	1

3.3.3.3. Centre de Traitement Ambulatoire (CTA)

Le CTA a ouvert ses portes à Ouagadougou en Septembre 2000 sur l’initiative de l’Organisation Panafricaine de Lutte contre le SIDA (OPALS) et de la Croix Rouge Française, en partenariat avec le ministère de la santé. Ce centre s’occupe exclusivement du traitement et de la prise en charge des personnes vivant avec le VIH/SIDA.

Le CTA dispose d’un service médical, un service psychosocial, une pharmacie et un laboratoire d’analyses biomédicales. Le centre a pour missions le dépistage, le traitement des infections opportunistes, la délivrance d’antirétroviraux dans un contexte sécurisé et selon des conditions d’accès facilitées, un soutien social et un suivi psychologique des patients.

• Profil des patients

En 2002, le CTA avait une file active d’environ 2000 patients subdivisés en trois catégories. Les patients qui n’étaient pas sous ARV, ceux qui étaient sous ARV et les achetaient eux même à la CAMEG et ceux qui bénéficiaient des ARV au niveau du CTA. Ce dernier groupe

comportait 398 patients subdivisés en 4 catégories selon des critères socio-économiques et payaient mensuellement les sommes suivantes :

- Catégorie A (cadres supérieurs) 20 000 FCFA ;
- Catégorie B (cadres moyens) 15 000 FCFA ;
- Catégorie C (ensemble des bas salaires, élèves, étudiants) 5000 FCFA ;
- Catégorie D (les sans revenu régulier) bénéficie gratuitement des ARV.

- **Circuit interne de gestion de la délivrance des ARV**

Le CTA commande mensuellement les ARV au niveau de la CAMEG. La dispensation des ARV aux patients est assurée par un pharmacien qui utilise un logiciel de gestion informatique comportant :

- Une fiche de gestion du stock des ARV ;
- Une fiche de suivi des dates de ravitaillement individuel de chaque patient en ARV.

3.3.3.4. Association African Solidarity

Il s'agit d'une association de prise en charge des PVVIH avec une file active d'environ 1050 malades dont 120 sous traitement ARV. L'association dispose d'une mutuelle avec une participation de 2 500 f CFA par mois et par patient ce qui donne droit à une prise en charge médicale, alimentaire, scolaire et juridique.

Les patients sous ARV se subdivisent en deux catégories : D'une part ceux qui paient personnellement leurs ARV à la CAMEG et d'autres parts ceux dont les traitements sont entièrement pris en charge par l'association.

- **Circuit interne de gestion de la délivrance des ARV**

Il existe deux sources d'approvisionnement en ARV : l'achat mensuel à la CAMEG et les dons. La gestion des ARV est assurée à l'aide d'une fiche de stock avec souvent une rupture des ARV non disponibles à la CAMEG. Le suivi des patients est assuré à l'aide d'une fiche de suivi et à chaque ravitaillement en ARV, la date du prochain ravitaillement est mentionnée sur la fiche et le patient en est tenu informé. Les patients retardataires au ravitaillement sont recherchés par téléphone pour ceux qui en ont ou par des visites à domicile.

3.3.3.5. Association Laafi La Viim

C'est une association de prise en charge de PVVIH. En 2002, 16 membres de cette association étaient sous ARV et les achetaient à la CAMEG. Cependant, de temps en temps, l'association recevait des aides ponctuelles en ARV pour ces patients.

3.3.3.6. Centre médical Saint Camille, centre médical du camp de l'unité et l'infirmierie de la présidence

Les patients qui, en 2002 bénéficiaient des ARV au niveau de ces structures étaient respectivement de 60, 20 et 52. Ces structures achetaient les ARV à la CAMEG ou les recevaient en dons. Cependant, ces structures suivent aussi des patients qui sont sous ARV et qui se ravitaillent à la CAMEG.

3.3.4. Dispensateurs des ARV

En dehors de la CAMEG, Sept (07) dispensateurs des ARV ont été recensés à Ouagadougou au cours de l'étude.

Tableau XXV : Répartition des dispensateurs des ARV selon leur qualification

Qualification	Nombre
Pharmacien	1
Préparateur en pharmacie	1
Médecin	2
Infirmier	2
Autres	1
Total	7

Des sept dispensateurs des ARV, trois n'avaient reçu aucune formation sur la gestion des médicaments. D'autres parts, seuls trois d'entre eux utilisaient un fichier de suivi des commandes, du stock et des dates de péremption. L'un d'eux est déjà tombé en rupture du stock d'ARV pendant une semaine.

3.4. PROTOCOLES DES PRESCRIPTIONS

3.4.1. Répartition des prescriptions des ARV selon le protocole thérapeutique

La trithérapie a représenté environ les $\frac{3}{4}$ des prescriptions soit 77,97% (2828/3627) des ordonnances

Tableau XXVI : Répartition des ordonnances prescrites par protocole thérapeutique

Protocole prescrit	Pentathérapie	Quadrithérapie	Trithérapie	Bithérapie	Monothérapie	Total
Nbre	1	15	2828	629	154	3627
%	0,03	0,41	77,97	17,34	4,25	100

3.4.2. Prescription des différents protocoles thérapeutiques par les services prescripteurs selon leur statut

Le tableau 27 présente d'une part, le nombre de prescriptions par protocole thérapeutique et par service prescripteur. D'autres parts, il présente par service prescripteur le nombre et le pourcentage des protocoles thérapeutiques prescrits.

La trithérapie représentait environ 78% (2828/3627) des prescriptions recensées contre 21% (783/3627) pour l'ensemble des mono et bithérapie. Les centres médicaux et les cliniques médicales étaient les principaux services prescripteurs des ARV avec respectivement 36% (1303/3627) et 34% (1229/3627) des prescriptions. Le CHU-YO venait en troisième position avec 23% (834/3627) des prescriptions. L'ensemble des prescriptions des associations, services employeurs et cabinets médicaux représentaient 6% (261/3627) des prescriptions.

Tableau XXVII : Répartition des protocoles thérapeutiques par service prescripteur

Service prescripteur	Protocoles prescrits										Total	
	Penta-thérapie		Quadri-thérapie		Tri-thérapie		Bi-thérapie		Mono-thérapie		Nbre	%
	nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%		
Centre hospitalier	0	0	3	0	668	80	123	15	40	5	834	100
Centre médical	0	0	1	0	1092	84	144	11	66	5	1303	100
Clinique	0	0	9	1	941	77	253	21	26	2	1229	100
Associations	0	0	0	0	74	56	41	31	18	14	133	100
Service employeur	1	2	2	3	53	88	4	7	0	0	60	100
Cabinet médical	0	0	0	0	0	0	64	94	4	6	68	100
Total	1		15		2828		629		154		3627	

- **La monothérapie**

De nos jours, la monothérapie n'est indiquée que dans la prévention de la transmission mère-enfant. Au Burkina Faso, la névirapine a été la molécule retenue à cet effet. Cependant, elle n'était pas commercialisée au niveau de la CAMEG. De ce fait, les ordonnances de monothérapie recensées au niveau de la CAMEG seraient destinées seulement au traitement du VIH.

La monothérapie a constitué 4,25% (154/3627) de l'ensemble des prescriptions d'ARV recensées à la CAMEG. Elle a été surtout prescrite au niveau des associations de prise en charge des PVVIH soit 14% (18/133) des ordonnances qu'elles ont prescrites. Sa prescription était de 6% (4/68) au niveau des cabinets médicaux, 5% (40/834) pour le CHU-YO, 5% (66/1303) pour les centres médicaux et 2% (26/1229) pour les cliniques médicales. La monothérapie n'a pas été prescrite au niveau des services employeurs.

- **La bithérapie**

Elle a représenté 17,34% (729/3627) de l'ensemble des prescriptions et a été prescrite par l'ensemble des structures prescrivait les ARV. Si au niveau des services employeurs elle n'a représenté que 7% (4/60) des ordonnances, sa proportion a été plus importante au niveau des centres médicaux 11% (144/1303), du centre hospitalier 15% (123/834), et des cliniques médicales 21% (253/1229). La bithérapie a constitué 31% (41/133) des ordonnances

prescrites par les associations de prise en charge des PVVIH et jusqu'à 94% (64/68) des ordonnances des cabinets médicaux.

- **La trithérapie**

Elle a constitué 78% de l'ensemble des prescriptions d'ARV et a représenté respectivement 88% (53/60), 84% (1092/1303) et 80% (668/834) des ordonnances qui ont été prescrites au niveau des services employeurs, des centres médicaux et du CHU-YO. La trithérapie a représenté 77% des ordonnances des cliniques médicales et seulement 56% de celles des associations de prise en charge des PVVIH. Aucune trithérapie n'a été prescrite par les cabinets médicaux.

- **La quadrithérapie**

Elle a représenté 0,41% (15/3627) des prescriptions avec 9 ordonnances pour les cliniques médicales, 3 pour le CHN-YO, 2 pour les services employeurs et 1 pour les centres médicaux.

- **La pentathérapie**

Une seule ordonnance de pentathérapie a été recensée et a été prescrite par un service employeur.

3.4.3. Coûts des différents protocoles thérapeutiques

-La trithérapie

Les différents protocoles recensés au cours de l'étude et associant trois ARV coûtaient par mois entre 30 302 et 80 813 FCFA

Tableau XXVIII : Coûts mensuels actuels des différents protocoles de la trithérapie (cas de la CAMEG)

Protocoles			Prix (en FCFA)			Total
EPIVIR	ZERIT	VIDEX	7250	3258	19794	30302
EPIVIR	ZERIT	STOCRIN	7250	3258	30650	41158
EPIVIR	ZERIT	CRIXIVAN	7250	3258	34438	44946
AVOCOMB	STOCRIN		19050	30650		49700
VIDEX	ZERIT	STOCRIN	19794	3258		53702
EPIVIR	RETROVIR	CRIXIVAN	7250	15500	34438	57188
VIDEX	ZERIT	CRIXIVAN	19794	3258	34438	57490
COMBIVIR	VIDEX		46375	19794		66169
VIDEX	RETROVIR	CRIXIVAN	19794	15500	34438	69732
COMBIVIR	STOCRIN		46375	30657		77032
COMBIVIR	CRIXIVAN		46375	34438		80813

-La bithérapie

Les protocoles de bithérapie recensés coûtaient entre 10 508 et 46 375 FCFA par mois.

Tableau XXIX : Coûts des différents protocoles de la bithérapie

Protocoles		Prix		Total
EPIVIR	ZERIT	7250	3258	10508
VIDEX	ZERIT	19794	3258	23052
VIDEX	RETROVIR	19794	15500	35294
ZERIT	STOCRIN	3258	30650	33908
EPIVIR	STOCRIN	7250	30650	37900
COMBIVIR		46375		46375

-La quadrithérapie

Les protocoles de quadrithérapie recensés coûtaient entre 51 055 et 111 463 FCFA par mois.

Tableau XXX : Coûts mensuels actuels des différents protocoles de la quadrithérapie

Protocoles				Prix			Total	
EPIVIR	VIDEX	ZERIT	STOCRIN	7250	9897	3258	30650	51055
EPIVIR	ZERIT	VIDEX	CRIXIVAN	7250	3258	9897	34438	54843
COMBIVIR	ZERIT	VIDEX		46375	3258	9897		59530
VIDEX	ZERIT	STOCRIN	CRIXIVAN	9897	3258	30650	34438	78243
COMBIVIR	STOCRIN	CRIXIVAN		46375	30650	34438		111463

IV. DISCUSSIONS

4.1. LIMITES ET CONTRAINTES DE L'ETUDE

L'étude a concerné un domaine très sensible car ayant trait au VIH/SIDA et donc au PVVIH. Malgré les multiples efforts de sensibilisation entrepris depuis le début de la maladie, le VIH/SIDA constitue toujours une maladie très mal acceptée par les malades et leur entourage. La plupart des documents (les ordonnances médicales et les factures au niveau de la CAMEG, les dossiers des patients au niveau des autres structures de dispensation des ARV) sujets à l'étude étaient scellés du sceau du secret professionnel et de stricte confidentialité. De ce fait, certaines personnes ressources se sont retranchées derrière une certaine prudence pour livrer les informations souhaitées.

D'autres parts, il s'agissait d'une étude descriptive à visée exploratrice. La difficulté de mener une telle étude réside dans le fait qu'à l'exception des résolutions des séminaires et colloques, des rapports administratifs, il n'existe pas d'antécédents bibliographiques sur le Burkina Faso sur lesquels s'appuyer pour mettre au point des fiches d'enquête bien ciblées.

A la CAMEG, il s'est agi de la collecte de toutes les ordonnances médicales des ARV et leurs factures de Janvier à Décembre 2002 afin d'établir une comparaison entre la prescription et la délivrance.

Cependant, les ordonnances des ARV de la période du 15 au 30 Janvier de même que leurs factures n'ont pas été retrouvées. En outre, ont été exclues de l'étude les ordonnances dont les factures n'ont pas été retrouvées et vice versa. Certains prescripteurs d'ARV n'ont pas pu être contactés. De ce fait, les résultats obtenus pourraient ne pas refléter exactement la réalité de la situation.

Pour le respect de la confidentialité, nous avons recueilli personnellement toutes les données relatives à l'étude.

4.2. SITUATION DES ARV AU BURKINA FASO EN 2002

4.2.1. Enregistrement des ARV

Les ARV enregistrés au Burkina Faso ont été présentés au niveau du tableau XV. Il ressort que tous les ARV présentement disponibles sur le marché n'ont pas été enregistrés au Burkina Faso.

14 ARV étaient enregistrés dont, 3 IP, 3 INNTI et 8 INTI. 11 des ARV enregistrés étaient des spécialités. Les 3 autres étaient des copies.

Seulement 4 des ARV enregistrés comportaient des formes pédiatriques dont 3 INTI et 1 INNTI. Aucune forme pédiatrique des IP n'a été enregistrée.

L'enregistrement des ARV doit être amélioré. Il doit prendre en compte non seulement toutes les catégories des PVVIH (adultes et enfants) mais aussi et surtout du contexte économique du pays. En effet, 45,3 % des Burkinabé vivent en dessous du seuil de pauvreté. L'enregistrement des ARV devrait tenir compte de cette réalité. Il serait donc souhaitable de mettre surtout l'accent sur l'enregistrement des copies d'ARV. En effet, les copies coûtent moins chères que les spécialités. De ce fait, la disponibilité des copies permettrait à un plus grand nombre de PVVIH d'avoir accès aux ARV.

4.2.2. Disponibilité des ARV à la CAMEG

Les ARV commercialisés à la CAMEG ont été présentés au niveau du tableau XVI. Par classe d'ARV, il y avait, 1IP, 1INNTI et 6 INTI. Des 8 ARV commercialisés, il y avait une seule copie.

Il est ressortit que tous les ARV enregistrés au Burkina Faso n'étaient pas disponibles au niveau de la CAMEG. De la classe des IP, une seule molécule (indinavir) était disponible de même que les INNTI (Efavirenz). Aucune forme pédiatrique n'était disponible. Le nombre très limité de molécules au niveau des deux classes complique la possibilité d'instaurer un traitement adéquat, adapté à chaque patient. En effet, selon les normes et protocoles de prise en charge des personnes infectées et affectées par le VIH/SIDA au Burkina Faso, pour un traitement de deuxième intention, le changement de traitement doit faire appel à un nouveau protocole thérapeutique associant au moins deux nouveaux médicaments ayant un profil de résistance différent de celui de la première association et que le patient n'a pas encore pris. Cela suppose l'existence d'au moins deux molécules par classe d'ARV, ce qui n'était pas le cas pour la classe des IP et des INNTI.

A l'état actuel, la disponibilité des ARV permet certes d'initier un traitement. Cependant, il y a une insuffisance au regard des conditions qui devraient être remplies. Dans la poursuite du traitement, la marge de manœuvre du prescripteur est extrêmement réduite dans la possibilité du choix des molécules à prescrire en cas de résistance virale ou d'échec thérapeutique.

4.2.3. Accessibilité aux ARV

Sur le plan financier, de 1999 à 2002, le coût de la plupart des ARV commercialisés à la CAMEG a connu une baisse très significative de l'ordre de 58% pour le Combivir à 96% pour

le Zérit (tableau 18). Cette baisse des prix a considérablement amélioré l'accessibilité financière de ces ARV.

Cependant, depuis 1999, la liste des ARV commercialisés par la CAMEG n'a pratiquement pas évolué. Bien au contraire, deux médicaments (Viracept et Invirase) ont cessé d'être commercialisés à cause de leurs coûts très élevés. Cela a réduit le nombre des IP commercialisés à un seul médicament (Crixivan). Pourtant, il aurait été préférable que ces produits continuassent d'être commercialisés malgré leur coût compte tenu de l'importance des IP au sein des ARV. Ces produits pouvaient être subventionnés par l'Etat et s'il le fallait, restreindre leur prescription uniquement aux cas particuliers (échec thérapeutique, résistance virale).

Sur le plan géographique, les ARV n'étaient disponibles qu'au niveau des trois dépôts régionaux de la CAMEG (Ouagadougou, Bobo-Dioulasso et Fada N'Gourma). Cette situation oblige des patients à parcourir de longues distances pour les ravitaillements en ARV et peut constituer un facteur non négligeable de la non observance du traitement. En effet, à la CAMEG tout comme dans les autres structures, la dispensation des ARV se fait mensuellement. De ce fait, chaque mois, les provinciaux doivent se déplacer pour le ravitaillement en ARV et en plus du coût du transport, il faut ajouter les tracasseries administratives pour l'obtention des autorisations d'absence.

4.3. CIRCUIT DE DISTRIBUTION DES ARV

La CAMEG est officiellement la seule structure autorisée à importer et à distribuer les ARV au Burkina Faso. Au total, 31 ARV ont été recensés au cours de l'étude. Parmi eux, 14 avaient été enregistrés au Burkina Faso, dont 8 distribués par le circuit officiel *via* la CAMEG.

En revanche, 17 ARV n'avaient pas été enregistrés au Burkina Faso et ne figuraient pas sur la liste nationale des médicaments essentiels. D'où viennent ces ARV et comment sont-ils introduits au Burkina Faso ? Ces ARV non enregistrés ont été recensés au niveau des associations prenant en charge les PVVIH et seraient obtenus sous forme de dons. Or, à l'heure actuelle, il n'existe pas de réglementation clairement établie en matière de don de médicaments. Le Docteur Célestin TRAORE [44] a fait le constat de la non maîtrise de ces médicaments par les services techniques en ce qui concerne les flux, les quantités et la qualité. Les autorités administratives appliquent simplement des directives concernant le médicament de façon générale et consistant en l'obtention d'une autorisation d'importation délivrée par la DGPML.

Les autorités devraient observer une attention particulière sur cet aspect (le médicament n'étant pas une marchandise anodine) surtout en ce qui concerne les ARV.

Au cours de l'étude, il s'est avéré que ces ARV non enregistrés faisaient l'objet de prescription, ce qui ne manque pas de poser un certain nombre de problèmes. D'abord, ces molécules seraient pour la plupart obtenues sous forme de dons. Il n'y a donc pas de garantie quant à leur permanente disponibilité. En outre, il n'y a aucune certitude en ce qui est de leur qualité.

Il est donc souhaitable d'éviter la prescription de ces produits car le traitement par les ARV ne tolère pas « l'à peu près ». Le moindre faux pas peut entraîner une résistance virale et un échec thérapeutique dont l'issue peut être fatale pour le patient.

4.4. PRESCRIPTION DES ARV

La prescription optimale des ARV exige la connaissance des molécules, de leurs effets secondaires, des protocoles thérapeutiques et des conditions exigées pour l'obtention de meilleurs résultats. Au Burkina Faso, les conditions suivantes ont été retenues pour la prescription des ARV :

- Des prescripteurs formés et compétents ;
- La disponibilité d'examens complémentaires ;
- Des centres agréés (CM/CMA, CHR, CHN, structures privées remplissant les mêmes conditions que ces structures publiques) ;
- Une disponibilité constante des ARV ;
- L'adhésion du patient et sa capacité financière à acheter les médicaments et à assurer les examens complémentaires ;
- La création de bonnes conditions pour l'observance du traitement.

Pour le traitement initial, le régime thérapeutique le plus efficace recommandé est l'association de trois ARV (trithérapie) comportant soit 2 INTI + 1 INNTI, soit 2 INTI + 1 IP. [5]. La bithérapie est une association non recommandée à ce jour. Cependant les patients déjà sous bithérapie et dont les traitements restent efficaces doivent les continuer [5]. Qu'en était-il de la prescription des ARV à Ouagadougou en 2002 ?

4.4.1 De la compétence de certaines structures à prescrire les ARV

Certaines structures ont prescrit les ARV, bien que n'ayant pas les compétences requises. C'est le cas des cabinets médicaux qui ont prescrit au total 68 ordonnances. Certes, cela ne représente que 2% de l'ensemble des prescriptions recensées (3627). Mais, le véritable

problème réside dans ce qui a été prescrit. En effet, la bithérapie représentait 94% (64/68) des prescriptions et la monothérapie 6% (4/64). En somme, les cabinets médicaux n'ont prescrit aucune trithérapie.

Cette situation résulte vraisemblablement d'un manque de formation et/ou d'informations sur la prescription des ARV. Cependant, elle ne surprend pas. En effet, la plupart des ateliers de formation ne prennent généralement pas le soin d'associer le personnel des structures privées. Or de nos jours, ces structures occupent une place non négligeable dans le système de santé. La situation décrite pourrait cacher une réalité plus inquiétante. Il est donc temps que les autorités désignent explicitement les structures habilitées à prescrire les ARV au Burkina Faso

4.4.2. De la formation et de la compétence des prescripteurs d'ARV

Au total, 33 prescripteurs d'ARV ont été rencontrés au cours de l'étude. 9% (3/33) des prescripteurs rencontrés étaient des infirmiers ; 45% (15/33) étaient des médecins spécialisés et autant de médecins généralistes. 36% (12/33) des prescripteurs disaient n'avoir suivi aucune formation sur les ARV. En outre, 21% (7/33) n'avaient pas la liste des ARV disponibles à la CAMEG.

Certains prescripteurs, les infirmiers notamment n'avaient pas la compétence requise pour prescrire les ARV. Pourtant, ils ont représenté 9% des prescripteurs, ce qui est inadmissible.

En outre, une frange non négligeable de prescripteurs (36%) manquaient de formation sur les ARV. Cela est inquiétant car seul un personnel compétent est habilité à prescrire les ARV. En fin 21% des prescripteurs n'avaient même pas la liste des ARV disponibles à la CAMEG. Cela peut être catastrophique car pouvant conduire à la prescription d'ARV non disponibles. Pour certains prescripteurs, le choix du protocole à prescrire était conditionné par les capacités financières du patient. En effet, 27% (9/33) des prescripteurs rencontrés prescriraient la bithérapie s'ils estimaient que le patient n'était pas à mesure de supporter le coût de la trithérapie.

Cette situation proviendrait probablement d'un déficit de communication entre les différents acteurs impliqués dans la prise en charge thérapeutique des PVVIH. Il serait souhaitable que le CNLS veille à ce que des formations et informations sur le VIH/SIDA soient continues et prennent aussi en compte le personnel des structures privées. La plupart du temps, ces activités ne se limitent qu'aux structures publiques. La CAMEG doit mettre à la disposition des prescripteurs la liste des ARV disponibles pour permettre des prescriptions judicieuses.

4.4.3. De la prescription des protocoles thérapeutiques

Dans les stratégies d'utilisation des ARV au Burkina Faso, la trithérapie a été le protocole thérapeutique retenu. L'association des 3 ARV doit comporter 2 INTI + 1 INNTI ou 2 INTI + 1 IP. Plus pratiquement, étant donné que la CAMEG ne disposait que d'une molécule pour les INNTI et les IP, les protocoles attendus étaient : 2 INTI + Stocrin ou 2 INTI + Crixivan. Pourtant, au cours de l'étude, toutes les associations imaginables ont été recensées.

Dans la forme, pour certains prescripteurs, un protocole thérapeutique consiste seulement à l'association d'un nombre donné de molécules d'ARV (2 pour la bithérapie, 3 et 4 pour les tri et quadrithérapie) sans critère spécifique. De nombreuses prescriptions de trithérapie comportaient 3 INTI. En plus de la trithérapie, les mono, bi, quadri et pentathérapies ont été prescrites.

Dans le fond, de nombreuses prescriptions ne tenaient pas compte des ARV disponibles à la CAMEG. En effet, les ARV suivants ont été prescrits : Viracept, Nevipan, Viramune, Ziagen, Avrum ?, Hivid, Invirase, Sustiva, Avolam, Nevapin ?. Dans ces cas, à la CAMEG seuls les ARV disponibles étaient délivrés ce qui, de *facto* entraînait un changement de protocole.

- **La trithérapie**

Dans l'ensemble, la trithérapie était la plus prescrite et a représenté 78% des prescriptions recensées contre 21% pour l'ensemble des mono et bithérapies. Cependant, la prescription de la trithérapie variait d'un service prescripteur à un autre. La trithérapie a représenté 88% des prescriptions des services employeurs qui prenant en charge le coût des ARV. Au niveau des structures publiques notamment les centres médicaux et hospitaliers, la trithérapie représentait respectivement 84 et 80% des prescriptions. Cela est à mettre au compte de la formation conséquente des prescripteurs sur les ARV. Au niveau des structures privées, la trithérapie représentait 77% des prescriptions des cliniques médicales. Les cabinets médicaux n'avaient pas prescrit de trithérapie. Cela serait dû au fait que le personnel de ces services ne bénéficie pas suffisamment de formation par rapport à celui du public. La prescription de la trithérapie par les associations prenant en charge les PVVIH était de 56%. Cela s'expliquerait par le fait que ces associations disposent souvent à leur niveau des molécules ARV pour le complément.

- **La bithérapie**

Elle a représenté (17,34%) des prescriptions recensées bien que n'étant plus recommandée. Plusieurs raisons expliquent ce constat. Sur le plan financier, 27% (9/33) des prescripteurs rencontrés prescriraient la bithérapie s'ils estimaient que le patient n'était pas à mesure de

supporter le coût de la trithérapie. D'autres affirmaient que la bithérapie était efficace pour le traitement. Certains patients disposeraient déjà d'une molécule pour compléter les deux autres prescrites.

- **La Quadrithérapie**

15 prescriptions de quadrithérapie ont été recensées. Seules 5 comportaient un IP. 7 comportaient 3 INTI et 1 INNTI. Les 3 autres comportaient uniquement des INTI dont une association de Combivir-Zérit-Retrovir. Cette dernière association n'est pas en réalité une quadrithérapie et révèle la non maîtrise des ARV par le prescripteur car le Combivir est une association de l'Épivir et du Retrovir. La prescription d'une quadrithérapie nécessite l'utilisation simultanée des trois classes d'ARV disponibles [7].

Dans l'ensemble, la prescription des ARV laisse à désirer et doit être réorganisée. Dans le même volet, il est souhaitable que les normes et protocoles soient constamment révisés par le CNLS afin de se mettre au diapason des données nouvelles ; le VIH/SIDA faisant l'objet de recherches intenses.

4.5. DISPENSATION DES ARV

4.5.1. Au niveau de la CAMEG

Bien que la trithérapie soit le protocole thérapeutique retenu, il a été constaté que toutes les prescriptions sont acceptées à la CAMEG quel que soit le protocole prescrit. Le désir de vendre semblait primer sur le reste comme l'atteste la comparaison qui a été faite entre les protocoles prescrits et ceux effectivement dispensés.

Après avoir éliminé les ordonnances dont les factures n'ont pas été retrouvées et vice versa, 3627 ordonnances d'ARV et autant de factures ont fait l'objet de l'étude à la CAMEG. Il s'agissait de vérifier la conformité entre protocoles prescrits et ceux effectivement dispensés.

Globalement, des 3627 ordonnances recensées à la CAMEG, 2836 avaient été totalement honorées. Le taux de satisfaction était donc de 78%. Cependant, plus l'ordonnance était coûteuse, moins était-elle honorée dans sa totalité. En effet, toutes les ordonnances comportant la monothérapie ont été totalement honorées. Celles des bithérapies étaient honorées à 92%. Celles des trithérapies et quadrithérapie ne l'étaient respectivement que de 74 et 60%.

Au niveau des prescriptions, le pourcentage des ordonnances de quadrithérapie, était de 0,4% et de 78% pour celles de trithérapie. A la dispensation, (au niveau des factures), ces pourcentages n'étaient respectivement que de 0,2% et 57,8%. Cette tendance s'inversait au

niveau des bithérapies et monothérapie avec respectivement 17,3% et 4,2% pour les prescriptions contre 26,3% et 15,7% pour les dispensations.

En résumé, comme l'atteste la figure 12, seulement 57,8% des protocoles dispensés à la CAMEG étaient des trithérapies. Les bithérapies et les monothérapie représentaient jusqu'à 42 % (26,3+15,7) des protocoles dispensés

Plusieurs raisons permettent d'expliquer cette situation. Il y a d'abord la raison financière. La preuve en est que les protocoles les plus coûteux sont les moins honorés dans leur totalité. Les protocoles de trithérapie coûtaient entre 30302 et 80813 f CFA. Or 45,3% des Burkinabé vivent en dessous du seuil de pauvreté qui en 2002 était de 82 672 f CFA par an. Il y a ensuite le problème de la disponibilité de certaines molécules prescrites. En effet, 21% des prescripteurs n'avaient pas la liste des ARV disponibles à la CAMEG. Cela entraînait parfois la prescription d'ARV qui n'étaient pas disponibles. A la CAMEG, la dispensation des ARV était seulement fonction de leur disponibilité et de la capacité financière du patient. Il était permis au patient d'acheter tout ou une partie des ARV prescrits sans consultation préalable du prescripteur. Il s'agissait donc essentiellement d'un suivi de stock et des ventes, mais pas du suivi du malade dans sa capacité et sa régularité d'honorer ses ordonnances médicales. Cette situation ne milite pas en faveur d'une utilisation rationnelle des ARV. C'est pourquoi, le système de dispensation des ARV à la CAMEG nécessite d'être réorganisé afin de préserver le minimum d'arsenal thérapeutique disponible.

4.5.2. Au niveau des autres structures

Les autres structures dispensant les ARV sont en général des intermédiaires entre la CAMEG et les patients. Dans l'ensemble, la dispensation des ARV se fait dans un système plus sécurisé au niveau de ces structures. La prescription et la dispensation des ARV se font sur place ce qui permet un meilleur suivi des patients. Cependant, au niveau des associations, il existe des inquiétudes relatives aux ARV reçus sous forme de dons. En effet, ni la qualité, ni la permanente disponibilité de ces ARV ne sont garanties. Il n'est donc pas prudent de les prescrire.

4.6. LE SUIVI DES PATIENTS

- **Dans la régularité des ravitaillements en ARV**

Dans les structures dispensant les ARV autres que la CAMEG, il existe un suivi particulier des patients dans la régularité des ravitaillements en ARV. Les ravitaillements sont mensuels

et la régularité de chaque patient est rigoureusement suivie. En cas d'irrégularité, la recherche du patient est entreprise par téléphone ou par visite à domicile.

Par contre, à la CAMEG il n'existe aucun système de suivi du malade dans sa régularité d'honorer ses ordonnances. Le cachet au dos de l'ordonnance constitue la seule preuve que le patient est passé à la CAMEG et c'est la seule communication entre la CAMEG et le prescripteur. Ce n'est qu'au bout de trois cachets qu'il est suggéré au patient de revoir le prescripteur pour le renouvellement de l'ordonnance.

- **Dans l'observance du traitement**

Sauf en cas d'irrégularité au ravitaillement, il n'y a pas de système de vérification de l'observance du traitement. Le prescripteur ne se fie qu'à la bonne foi du patient. Or une bonne observance est un critère essentiel pour l'efficacité du traitement.

- **Le suivi biologique**

97% des prescripteurs d'ARV rencontrés au cours de l'étude demandaient des examens biologiques pour le suivi des patients. Cependant, ils reconnaissaient que peu de patients arrivaient à honorer l'ensemble des examens indispensables pour apprécier l'efficacité du traitement. Or, le suivi biologique est capital pour une utilisation rationnelle des ARV.

V. CONCLUSION

De nombreuses insuffisances émaillent la distribution et la dispensation des ARV au Burkina Faso. L'enregistrement des ARV ne prenait pas en compte les copies qui sont pourtant les mieux indiquées dans notre contexte économique. A la CAMEG, le nombre très limité d'ARV disponibles ne permettait pas l'instauration d'un traitement efficient compte tenu de la complexité et de la rigueur liées à l'utilisation de ces médicaments.

Dans l'ensemble, les prescriptions des ARV ne tenaient pas compte des critères retenus dans les stratégies d'utilisation des ARV au Burkina Faso, notamment les normes et protocoles de prise en charge des PVVIH. Un nombre non négligeable de prescripteurs n'avaient pas de compétence et/ou de formation adéquate pour la prescription des ARV. En effet 9% des prescripteurs rencontrés étaient des infirmiers. 36% n'avaient jamais suivi de formation sur les ARV.

En outre, il existait un déficit de communication entre les différents acteurs impliqués dans la distribution et la dispensation des ARV, ce qui ne permet pas une utilisation judicieuse des ARV disponibles.

L'état de dispensation des ARV à la CAMEG n'était pas satisfaisant. Seulement 57,8% des ordonnances honorées comportaient des protocoles de trithérapie. Les protocoles de bithérapie et de monothérapie représentaient jusqu'à 42 % (26,3+15,7) des protocoles dispensés.

Il est donc temps de revoir l'organisation pratique d'utilisation des ARV au Burkina Faso. Il s'agit d'une classe médicamenteuse encore peu connue, et qui mérite la plus grande attention et la plus grande prudence. En effet, tout comme les antibiotiques, seule une utilisation précise et rationnelle préservera un arsenal thérapeutique suffisant pour demain.

VI. RECOMMANDATIONS

A l'endroit des autorités

- Créer et organiser les centres devant assurer la prescription et la dispensation des ARV
- Assurer la formation continue du personnel y compris celui des structures privées
- Encourager les employeurs à la prise en charge de leurs employés infectés par le VIH
- Canaliser les dons éventuels d'ARV dans le circuit de distribution agréé
- Vérifier régulièrement la qualité des ARV importés
- Veiller d'avantage à l'enregistrement des copies pour améliorer l'accessibilité financière aux ARV.

A l'endroit du CNLS

- Mettre à jour les normes et protocoles de prise en charge des PVVIH et veiller à leur révision.

A l'endroit de la CAMEG

- Assurer la disponibilité de tous les ARV de la liste nationale des médicaments essentiels
- Mettre la liste des ARV disponibles à la disposition des prescripteurs.

VII. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Albrencht M, Green S, Bosch R. HIV protease inhibitors. *N Eng J Med* 1998; 338: 1281-92
- [2] Barré-Sinoussi F, Cherman JC, Ref F, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS). *Science* 1983 ; 220: 868-71.
- [3] Barré-Sinoussi F. HIV as the cause of AIDS. *Lancet* 1996; 348: 31-5.
- [4] Clavel F, Guetard D, Brun-Vézinet F, et al. Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS *Science* 1984; 233: 343-6.
- [5] CNLS/Ouagadougou/BF. Protocoles de prise en charge de l'adulte infecté par le VIH/SIDA/IST au Burkina Faso. Ouagadougou :CNLS, 2000. 65.
- [6] Coffin JM. Structure and classification of retroviruses. In: Levy JA, ed. *The retroviridae*, vol.1. New York: Plenum, 1992: 19-50.
- [7] Dariosecq JM, Taburet AM, Girard PM.(2001). *Infection VIH Mémento thérapeutique 2001*. Paris, doin : 336.
- [8] Deen KC, MCDouglas JS, Inacker R, et al. A soluble form of CD4 (T4) protein inhibits AIDS virus infection. *Nature* 1988; 31: 84-6.
- [9] Garbus L-Burkina Faso: AIDS-context of the epidemic. Site Web "HIV Insite", 2002
- [10] Gentilini M, Doffo B et al. (1993). *Infection à VIH et SIDA en Zone tropicale*. 5è éd. Paris : Medecine-sciences, flammariion : 435-59.
- [11] Gottlied MD, Schrofft R, Shcanker H M, Weisman J D, Fan P T, Wolf R A, Saxon A. *Pneumocystis carinii*: Pneumonia and mucosal candidiasis in previously homosexual men. *N Eng J Med* 1981, 305: 1425-31.

- [12] Green WC. The molecular biology human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 1991; 324: 308-17.
- [13] Guay LA, Musoke P, Fleming T. (1999). Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother to child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: HIVnet 012 randomised trial. *Lancet*; 354: 795-802.
- [14] Guyader M, Emerman M, Sonigo P, et al. immunodeficiency virus: Genome organization and transaction of the human type 2. *Nature* 1987; 236: 662-9.
- [15] Harousse JM, Bhat S, Spitalniks L, et al. Inhibition of entry of HIV-1 in neutral cell lines by antibodies against galactosylcéramide. *Science* 1991; 253: 320-3.
- [16] Havlir DV, Gamst A, Eastman AU, Markowitz M. Nevirapine-resistant human immunodeficiency virus: kinetics of replication and estimated prevalence in untreated patients. *J Virol* 1996;70 (11): 7894-9.
- [17] Hirsch MS, Conway B, D'Aquila RT et al. Antirétroviral drug resistance testing in HIV infection of adults: implication for clinical management. *JAMA* 1998; 279: 1984-91.
- [18] Hojiwara C, Sato D. Drug interactions off HIV protease inhibitors. *Drug safety* 1999; 20: 147-69.
- [19] Holmer RM, Flexner C. Mécanisme d'action des antirétroviraux. Site Web "www.glaxowellcome.ch".
- [20] Hutami M : Morphologie et structure du VIH. Site Web "www.snv.jussieu.fr".
- [21] Ingrand D, 1987-1997 : dix années de chimiothérapie antirétrovirale , *Virologie*, 1997, 165 : 32-7.
- [22] Institut National de la Statistique et de la Démographie (INSD). Recensement Général de la Population et de l'Habitat (RGPH) 1996. INSD, Ouaga 2000.

[23] KAMBIRE Yibar.(2001). Les manifestations cardiovasculaires au cours de l'infection par le VIH: étude épidémiologique et clinique de 79 cas. Thèse de méd. Ouagadougou / FSS ; 42 : 96.

[24] Katlama C, Pialou G, Girard PM.(2000) . Traitements antirétroviraux. IN/Girard PM, Katlama C, Pialou G. VIH éd.2001. Paris, doin; 301-28.

[25] Klatzmann D, Champagne E, Chamarets, Gruet Jguetard D, Herund T, Gluckmann JC, Montagnier L. T-lymphocytes T4 molecule behaves as receptor for human retrovirus LAV. Nature 1984 ; 312 : 20-7.

[26] Kohl NE, Emini EA, Scheif WA et coll.(1998). Active human immunodeficiency virus protease is required for viral infectivity. Proc Natl Acad Sci; 85: 4686-91.

[27] Levy JA. Acute HIV infection and cells susceptible to HIV infection. In: Levy JA, ed. Washington DC: ASM, Press, 1998: 75-96.

[28] Malaty LI, Kuper JJ. (1999). Drug interactions of HIV protease inhibitors. Drug safety, 20: 147-69.

[29] Malso C, Tacomet C. (1996). Actualités sur le SIDA. In : EMC der. Paris: Elsevier; 12-680A-20: 1.

[30] Molla A, Korneyeva M, Gao Q et al. Ordered accumulation of mutations in HIV protease confers resistance to ritonavir .Nature Med 1996; 2 (7): 760-6.

[31] Morand-Joubert L, Lefrère J J, Brossart Y, Vittecoq D, Barré-Sinoussi F, Brun-Vezinet F. Les virus de l'immunodéficience humaine. Dans : Ouvrage collectif, eds. Les virus transmissibles par le sang. Médecine Science ; 105-148.

[32] ONUSIDA/OMS. Le point sur l'épidémie de SIDA :Décembre 2002 ;38.

[33] ONUSIDA/OMS.(1998). Traitements antirétroviraux: modules d'information. Genève. ONUSIDA/OMS ; 34.

- [34] Peeters M, Delaporte E. Diversité génétique de l'infection à VIH dans le monde et ses conséquences. *Médecine tropicale* 1999 ; 59 : 449-45.
- [35] Peeters M, Mulanga-Kabeya C, Delaporte E. La diversité Génétique du VIH-1. *Virologie* 2000 ; 4 : 371-81.
- [36] Peterson A, Seed B. Genetic analysis of monoclonal antibody and HIV binding sites on the human lymphocyte antigen CD4. *Cell* 1988; 54: 65-72.
- [37] Rosenhein M, Itoua-Ngaporo A. (1989). SIDA infection à VIH, aspect en zone tropicale. In : *Medecine tropicale*. Paris; ellipses: 336.
- [38] Rothe M, Israel N, Barré-Sinoussi F. Mécanisme de la réplication virale des VIH, *médecine et thérapeutique*, 1996 ; 2 :12-1.
- [39] Rozenbaum W. *Guide infection à VIH : les dossiers du praticien*.2001 ; Paris ; impact médecine ; 208.
- [40] Rozenbaum W. *Les dossiers du praticien : Guide infection à VIH*. 2001. Paris, HEBDO impact médecin : 208.
- [41] *Stratégie d'utilisation des antirétroviraux dans l'infection par le VIH. Rapport 1998*. Sous la direction de J.Dormont. Paris: Flammarion Médecine-Sciences, 1998.
- [42] Tamalet C, Lafeuillade A, Fantani J, Poggi C, Yahi N. Quantification of HIV-1 viral load in lymphoid and blood cells: assesement during four-drug combination therapy. *AIDS*,1997; 54: 65-72.
- [43] Têtu+.Supplément gratuit de « Têtu » N°51. Edition 2001.
- [44] TRAORE C. *La gestion des dons au Burkina Faso. Compte rendu du colloque : Pour améliorer la qualité des dons de médicament PIMED (24 Quai de la Loire 75019) : Paris, Avril 2000 : 11-12.*

[45] VIDAL 2001.

[46] Vidal mise à jour de janvier à Mai 2001.

[47] Virginia J S, Christopher A P, Michael G W et al. Chemokines and receptors in HIV encephalitis. AIDS 1998; 12: 1021-26.

[48] Yamaguchi J, Devare SG, Brennan C A. Identification of a new HIV-2 subtype based on phylogenetic analysis of full-length genomic sequence. AIDS Research and human retrovirus, 2000; 16: 925-930.

ANNEXE I

MONOGRAPHIE DES ARV

Dans ce qui suit, la description de chaque ARV comportera : les dénominations, les présentations, les posologies, la pharmacodynamie, la pharmacocinétique, les principaux effets secondaires et les éventuelles interactions médicamenteuses.

❖ Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI)

• Zidovudine (AZT ou ZDV)

Présentation :

- Gélule : 100 mg (100 gél.) ;250 mg (40 gél.)
- Comprimé : 300 mg (60 cp)
- Solution buvable : 100 mg/10 ml (200 ml)
- Flacon sol.IV 200 mg/20 ml (réserve hospitalière)

Posologies

- Adulte : 250 à 300 mg 2 fois /j
- Enfant 3 mois à 12 ans : 360 mg à 480 mg /m² en 3 à 4 prises ou 5 mg/kg/j
- Femme enceinte : 500 mg/j en 2 à 3 prises
- Nouveau-né : 2mg/kg toutes les 6h jusqu'à la 6ème semaine d'âge

Pharmacodynamie

La Zidovudine est un analogue de la thymidine. Elle subit une phosphorylation successive en mono, di et triphosphate aussi bien dans les cellules saines que dans les cellules infectées. La forme triphosphatée est à la fois substrat et inhibiteur de la transcriptase inverse virale. Son incorporation dans la chaîne d'ADN proviral en empêche l'élongation [45]

Pharmacocinétique

La Zidovudine a une bonne absorption digestive (60-70%) et n'est pas significativement modifiée par la prise alimentaire. Sa fixation aux protéines plasmatiques est faible et ne laisse pas prévoir d'interactions médicamenteuses par déplacement du site de fixation. Elle subit une glucuronido-conjugaison dans le foie et son élimination est essentiellement rénale (90% de la dose ingérée). Sa diffusion intra-cérébrale est de l'ordre de 60% des concentrations plasmatiques. La Zidovudine traverse le placenta et se retrouve dans le liquide amniotique. Elle est aussi détectable dans le lait et le sperme [45]

La principale toxicité de la Zidovudine est hématologique : **anémie et neutropénie** [24]

Principaux effets secondaires

-Myopathie cliniquement muette, se manifestant parfois sous forme de myalgie d'effort, d'une faiblesse inhabituelle et/ou d'une fonte musculaire progressive prédominante à la racine des membres ;

-Nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales ;

-Hépatomégalie, élévation des transaminases ;

-Anémie, neutropénie et leucopénie ; d'où sa contre-indication pour les patients ayant un taux d'hémoglobine inférieur à 4,65 mmol/l [42] ;

-Hyperpigmentation de la peau et surtout des ongles chez les patients à peau foncée.

Interactions médicamenteuses

Des médicaments métabolisés par glucurono-conjugaison peuvent par inhibition compétitive modifier le métabolisme de la Zidovudine ; il s'agit entre autres des médicaments suivants : aspirine, morphine, codéine, indométacine, cimétidine, phénitoïne, chloramphénicol, éthinyloestradiol.

La Ganciclovir (CYMEVAN®) ne doit pas être associée à la Zidovudine car entraînant une addition des effets secondaires semblables.

Un effet additif ou synergique est observé lors de l'association de la Zidovudine avec les autres ARV à l'exception de la Stavudine (ZERIT®) avec laquelle existe une compétition au niveau de la phosphorylation intracellulaire [24]

La Zidovudine est associée à la Lamivudine dans la spécialité COMBIVIR®

• Didanosine (DDI)

Présentation

-Comprimé pour suspension buvable : 25 mg ; 50 mg ; 100 mg ; 150 mg et 200 mg (60cp)

-Gélule : 125 mg ; 200 mg ; 250 mg ; et 400 mg (30 gélules.)

-Poudre sirop 10 mg/ml (2g et 4g)

Posologies

-Poids >60kg : 400mg /j soit 1 gélule de 400mg /j (ou 2cp de 200mg) une fois /j

-Poids < 60kg : 250mg /j soit 1 gélule 250mg /j ou en cp 250mg/j

-Enfant > 3 mois : 90 à 150mg /m² 2 fois /j ou 5mg /kg 2 fois /j ou en gél (6 ans) 240mg /m² /j en prise unique

Pharmacodynamie

La Didanosine est un analogue de l'adénosine. Il s'agit en fait d'un didéoxynucléoside très proche de la didéoxyadénosine (ddA). C'est son métabolite le triphosphate de ddA (ddATP) qui est actif dans le cytoplasme des cellules. La didanosine est active sur les cellules activées et les macrophages. Lors de la réplication des acides nucléiques viraux, l'incorporation du 2',3'-didéoxynucléoside empêche l'élongation de la chaîne d'ADN proviral inhibant de ce fait la réplication virale. La ddATP inhibe aussi la transcriptase inverse du VIH par compétition avec la dATP au niveau de la fixation sur le site actif de l'enzyme empêchant la synthèse de l'ADN proviral [45].

Pharmacocinétique

La Didanosine est rapidement dégradée en PH acide. Les formes orales contiennent un agent neutralisant augmentant le PH du liquide gastrique. L'administration de la Didanosine au cours d'un repas diminue de façon significative sa biodisponibilité d'où l'intérêt de l'administrer en dehors des repas (30mn avant ou 2h après)

La Didanosine se retrouve dans le LCR à une concentration correspondant à 21% de celle plasmatique. Après son administration intraveineuse, sa clairance rénale représente 50% de la clairance totale. (80 ml/mn) [45]

Principaux effets secondaires

- Neuropathies périphériques : paresthésie, crampes, faiblesses et douleurs des membres inférieurs ;
- Pancréatites aiguës dont la gravité est biologiquement appréciée par le dosage de l'amylasémie ou de la lipasémie plus spécifique ;
- Inconforts digestifs fréquents : xérostomie, ballonnement, crampes abdominales, diarrhée.

• Zalcitabine (ddc)

Présentation

- Comprimé : 0,375 et 0,750 mg (100 cp /boite)
- Solution buvable : 0,1 mg/ml (30ml)

Posologies

- Adulte : 0,750 mg 3 fois /j soit 2,250 mg /j
- Posologie pédiatrique : 0,01 mg /kg 3 fois /j

Pharmacodynamie

La Zalcitabine est un analogue de la cytidine. C'est un didéoxycytidine (ddc). Elle est transformée en métabolite actif (la didéoxycytidine-5'-triphosphate (ddCTP) par action

d'enzymes cellulaires. Elle est à la fois active sur les lymphocytes et les macrophages infectés par le VIH. Sa CI 50 = 0,002g/ml [24]

Le métabolite ddCTP agit comme substrat compétitif de la déoxycytidine-5'-triphosphate au niveau de la transcriptase inverse du VIH. L'inhibition de la réplication virale est obtenue par compétition au niveau de l'utilisation du substrat naturel lors de l'incorporation dans l'ADN viral. L'absence du groupement 3'-OH dans l'analogue nucléosidique incorporé empêche la formation d'une liaison phosphodiester 3'-5' essentielle pour l'élongation de l'ADN entraînant donc l'arrêt de la réplication de l'ADN viral [45]

Pharmacocinétique

La Zalcitabine a une bonne absorption digestive et sa biodisponibilité est de 80%. Cette biodisponibilité n'est pas influencée par la prise alimentaire ce qui permet l'administration de la Zalcitabine en dehors ou pendant les repas. La pénétration intra-cérébrale est modeste (20% de la concentration plasmatique). La Zalcitabine est faiblement liée aux protéines plasmatiques et n'est pas soumise à un métabolisme hépatique significatif. La principale voie d'élimination est rénale (70%) [24]

Principaux effets secondaires

- Neuropathies périphériques (engourdissement, dysesthésie avec sensation de brûlures au niveau des extrémités) ;
- Pancréatites aiguës et troubles de la fonction hépatique ;
- Atteintes d'organes de sens : anomalies de vision, surdité, perte du goût ;
- Interactions médicamenteuses ;

NB : La Zalcitabine est un médicament à utiliser avec prudence. Il y a association de neurotoxicité avec : dapsons, isoniazide, métronidazole, ribavirine, phénitoïne, vincristine, didanosine, stavudine [24].

La large utilisation de la Zalcitabine est limitée par l'incidence élevée des neuropathies périphériques et les contraintes imposées par les trois prises quotidiennes. En outre son activité antirétrovirale serait modeste par rapport aux autres analogues nucléotidiques.

• Stavudine (d4t)

Présentation

- Gélules : 15mg, 20mg, 30mg, 40mg (56 gélules /boite)
- Poudre pour sirop : 1mg /ml (200ml)

Posologies

- Poids >60 kg : 40mg 2 fois /j

- Poids<60kg : 30mg 2 fois /j
- Enfant>30kg : posologie adulte
- Enfant<30kg : 1mg /kg 2 fois /j

Pharmacodynamie

La Stavudine est un analogue de la thymidine. Elle subit une phosphorylation intracellulaire pour donner le métabolite actif (Stavudine triphosphate) qui inhibe la transcriptase inverse du VIH par compétition avec le substrat naturel qui est la thymidine triphosphate. Son incorporation inhibe l'élongation de la chaîne d'ADN.

Pharmacocinétique

La biodisponibilité de la Stavudine est supérieure à 80%, n'est pas soumise à l'acidité gastrique et est compatible avec la prise d'aliments. Sa demi-vie intracellulaire est de 3-4h permettant des administrations biquotidiennes. Une nouvelle formulation à libération prolongée est en cours de développement. La pénétration dans le LCR est de l'ordre de 40% avec une très grande variabilité interindividuelle [45]. L'élimination se fait à 40% sous forme inchangée dans les urines. L'adaptation de la posologie est nécessaire en cas d'insuffisance rénale.

Principaux effets secondaires

- Neurotoxicité périphérique ;
- Pancréatites aiguës ;
- Elévation modérée des transaminases assez fréquente mais les hépatites sévères sont exceptionnelles.

Interactions médicamenteuses

Une synergie d'action est obtenue en associant la Stavudine avec d'autres ARV sauf la Zidovudine avec laquelle il y a une compétition au niveau de la phosphorylation intracellulaire.

• Lamivudine (3TC)

Présentation

- Comprimés : 150mg (60cp /boite)
- Solution buvable : 10mg /ml (240ml)

Posologies

En association, dans l'infection à VIH chez l'adulte et chez l'enfant

Adulte : 150mg 2 fois /j (1cp 2 fois /j ou 15ml 2 fois /j)

Enfant de 3 mois à 12 ans : 4mg/kg 2 fois /j

Adaptation en cas d'insuffisance rénale.

Pharmacodynamie

La Lamivudine est un analogue nucléosidique de la cytidine. C'est l'énantiomère négatif de la 2'déoxy 3'thiacytidine. Elle est métabolisée en Lamivudine triphosphate qui agit principalement en arrêtant l'élongation de la chaîne d'ADN au niveau de la transcriptase inverse du VIH [42].

Elle est également active sur les virus résistant à la Zidovudine et sur les virus de l'hépatite B. Dans cette dernière indication, elle a obtenu une autorisation de mise sur le marché sous le nom commercial de ZEFFIX® [24].

Pharmacocinétique

La Lamivudine subit une bonne absorption intestinale et sa biodisponibilité est de 80-85% chez l'adulte et de 65% chez l'enfant. Cette biodisponibilité est très peu influencée par la prise d'aliments. La pénétration dans le LCR est faible (10%).

L'élimination se fait sous forme inchangée par la voie rénale. La Lamivudine est peu toxique sur la lignée hématopoïétique.

Principaux effets secondaires

- Nausées, vomissements, douleurs, abdominales, diarrhée ;
- Asthénie, élévation des transaminases peu fréquente et peu sévère ;
- Neuropathies périphériques.

Interactions médicamenteuses

La Lamivudine a une synergie d'action avec la Zidovudine, la Stavudine, et une action additive avec la zalcitabine et la Didanosine.

NB : Dans le cadre des multithérapies, la Lamivudine est présentée en association avec la Zidovudine dans le Combivir®, avec la Zidovudine et l'Abacavir dans le TRIZIVIR®.

• Abacavir

Présentation

- Comprimé : 300mg
- Solution buvable : 20mg/ml

Posologies

Adulte : 300mg 2 fois /j

Pharmacodynamie

L'Abacavir est un analogue nucléosidique de l'adénine, précurseur d'un analogue de la guanine. L'Abacavir inhibe la transcriptase inverse en bloquant l'élongation de la chaîne d'ADN, interrompant le cycle de réplication viral [45].

L'Abacavir est active sur les VIH-1, VIH-2 et les souches VIH-1 ayant une sensibilité réduite à la Zidovudine, la Lamivudine, la Zalcitabine, la Didanosine ou la Névirapine [45]

Pharmacocinétique

L'Abacavir est rapidement absorbée dans le tractus gastro-intestinal et sa biodisponibilité est de 83%. Elle peut être administrée pendant ou en dehors des repas. Elle traverse la barrière hémato-encéphalique et se trouve dans le LCR à une concentration de 30-40% de celle plasmatique. La demi-vie intra cellulaire est de 3,3h. Sa liaison aux protéines plasmatiques est faible, le métabolisme est essentiellement hépatique et l'élimination est rénale à 83% [45]

Principaux effets secondaires

Réactions d'hypersensibilités : fièvre, éruption cutanée, signes digestifs, signes rénaux à type de sensation de malaise et d'asthénie intense.

Possibles manifestations respiratoires (dyspnée, toux, pharyngite) et d'exceptionnels signes de bronchospasme [24].

La survenue de ces signes d'hypersensibilité impose l'arrêt définitif de l'Abacavir. Un effet additif est obtenu avec la Stavudine et la Lamivudine.

Interactions médicamenteuses

Une synergie d'action est obtenue avec la Zidovudine, la Névirapine, la Didanosine [24]

• Adéfovir

L'Adéfovir dipivoxil est une prodrogue de l'adéfovir. Son avantage potentiel est qu'il ne subit pas la première phosphorylation intracellulaire. Il est également actif sur certains virus comme l'herpès simplex virus, le cytomégalovirus et le virus de l'hépatite B. Sa biodisponibilité est de 40% et peu influencée par l'alimentation. La demi-vie intracellulaire est de 30h et l'élimination est rénale [7].

La fréquente toxicité est l'atteinte tubulaire proximale du rein. Cette toxicité a compromis considérablement le développement de la molécule et a conduit à l'interruption de son utilisation dans le cadre de l'infection au VIH. Un autre dérivé, le Ténofovir disoproxil fumarate : VIREAD® a été mis sur le marché. C'est le premier représentant des nucléotides sur le marché.

Présentation

comprimé : 300mg

Posologies

300mg (1 cp) 1 fois /j avec des aliments

Pharmacodynamie

Le ténofovir disoproxil fumarate est un ester du ténofovir, monophosphate actif. C'est donc une prodrogue du ténofovir, analogue nucléotidique de l'adénine, inhibiteur de la reverse transcriptase. Il ne nécessite pas la première phosphorylation et peut aussi être actif dans les cellules ne se divisant pas (macrophages, lymphocytes en phase non proliférative).

Pharmacocinétique

La biodisponibilité orale du Ténofovir passe de $26,3 \pm 12,2\%$ à jeun, à $41,2 \pm 12,4\%$ avec des aliments d'où l'intérêt de sa prise au cours des repas. Sa demi-vie intracellulaire est d'environ 50h, autorisant une seule prise par jour.

En dehors des deux phosphorylations intracellulaires avant son intégration dans l'ADN, le Ténofovir n'est pas métabolisé mais éliminé sous forme inchangée par le rein.

Principaux effets secondaires

Néphrotoxicité

Interactions médicamenteuses

Une synergie importante a été observée in vitro avec l'hydroxycytosine mais non retrouvée in vivo.

- **Zidovudine+Lamivudine** : COMBIVIR®, AVOCOMB

Ce sont des spécialités associant deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse :

Zidovudine : 300mg

Lamivudine : 150mg

Cette formulation réduit le nombre de prise des médicaments. L'administration est orale et biquotidienne [45].

- **Abacavir+Lamivudine+Zidovudine** : TRIZIVIR®

Présentation

c'est une association de trois inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse :

Abacavir : 300mg

Lamivudine : 150mg

Zidovudine : 300mg

Un effet synergique est obtenu par l'association Lamivudine-Zidovudine et un effet additif avec l'association Abacavir-Lamivudine. Ce médicament peut être administré en dehors ou pendant le repas [46]

❖ Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)

• Névirapine

Présentation

Cp : 200mg (60 cp/boite)

Suspension orale: 50mg/5ml

Posologies

200mg 1 fois /j pendant 14j puis 200mg 2 fois /j

Pharmacodynamie

La névirapine appartient à la famille des dipiridodiazépinones. Elle se lie directement à la transcriptase inverse et bloque les activités ADN-polymérase dépendante de l'ARN et de l'ADN en perturbant le site catalytique de l'enzyme [45].

Son efficacité à cours terme, même en monothérapie, fait de cette molécule un candidat intéressant dans la panoplie thérapeutique visant à prévenir la transmission materno-fœtale. GUAY et coll. ont mené une étude portant sur 626 femmes ayant reçu soit la névirapine 200mg au début du travail et 2mg/kg à l'enfant pendant 72h, soit la zidovudine 600mg au début du travail, puis 300mg toutes les 3h et une prescription chez l'enfant jusqu'à 7 jours après la naissance. Le taux de transmission du VIH chez l'enfant était de 13% sous la névirapine contre 25% sous la zidovudine [13].

Pharmacocinétique

La névirapine est rapidement absorbée par le tractus gastro-intestinal. Sa biodisponibilité est évaluée à plus de 90% et l'absorption n'est pas modifiée par la prise de repas ou de médicaments anti-acides. Elle passe dans le LCR où sa concentration est de 45% de celle plasmatique. Elle est métabolisée par le système oxydatif du cytochrome p450 et sa principale voie d'élimination est rénale (83%) [45].

Compte tenu de l'auto-induction de la névirapine, la dose initiale doit être de 200mg/j pendant 15 jours, puis une dose définitive de 400mg/j [24]

Principaux effets secondaires

-Rashs cutanés ;

-Cytolyse hépatique

-Syndrome de Stevens-Johnson et Syndrome de Lyell

-Interactions médicamenteuses

La névirapine est un inducteur faible, parfois modéré du système enzymatique. Il est donc possible d'observer des modifications des concentrations plasmatiques en cas de co-administration avec certains produits notamment les anti-protéases (également métabolisées par l'enzyme CYP3A4) et la méthadone [45].

La concentration plasmatique de la névirapine est réduite par la rifampicine et la rifabutine

• Efavirenz

Présentation

gélules : 50, 100, 200mg

Posologies

En association, dans l'infection à VIH chez l'adulte et enfant de plus de 3 ans et pesant plus de 13 kg.

Adulte : 600mg en prise unique le soir au couché

Adaptation selon le poids.

Pharmacodynamie

L'efavirenz est un inhibiteur non spécifique de la transcriptase inverse par liaison directe, mais sans activité sur le VIH-2 ni sur les ARN polymérases humaines.

Pharmacocinétique

L'efavirenz est bien absorbé au niveau intestinal. Il est fortement lié aux protéines plasmatiques et est métabolisé par le cytochrome p450. C'est un inducteur enzymatique avec donc de nombreuses interactions médicamenteuses. La demi-vie intracellulaire est de 40-55h permettant une prise unique quotidienne. Dans le but de simplifier la thérapeutique, l'efavirenz peut être utilisé en remplacement d'une anti-protéase, en association à deux analogues nucléosidiques.

L'efavirenz ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique et son élimination est rénale [44]

Principaux effets secondaires

-Survenue initiale de troubles neuropsychologiques ou trouble du sommeil (rêves actifs, cauchemars, hypersomnie ou trouble de l'endormissement, vertiges, sensation d'ébriété) ;

-Rashs cutanés dans les 10-15 jours suivant l'initiation du traitement.

Interactions médicamenteuses

L'efavirenz est formellement contre-indiqué en association à : terfenadine, astémizole, cisapride, midazolame et triazolam, en raison de la fixation compétitive sur l'isoenzyme CYP3A4 ; l'efavirenz est susceptible d'inhiber le métabolisme de ces produits et d'engendrer

des effets indésirables potentiellement dangereux, voire mortels. L'efavirenz réduit la concentration plasmatique de la métadone en cas d'administration concomitante [45].

- **Delavirdine**

Présentation

Comprimé pelliculé dispersible : 100mg

Comprimé non dispersible : 200mg

Posologies

Traitement de l'infection par le VIH-1, en association avec d'autres antirétroviraux.

Adulte : 400mg 3 fois /j

Pharmacodynamie

La delavirdine est un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse de type bishétéroarylpipérazine. Sa pénétration dans le LCR est faible. Un effet synergique a été mis en évidence avec la zidovudine, la didanosine, la zalcitabine et la lamivudine [24]

Pharmacocinétique

La delavirdine a une bonne absorption digestive (85%) et sa demi-vie plasmatique est de 5,8 heures. Elle est métabolisée par le cytochrome p450 dont elle est inhibitrice. L'élimination est urinaire à 51% (< 5% sous forme inchangée) et fécale à 44%.

Principaux effets secondaires

Eruptions cutanées maculo-papuleuses survenant dans les trois premières semaines et disparaissant habituellement en 3 à 14 jours ;

Prurit, fièvre, céphalées, diminution de l'appétit ;

Nausée, vomissements, diarrhée ;

Elévation des transaminases [7].

❖ **Inhibiteurs de protéase (IP) ou antiprotéases**

- **Ritonavir**

Présentation

-Capsules moles : 100mg

-Solution buvable : 600mg/7,5ml

Posologies

-J1 : 300mg x 2/j

-J2 et J3: 400mg x 2/j

-J4 : 500mg x 2/j

J5 et suivants : 600mg x 2/j

Pharmacodynamie

Le ritonavir est un inhibiteur peptidomimétique des protéases aspartyl des VIH-1 et VIH-2. L'inhibition des protéases par les IP rend impossible la synthèse du précurseur polypeptidique gag-pol, aboutissant donc à la formation de particules de VIH morphologiquement immatures et incapables d'initier de nouveaux cycles infectieux. Le ritonavir a une affinité sélective pour la protéase du VIH. Son activité inhibitrice vis-à-vis des protéases aspartyl humaines est très faible [45].

Pharmacocinétique

Le ritonavir doit être administré de préférence au cours d'un repas. Il est actif par voie orale et sa biodisponibilité est d'au moins 60%. La fixation aux protéines plasmatiques est de 98-99%. Puissant inducteur du CYP3A4, il est métabolisé par le cytochrome p450 avec une demi-vie plasmatique de 3,5 heures. Son passage dans le LCR est faible. Il présente de nombreuses interactions médicamenteuses en raison de sa forte induction enzymatique. L'élimination est essentiellement biliaire [7].

Principaux effets secondaires

- Troubles digestifs : diarrhée, nausée, vomissements, anorexie, altération du goût, douleurs abdominales ;
- Neuropathies périphériques sensitives et paresthésie péri-buccale ;
- Vasodilatation, érythème, pharyngite ;
- Asthénies, céphalées ;
- Élévation des transaminases, des triglycérides, du cholestérol, amylase, acide urique ;
- Hématome et hémarthrose (chez les hémophiles) ;
- Intolérance au glucose, diabète [7] ;

Interactions médicamenteuses

Diminution d'activités en cas d'association avec : carbamazépine, dexaméthosone, phénobarbital, prednisolone, rifabutine, rifampicine, éthynilœstradiol, méthadone, morphine.

Avec la delavirdine, l'Aire Sous la Courbe (ASC) du ritonavir s'élève de 70% ;

Avec la névirapine, l'ASC du ritonavir diminue de 11% ;

Avec l'éfavirenz, l'ASC du ritonavir s'élève de 18% et celle de l'éfavirenz de 21%

Ces variations, dont la traduction clinique ne semble pas importante n'ont pas conduit à des modifications de posologies. Cependant une surveillance de la tolérance et des enzymes hépatiques s'impose [24]

- **Indinavir**

Présentation

Gélule : 200mg et 400mg

Posologie

En association avec des analogues nucléosidiques dans l'infection à VIH-1.

Adulte : 800mg 3 fois /j

En cas d'insuffisance hépatique légère à modérée associée à une cirrhose : 600mg 3 fois /j

Pharmacodynamie

L'indinavir est un inhibiteur de protéase du VIH-1 et du VIH-2 avec une sélectivité 10 fois supérieure pour la protéase du VIH-1. Il se fixe au site actif de la protéase de manière réversible et inhibe l'enzyme de façon compétitive, ce qui empêche le clivage du précurseur polypeptidique viral ayant lieu au cours de la maturation de nouvelles particules virales. Il se forme donc des particules immatures non infectieuses car incapables d'accomplir de nouveaux cycles infectieux [29]

Pharmacocinétique

L'absorption de l'indinavir est rapide à jeun; elle est diminuée de 80% par la prise d'aliments lipidiques et protéiques d'où la prise de ce médicament à jeun (1h avant et 2h après un repas). La liaison aux protéines plasmatiques est de 60% avec une demi-vie plasmatique de 1,5-2h. L'indinavir est métabolisé par le cytochrome P450 3A4 (dont il est aussi inhibiteur). Des études ont montré une bonne pénétration dans le LCR. L'élimination est biliaire [7].

Principaux effets secondaires

- Nausées, douleurs abdominales, vomissements, altération du goût ;
- Toxicité rénale : 9-12% de lithiase urinaire (douleurs lombaires ± hématurie), rares cas d'insuffisance rénale et de néphrite interstitielle ;
- Anémie hémolytique aiguë ;
- Sécheresse et réactions cutanées ;
- Hématomes accrus chez les hémophiles
- Cytolyse ;
- Intolérance au glucose, diabète, lipodystrophie ;

- Élévation des triglycérides, cholestérol ;
- Élévation de la bilirubine et de l'insuline.

Interactions médicamenteuses

Avec risques de :

- Augmentation d'activité : Le kétoconazole augmente l'ASC de l'indinavir de 70%, imposant une réduction de dose à 3 fois 600mg /j d'indinavir [28]
- Baisse d'activité : Inducteurs du CYP3A (carbamazépine, dexamétasone, lansoprazole, phénobarbital, phénytoïne, prednisone, primidone, rifabutine, rifampicine [7]). La rifampicine réduit l'ASC de l'indinavir de 80%. L'administration concomitante de l'indinavir et de la rifabutine augmente l'ASC de la rifabutine d'un facteur 13 et diminue modérément celle de l'indinavir. Ainsi pour une demi- dose de la rifabutine, 3 fois 1000mg de l'indinavir sont administrés [24].
- Effets indésirables accrus : inhibiteurs du CYP3a (azolés, macrolides, cimétidine) ; substrats du CYP3A (alprazolam, amiodarone, astémizole, cisapride, clindamycine, dapsonne, éthinylœstradiole, inhibiteurs calciques, lidocaïne, méthadone, midazolame, quinidine, terfénaire, triazolam) [7].

• Saquinavir

Présentation

Invirase : gélules dures :200mg

Fortovase : capsules molles : 200mg

Posologies

En association avec des analogues nucléosidiques, dans l'infection à VIH-1 chez l'adulte.

Invirase :600mg toutes les 8h au cours des repas ou dans les 2h qui suivent.

Fortovase : 1200mg 3 fois /j au cour des repas ou dans les 2h qui suivent (soit 18capsules/j).

Pharmacodynamie

Le saquinavir est un inhibiteur de protéase du VIH-1 et du VIH-2. Les IC95 sont comprises entre 6 et 34 mmol/L. La formulation initiale du saquinavir (INVIRASE®) a une mauvaise biodisponibilité et se lie à 97% aux protéines. La nouvelle formulation (FORTOVASE®) a permis l'augmentation de la biodisponibilité d'un facteur trois [24].

In vitro, le saquinavir se comporte comme un inhibiteur sélectif et réversible des protéases des VIH-1 et VIH-2. Son affinité pour les protéases humaines est 5000 fois plus faible [45]

Pharmacocinétique

Le saquinavir est oralement administré. La prise d'aliments améliore l'absorption des deux formes, d'où l'intérêt de leur prise pendant un repas (de préférence copieux) ou dans les 2h qui suivent. La liaison aux protéines plasmatiques est très forte (97%) avec un minime passage dans le LCR. La CI95 est de 38 ng/ml et la demi-vie plasmatique est de 1-2h. Le métabolisme est hépatique par le cytochrome P450 3A4 (dont il est aussi un inhibiteur faible) [45]. L'élimination est biliaire à 88% [7]

Principaux effets secondaires

- Troubles digestifs modérés : diarrhée, vomissements, douleurs abdominales, troubles dyspeptiques ;
- Hématome chez les hémophiles ;
- Intolérance au glucose, diabète, lipodystrophie ;
- Elévation des transaminases, des CPK ;
- Aggravation hépatique (chez les patients ayant des antécédents d'hépatite B ou C, ou d'alcoolisme) ;

Interactions médicamenteuses

La concentration plasmatique de saquinavir augmente en cas d'administration concomitante avec : delavirdine, indinavir, nelfinavir, ritonavir, clarithromycine, kétoconazole. L'administration concomitante avec la rifabutine, la rifampicine et la névirapine entraîne une diminution de la concentration plasmatique du saquinavir. In vitro, une activité additive a été notée avec : zidovudine, didanosine, zalcitabine, lamivudine, stavudine, nelfinavir et ritonavir [42]. En cas d'administration concomitante de la terfenadine et du FORTOVASE®, on note une augmentation du taux plasmatique de la terfenadine associée à une arythmie cardiaque d'où la contre-indication de cette association [45]

• Nelfinavir

Présentation

- Comprimée : 250mg
- Poudre orale : 50mg/1g

Posologies

En association avec des analogues nucléosidiques : adultes, adolescents et enfants infectés par le VIH-1 et ayant un déficit immunitaire évolutif ou à un stade avancé.

adulte : 750mg 3 fois /j

Pharmacodynamie

Le nelfinavir est un peptidomimétique se liant par compétition au niveau du site actif de la protéase virale, entraînant une production de virions défectifs.

Pharmacocinétique

Le nelfinavir a une bonne absorption digestive avec une biodisponibilité de 78%. Avec des aliments, l'ASC est multipliée par 2 à 3 quelle que soit la teneur en lipide d'où, l'intérêt de la prise au cours d'un repas. Le passage dans le LCR est faible. La CI95 est de 40ng/ml avec une demi-vie plasmatique de 3,5-5h. Il est métabolisé par le cytochrome P450 (3A4, 2C19, 2C9, 2D6) et l'élimination est biliaire [7].

Principaux effets secondaires

- Diarrhée (fréquente contrôlable par des ralentisseurs du transit)
- Rashs cutanés
- Élévation des transaminases, des CPK.
- Diminution des polynucléaires neutrophiles.
- Intolérance au glucose, diabète.
- Élévation des triglycérides, cholestérol
- Lipodistrophie
- Hématomes chez les hémophiles.

Interactions médicamenteuses

Les principales interactions sont surtout observées avec les médicaments métabolisés par le cytochrome P450.

• Amprénavir

Présentation

- Capsules moles : 50mg et 150mg
- Solution buvable : 15mg/ml

Posologies

En association avec d'autres antirétroviraux dans l'infection par le VIH-1 de l'adulte et de l'enfant de plus de 4 ans ayant déjà reçu un traitement avec un inhibiteur de protéase, en tenant compte des résultats des tests de résistance et des traitements antérieurs.

Adulte : 1200mg 2 fois /j

Si poids < 30kg : 20mg/kg 2 fois /j (si capsules) et 17mg/kg 3 fois /j (si solution buvable).

Pharmacodynamie

L'amprénavir est un inhibiteur non peptidique de la protéase des VIH avec une action plus élevée sur le VIH-1 que sur le VIH-2 [7].

Pharmacocinétique

En présence d'aliments, la concentration maximale de l'amprenavir baisse de 33%, l'aire sous la courbe de 25%, mais sans modification de la concentration minimale, ce qui permet la prise au cours ou en dehors des repas. Le passage dans le LCR est faible (moins de 1% de la concentration plasmatique). La demi-vie plasmatique est de 7-11h avec une biodisponibilité de 25-40%. La liaison aux protéines est d'environ 90%. L'amprenavir est métabolisé par le cytochrome P450 3A4, dont il est aussi inhibiteur [24]. L'élimination est biliaire [7].

Principaux effets secondaires

- Troubles digestifs ;
- Rashs cutanés ;
- Paresthésies buccales et péribuccales ;
- Élévation des : transaminases, triglycérides, cholestérol, bilirubine, amylase ;
- Hyperglycémie, intolérance au glucose, diabète, hématomes chez les hémophiles.

Interactions médicamenteuses

Les inducteurs du CYP3A4 (carbamazépine, dexamétasone, lansoprazole, prednisone, rifampicine) baissent l'activité de l'amprénavir. L'élévation de sa toxicité est notée en cas d'administration concomitante avec : astémisole, cisapride, midazolam, terfenadine, triazolam.

• Lopinavir + Ritonavir (ABT 378)

Présentation

- Capsules molles : 133,3mg de lopinavir + 33,3mg de ritonavir
- Solution buvable : 80mg/ml de lopinavir + 20mg/ml de ritonavir (et 42,4% d'alcool)

Posologies

Adulte infecté par le VIH-1, présentant un échec ou une intolérance aux antiprotéases disponibles.

3 capsules 2 fois /j

Pharmacodynamie

Il s'agit d'une association de deux inhibiteurs de protéases de natures peptidomimétiques. Son efficacité est approximativement 10 fois supérieure à celle du ritonavir [24].

Pharmacocinétique

Les aliments (surtout lipidiques) accroissent l'absorption du lopinavir (de 48 à 130%) d'où l'intérêt de sa prise pendant les repas. La liaison aux protéines est très forte (98-99%) avec une demi-vie plasmatique de 5 à 6h. Le métabolisme est hépatique (Cyp3A) et l'élimination est biliaire (moins de 3% urinaire). Le lopinavir est un inhibiteur modéré du CYP3A. Le ritonavir est un puissant inhibiteur du CYP3A4 entraînant une élévation des concentrations de lopinavir. Le ritonavir est aussi inducteur (et auto-inducteur) entraînant une stabilisation de la concentration de lopinavir après 10 à 16 jours [7].

Principaux effets secondaires

- Troubles digestifs (diarrhée, nausées vomissements, douleurs abdominales) ;
- Eruptions cutanées, prurit ;
- Asthénies, céphalées, somnolence ;
- Hypercholestérolémie et hypertriglycéridémie ;
- Elévation des transaminases, amylase.

Interactions médicamenteuses

Tous les inducteurs du CYP3A entraînent une baisse d'activité du produit.

❖ Inhibiteurs de fusion

- FUZEON ou T20

Présentation

Solution injectable

Posologie

50 à 100mg 2 fois /j en sous cutané.

Principaux effets secondaires

Erythème et induration au point d'injection

ANNEXE II

N° D'ordre

FICHE D'ENQUETE : QUESTIONNAIRE ADRESSE AUX PRESCRIPTEURS DES ARV

I Structure prescrivant les ARV

1) Identification de la structure

1.1) Nom :

1.2) Précisez s'il s'agit de :

CHN

CM

Clinique

Association

Institution religieuse

II. Prescripteur des ARV

2 1) Qualification du prescripteur

Médecin

- généraliste
- spécialiste

Infirmier Diplôme d'Etat

2.2) Avez-vous reçu une formation sur la prescription des ARV ?

Oui

Non

2.2.1) Si oui précisez s'il s'agit de :

Séminaire

Stage

Sur le terrain

2.2.2) La durée de la formation

III. Prescription des ARV

2.3) Le(s)quel(s) des protocoles thérapeutiques suivants prescrivez-vous ?

- Pentathérapie
- Quadrithérapie
- trithérapie
- Bithérapie
- Monothérapie

2.3.1) En cas de prescription de bithérapie ou de monothérapie quelles en sont les raisons ?

- Le patient ne peut pas supporter le coût de la trithérapie
- Le patient a déjà à sa disposition une ou deux autres molécules ARV
- La bithérapie ou la monothérapie sont suffisantes pour le traitement du VIH

2.3.2) Avez-vous la liste des ARV disponibles à la CAMEG ?

- Oui
- Non

2.3.3) Quelle est la durée de vos prescriptions d'ARV?

- Un mois non renouvelable
- un mois renouvelable une fois
- un mois renouvelable deux fois

IV. Suivi des patients

4.1) Combien de patients sous ARV avez-vous suivi en 2002 ?

4.2) Comment assurez-vous le suivi de vos patients ?

- Rendez-vous mensuel
- Rendez-vous bimensuel
- Autres

Si Autres,

précisez :

.....

ANNEXE. III

N° D'ordre

FICHE D'ENQUETE :QUESTIONNAIRE ADRESSE AUX DISPENSATEURS DES ARV

I. Identification de la structure

1.1) Nom :

1.2) Précisez s'il s'agit de :

CHN

CM

Clinique

Association

Institution religieuse

1.3) La structure prescrit-elle des ARV ?

Oui

Non

1.3)La structure dispense t-elle des ARV ?

Oui

Non

II. Dispensateur des ARV

2.1) Qualification

Pharmacien

Préparateur en pharmacie

Agent de santé

Autres

Si autres, précisez

.....
.....
.....
.....

2.2) Avez-vous reçu une formation sur la gestion des médicaments ?

Oui

Non

2.2.1) Si oui, précisez s'il s'agit de :

Séminaire

Stage officinal

Sur le terrain

III. Gestion des ARV

3.1) Quels sont vos circuits d'approvisionnement en ARV ?

Achat à la CAMEG

Dons

Autres

Si autres, précisez

.....
.....
.....
.....

3.1.1) En cas de dons, qui sont vos donateurs d'ARV ?

.....
.....
.....
.....
.....
.....

3.2) Utilisez-vous les documents suivants pour la gestion des ARV ?

-Cahier de suivi de :
Commande

Stock

Dates de péremption

-Logiciel de gestion informatique

3.3) Etes-vous déjà tombés en rupture d'ARV ?

Oui

Non

3.3.1) Si oui quelle a été la durée de la rupture ?

.....

IV. Suivi des patients

4.1) Combien de patients sous ARV avez-vous suivi en 2002 ?

4.2) Vous assurez-vous que vos patients se ravitaillent régulièrement en ARV ?

Oui

Non

4.2.1) Si oui comment contrôlez-vous la régularité de ces ravitaillements

Fiche individuelle de suivi des ravitaillements en ARV

Fichier informatique

Autres

Si autres, précisez

.....
.....
.....
.....

4.2.2) En cas d'irrégularité de ravitaillement, que faites-vous ?

Recherche du patient

Aucune attitude

Autres

TITRE

**ETUDE DE LA DISTRIBUTION ET DE LA DISPENSATION DES MEDICAMENTS
ANTIRETROVIRAUX A OUAGADOUGOU EN 2002**

RESUME

Cette étude avait pour objectif de contribuer à une meilleure connaissance de l'approvisionnement et de la dispensation des ARV au Burkina Faso. Elle a concerné toutes les structures ayant prescrit et/ou dispensé des ARV à Ouagadougou en 2002 soient 30 structures de prescription et 6 structures de dispensation. 33 prescripteurs et 7 dispensateurs d'ARV ont été rencontrés. 3627 ordonnances et autant de factures d'ARV de l'année 2002 ont été recensées à la CAMEG.

L'étude a montré :

- L'existence d'autres circuits d'entrée des ARV au Burkina Faso en dehors de la CAMEG.
- Un faible enregistrement des copies d' ARV et des formes pédiatriques.
- La non disponibilité de tous les ARV enregistrés.
- Une baisse significative du coût des ARV disponibles à la CAMEG
- Une circulation d'ARV non enregistrés au Burkina Faso
- La prescription des ARV par des structures et des prescripteurs qui n'en ont pas les compétences (cabinets médicaux, infirmiers)
- 36% des prescripteurs n'avaient pas reçu de formation sur les ARV et 21% n'avaient pas la liste des ARV disponibles à la CAMEG
- La trithérapie est le protocole thérapeutique le plus prescrit avec environ 78% de l'ensemble des prescriptions.
- Le coût des ARV constitue un obstacle à la bonne observance du traitement. Les protocoles de trithérapie ne représentaient qu'environ 58% des protocoles dispensés à la CAMEG contre respectivement 26 et 16% pour la bithérapie et la monothérapie.

Sur la base de ces remarques, des propositions ont été faites pour contribuer à l'amélioration de cette situation.

Mots clés

Antirétroviraux
Prescription
Ouagadougou

Distribution
Dispensation
Burkina Faso

Auteur :

SONDE Issaka ,UFR/SDS
03 BP : 7249 Ouagadougou 03

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 consentirais 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'approbation et méprisé de mes confrères si j'y manque.

UNIVERSITE DE OUAGADOUGOU

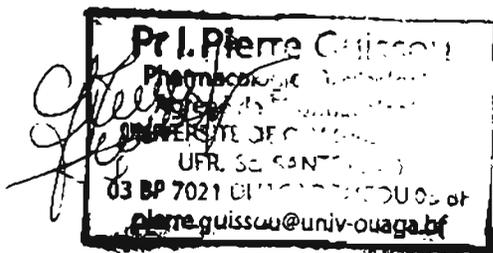
UFR - SDS

Autorisation de dépôt de thèse corrigée

Titre : Etude de la distribution et de la dispensation des médicaments antirétroviraux à Ouagadougou en 2002

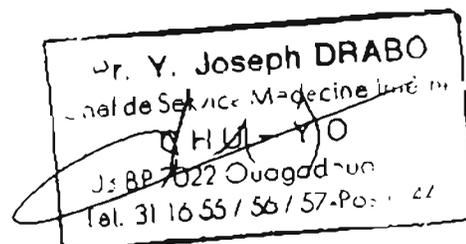
Présentée et soutenue publiquement le 31 Janvier 2004 par SONDE Issaka pour l'obtention du grade de Docteur en Pharmacie (Diplôme d'Etat).

Mr le Directeur de Thèse



Pr. Innocent P. GUISSOU

Mr le président du Jury



Pr. Joseph Y. DRABO