



**FACULTÉ DE MÉDECINE, DE PHARMACIE ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE**

**TITRE**

**Les Effets Indésirables de la multi-thérapie  
Antirétrovirale chez l'adulte  
DANS LE SERVICE D'HEPATO-GASTRO-  
ENTEROLOGIE DU CHU GABRIEL TOURE**

**THESE**

**II-**

**III- Présentée et soutenue publiquement le**

**X- JURY**

**Président : Pr Flabou BOUGOUDOGO**  
**Membre : Dr Dramane KONE**  
**Co-directeur : Dr Abdoulaye KALLE**  
**Directeur : Pr Anselme KONATE**

## DEDICACES

Au nom de **DIEU** le tout puissant, le tout et très miséricordieux !

Louange à Toi **ALLAH** qui m'a permis de mener à bien ce travail.

Je dédie cette thèse :

**A mon père : Mamoutou Fofana**

Tu nous as toujours dit avec la même ferveur que le travail et le courage fournissent les réponses à toutes les questions. Tu as créé en nous l'amour du travail bien fait, tes conseils ont porté fruit, tu nous as guidé avec rigueur mais aussi avec amour.

Ta présence à chaque étape de notre vie, ta ferme volonté de nous voir réussir et ton grand soutien, ont fait de toi un père exemplaire.

Que **DIEU** te récompense et te garde encore longtemps parmi nous.

Amen !

**A ma mère : Aissata Camara**

Douce mère

Tendre mère

Vénérable mère

Tu es toujours prête à tout sacrifier pour que nous, tes enfants, réussissions. Tu as toujours été là quand nous avons besoin de toi, ton amour et ton soutien ne nous ont jamais fait défaut. Tes qualités humaines font de toi un être exceptionnel. Ce travail est le fruit de ton effort sans cesse renouvelé. Tu me répétais sans cesse que « seul le travail bien fait est gage de réussite » maman tu me connais mieux que

moi-même. Aucun mot ne saurait traduire à sa juste valeur ce que je ressens pour toi.

Nous espérons être à la hauteur et ne jamais te décevoir.

Puisse **DIEU** te garder longtemps à nos côtés, Amen !

**A mes oncles :**

C'est l'occasion pour moi d'exprimer ma profonde gratitude pour vos soutiens inestimables. Qu'**ALLAH** le tout puissant vous récompense.

A mes **Sœurs et Frères**,

Vos soutiens et vos conseils ne m'ont jamais fait défaut .Ce travail me permet de vous réitérer mon amour et c'est l'occasion pour moi de vous rappeler que la grandeur d'une famille ne vaut que par son unité.

# REMERCIEMENTS

## **REMERCIEMENTS**

### **Aux professeurs Maiga Moussa et Diarra Moussa**

Nous sommes fiers d'être vos élèves. L'enseignement que nous avons reçu de vous restera pour nous une référence ; recevez chers maitres, le témoignage de notre profonde reconnaissance.

**A notre femme bien aimée Mme Fofana Fatoumata Cisse et toute la famille Cissé** merci de nous avoir attendu durant tout ce temps.

### **A nos frères**

Dr Fofana Lassana, Idrissa Fofana, Dr Fofana Youssouf, Moussa Fofana ; durant toutes ces années vous n'avez cessé de nous soutenir et nous conseiller. Trouvez ici l'expression de notre profonde reconnaissance. Que le seigneur vous garde en bonne santé(Amen)

### **A nos amis :**

Dr Troré Birama, Boubacar Sidibé, Seydou Sanogo, Moussa Coulibaly ; que Dieu vous accorde une vie pleine de santé et de réussite.

### **A nos aînés du service :**

Dr Sidibé Adama, Dr Ouattou Mallé, Dr Sangaré Drissa , Dr Ballayira Yaya, Dr Maiga Aboubacrine, Dr Haidara Mohamed, Dr Maiga Fata, Dr Samake Kadiatou Dombia, Dr Hourouma sow ; nous garderons de vous le souvenir de grands travailleurs.Merci pour la formation et pour les conseils.

### **A mes Collègues du service :**

Kalifa Togola, Pinda Touré, Amy Diarra, Abdoul K Touré, Souleymane Maiga, Yacouba Diakité, Souleymane Mariko, Rachelle Dembélé ; si on pouvait continuer à travailler ensemble, bon courage.

**A tout le personnel du Service d'hépatogastroentérologie**

Mme Diakité Fatoumata Fofana, Karifo Diakité, Hermane Souleymane ;  
je vous dis tout simplement merci.

**Aux Messieurs Fomba Bréhima, Coulibaly Bakary et Me Diarra Fatoumata Dembélé** : je vous remercie pour tout ce que vous avez fait pour la réussite de ce travail.

# **Hommages aux Membres du Jury**

**A notre Maitre et co-directeur de thèse**

**Docteur Abdoulaye KALLE**

- √ **Spécialiste d' Hépatogastro-Entérologie**
- √ **Praticien hospitalier au CHU-Gabriel TOURE**
- √ **Spécialiste d'endoscopie digestive**

C'est un privilège et un immense plaisir que vous nous faites en acceptant d'encadrer ce travail. Nous avons été frappés par vos larges connaissances médicales. Votre humilité et votre disponibilité nous ont permis de mieux apprendre à vos côtés. Soyez rassuré de notre considération profonde. Que DIEU vous protège !



**A notre Maitre et directeur de thèse**

**Professeur Anselme KONATE**

- √ **Maitre de conférences agrégé**
- √ **Spécialiste d' Hépatogastro-Entérologie**
- √ **Spécialiste d'endoscopie digestive**

Nous avons été très touchés par la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de nous encadrer et de diriger ce modeste travail. Votre rigueur scientifique, votre disponibilité et vos qualités humaines font de vous un Maitre exceptionnel. Permettez nous de vous réitérer notre estime et notre gratitude. Qu'Allah vous garde longtemps !

**A notre Maitre et président du jury**

**Professeur Flabou BOUGOUDOGO**

**-Professeur agrégé en Bactériologie et virologie à la Faculté de médecine de pharmacie et d'odontostomatologie ;**

**-Directeur général de l'institut national de la recherche en Santé Publique ;**

**-Chevalier de l'Ordre du Mérite de la santé.**

Cher Maitre, vous nous avez fait honneur en acceptant de présider ce jury. En plus du statut de chercheur confirmé et aguerri, nous avons vite apprécié vos immenses qualités humaines et scientifiques. Vos remarques et suggestions ont sans doute contribué à l'amélioration de ce travail.

Votre simplicité et votre disponibilité font de vous un Maitre respectueux et admiré de tous. Recevez par ce travail, respectueux Maitre le témoignage de notre admiration ; longue vie !

**A notre Maitre et juge**

**Docteur Dramane KONE**

**-Pharmacien hospitalier au CHU Gabriel TOURE**

**-Spécialiste dans la dispensation des ARV**

Cher Maitre

Nous sommes fiers de vous choisir comme juge. Vos compétences scientifiques, votre abord facile votre modestie font de vous un exemple.

L'opportunité nous est offerte pour vous témoigner notre haute considération.

Que Dieu vous garde longtemps !

# Sommaire

<b>1. Introduction</b>	<b>1</b>
<b>2. Généralités</b>	
<b>3. Méthodologie</b>	<b>33</b>
<b>4. Résultats</b>	<b>35</b>
<b>5. Commentaires et Discussion</b>	
<b>6. Conclusion et Recommandations</b>	<b>44</b>
<b>7. Références</b>	<b>46</b>
<b>8. Annexes</b>	

# Liste des abréviations

<b>3TC :</b>	lamivudine
<b>ABC :</b>	abacavir
<b>ALAT :</b>	Alanine Aminotransférase (transaminase)
<b>ARCAD/SIDA :</b>	Association de Recherche de Communication et d'Accompagnement à domicile de personnes vivants avec le VIH.
<b>AES :</b>	Accident d'Exposition au Sang
<b>ARV :</b>	Anti-rétroviraux
<b>AZT :</b>	Zidovudine
<b>CD4:</b>	Cluster of differentiation 4
<b>CV:</b>	Charge Virale
<b>d4T :</b>	Stavudine
<b>ddl :</b>	Didanosine
<b>EFV :</b>	Efavirenz
<b>HCNLS :</b>	Haut Conseil National de Lutte contre le SIDA
<b>IDV/r :</b>	indinavir / ritonavir
<b>IMAARV :</b>	Initiative Malienne d'Accès aux Antirétroviraux
<b>INNTI:</b>	Inhibiteur Non Nucléosidique de la Transcriptase Inverse
<b>INTI:</b>	Inhibiteur Nucléosidique de la Transcriptase Inverse
<b>INRSP :</b>	Institut National de Recherche en Santé Publique
<b>IO :</b>	Infections Opportunistes
<b>IP :</b>	Inhibiteur de Protéase
<b>LPV/r :</b>	lopinavir / ritonavir
<b>NFS :</b>	Numération Formule Sanguine
<b>NFV :</b>	Nelfinavir
<b>NVP :</b>	Névirapine
<b>ONUSIDA:</b>	Programme commun des Nations Unies pour le SIDA
<b>PCR :</b>	Polymerase Chain Reaction
<b>ADN / ARN :</b>	Acide désoxyribo-nucléique / Acide ribo-nucléique

<b>PTME :</b>	Prévention de la transmission de la mère à l'enfant
<b>PPM :</b>	Pharmacie Populaire du Mali
<b>PVVIH :</b>	Personnes Vivant avec le VIH
<b>RTV:</b>	Ritonavir
<b>SIDA :</b>	Syndrome immunodéficience acquise
<b>SQV/r :</b>	Saquinavir / Ritonavir
<b>TDF :</b>	Ténofovir
<b>USAC :</b>	Unité de soins d'Accompagnement et de conseil
<b>VIH :</b>	Virus de l'immunodéficience Humaine
<b>M1 :</b>	premier mois
<b>M2 :</b>	deuxième mois
<b>M6 :</b>	sixième mois
<b>M12 :</b>	douzième mois

# 1. Introduction

L'infection à VIH représente de nos jours un véritable problème pour la santé publique ; du fait de sa prise en charge complexe et de l'évolution rapide des connaissances, qui du reste, impose un suivi thérapeutique en étroite collaboration avec des centres spécialisés. En 2007 le nombre de personnes vivant avec le VIH était de 33.2 millions et 2.1 millions de décès dus au Sida [1.2].

Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), isolé en 1983 à Paris à l'Institut Pasteur ; depuis ce temps, on assiste à une explosion de l'infection à VIH faisant d'elle la pandémie la plus redoutable au monde.

Les premières expériences de monothérapie et de bithérapie antirétrovirales (ARV) ont été sans succès. Ce n'est qu'à partir de 1996 que l'association de plusieurs molécules d'une même classe ou de classe différente a suscité un grand espoir pour les malades et pour les praticiens [2].

Bien que ce traitement ait changé le pronostic de l'infection par le VIH, il est parfois à l'origine d'effets indésirables considérables, parfois même graves [3].

Les complications les plus fréquentes sont :

- Les complications neuromusculaires : dues essentiellement aux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) [2].

- Les complications métaboliques, mitochondriales, la lipodystrophie.

- Les atteintes cutanées [2].

- La lithiase rénale s'observe au cours du traitement par les inhibiteurs de protéases [2,7].

- Les accidents cardiovasculaires et l'ostéoporose peuvent être également observés [2].

En 2001 au Mali, la prescription des antirétroviraux (ARV) a connu un essor, avec l'initiative malienne d'accès aux antirétroviraux (IMAARV)[3],

le traitement antirétroviral est devenu gratuit à partir du 14 juillet 2004 par un décret présidentiel.

Depuis ce jour de gros efforts ont été faits par le gouvernement dans le cadre de la prise en charge des patients vivant avec le VIH et le SIDA (dans le rapport 2009 de la CSLS du Ministère de la Santé il ressort que 29260 patients ont été initiés au traitement ARV depuis 2001 avec 21100 patients suivis régulièrement dans les sites de traitement).**[46]**

Des études antérieures déjà faites **[3,52]** sur les effets indésirables de la trithérapie antirétrovirale au cours de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de l'adulte n'ont pas abordé les caractéristiques, la classification selon l'OMS, et l'évolution des effets indésirables rapportés au cours du traitement antirétroviral. Raison pour la quelle nous avons réalisé cette étude .Et nos objectifs étaient:

#### **Objectif général :**

Etudier les effets indésirables rapportés au cours du traitement par les antirétroviraux (ARV) de l'adulte.

#### **Objectifs spécifiques :**

- Déterminer la fréquence des effets indésirables au cours du traitement antirétroviral.
- Identifier la nature des effets indésirables et déterminer leur gravité selon la classification de l'OMS.
- Identifier les molécules ou les associations les plus incriminées dans ces effets indésirables.
- Apprécier l'évolution de ces effets indésirables.



## **2. Généralités :**

### **2.1. Définition des ARV :**

Les antiviraux constituent un ensemble de médicaments anti infectieux actifs sur le virus du syndrome de l'immunodéficience acquise (VIH1 et VIH2). Il s'agit de médicament essentiellement virustatique [2].

### **2.2. Protocoles : [46]**

#### ***2.2.1. Prise en charge thérapeutique du VIH au Mali***

##### ***2.2.1.1. Principes du traitement antirétroviral***

###### ***2.2.1.1.1 Objectif***

L'objectif du traitement antirétroviral est de rendre et maintenir la charge virale indétectable afin de restaurer l'immunité, permettant d'augmenter l'espérance de vie et d'améliorer la qualité de vie des patients.

###### ***2.2.1.1.2. Principes au Mali***

- C'est un traitement à vie, qui nécessite une excellente observance de la part des patients et un suivi intensif de la part du personnel soignant.

Le traitement antirétroviral est une multi thérapie associant généralement deux inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI) à un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) ou un inhibiteur de protéase (IP) ou un inhibiteur d'intégrase et un inhibiteur de protéase(IP) + un INNTI + un inhibiteur d'intégrase.

- Les combinaisons thérapeutiques fixes doivent être privilégiées pour favoriser l'observance et diminuer le coût de la prise en charge pour le pays.

- Les molécules utilisées doivent figurer sur la liste des médicaments essentiels du Mali ou bénéficier d'une autorisation spéciale et seront nécessairement pré-qualifiées par l'OMS.

## **2.2.1.2. Protocoles thérapeutiques antirétroviraux chez l'adulte et l'adolescent au Mali**

### **2.2.1.2.1. Indications du traitement**

L'indication du traitement sera fonction de l'état clinique, immunologique et/ou virologique du patient (cf. classification OMS révisée<sup>1</sup> en annexe).

#### **2.2.1.2.1.1. Si la numération des lymphocytes T CD4 est disponible**

On se basera sur la clinique et/ou le comptage des lymphocytes T CD4

**Stade III ou IV OMS, quelque soit le taux de lymphocytes T CD4**  
**Stade I ou II OMS avec un taux de lymphocytes T CD4  $\leq 350$  /mm<sup>3</sup>**

Pour les patients stade I ou II OMS ayant un taux de lymphocytes T CD4 supérieur à 350 et inférieur à 500/mm<sup>3</sup>, le traitement sera discuté en fonction de :

- l'évolution clinique
- l'existence de co-morbidité : Hépatite B, Hépatite C, néphropathie ou autre atteinte d'organe liée au VIH
- la charge virale quand elle est disponible (charge virale supérieure à 100000 copies/ml à deux contrôles)
- la motivation du patient.
- le taux de lymphocytes T CD4 < 15% des lymphocytes totaux

Pour les patients asymptomatiques avec des lymphocytes T CD4 supérieur à 350 et inférieur à 500/mm<sup>3</sup> et une charge virale <100.000copies/ml, le traitement n'est pas recommandé et l'on procédera à une surveillance des lymphocytes T CD4 tous les 3 à 6 mois.

---

<sup>1</sup>

Pour les patients asymptomatiques avec des taux de lymphocytes T CD4  $\geq 500/\text{mm}^3$  quelle que soit la charge virale, le traitement n'est pas recommandé et l'on procédera à une surveillance clinique et/ou biologique (Lymphocytes T CD4) tous les 3 à 6 mois selon les cas.

**2.2.1.2.1.2. Si la numération des lymphocytes TCD4 n'est pas disponible**

On se basera sur la clinique et le taux des lymphocytes totaux.

**Stade IV et III de l'OMS quel que soit le taux des lymphocytes totaux  
Stade I et II OMS avec un taux des lymphocytes totaux  $< 2100/\text{mm}^3$**

**2.2.1.2.2. Schémas thérapeutiques**

*Est considéré comme schéma de première ligne tout schéma de première intention prescrit chez un sujet naïf (exception faite de la PTME) de tout traitement antirétroviral. Toute substitution en cas d'intolérance par exemple est aussi considérée comme un schéma alternatif de première ligne.*

*Est considéré comme schéma de deuxième ligne tout schéma prescrit après échec thérapeutique de 1<sup>ère</sup> ligne.*

**2.2.1.2.2.1. Schémas de première ligne pour le VIH 1**

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

Les régimes préférentiels en première intention sont les suivants :

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

**Ténofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) ou Emtricitabine (FTC) +  
Névirapine (NVP)**

Le régime alternatif suivant est possible :

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

Le d4T contenu actuellement dans les schémas en cours devra être progressivement substitué par un autre inhibiteur nucléosidique/nucléotidique de première ligne.

**Tableau 4 :** Toxicité des antirétroviraux de première ligne et substitutions recommandées (OMS)

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

**Remarque :**

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

- En cas d'arrêt de la névirapine pour une durée excédant 7 jours, sa réintroduction doit toujours se faire à dose progressive
- Si un traitement contenant un INNTI (longue demi-vie) doit être arrêté, les deux INTI doivent être poursuivis pendant 15 jours.
- En cas de toxicité hépatique ou dermatologique imputable à la Névirapine, cette molécule est remplacée par l'éfavirenz (surveillance régulière)
- En cas de troubles neuropsychiatriques graves (hallucination et psychose) imputables à l'éfavirenz cette molécule est remplacée par la Névirapine.
- En cas d'anémie imputable à la zidovudine, cette molécule est remplacée par le Ténofovir (TDF) ou Abacavir (ABC) en tenant compte de leur compatibilité
- En cas d'association Abacavir + Névirapine/Efavirenz il faut une surveillance clinique accrue.
- En cas d'anémie et/ou de neuropathies utiliser un schéma à base de d'abacavir et ténofovir ou d'abacavir et Lamivudine.
- Ne pas utiliser le ténofovir (TDF) en cas d'insuffisance rénale (IR)

NB : Cas particulier de la stavudine

- Pour les patients encore traités par la stavudine se conformer au plan de retrait
- En cas de neuropathie imputable à la Stavudine, cette molécule est remplacée par de la zidovudine.
- Il faut proscrire l'utilisation de la stavudine (D4T) en première intention.
- Il faut proscrire les associations suivantes :

- Ténofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) + Abacavir (ABC), TDF+3TC+ddI, TDF+ddI+INNTI en raison de la fréquence élevée des échecs virologiques précoces et de la toxicité pancréatique.
- Ténofovir (TDF) + Didanosine (DDI) en raison de sa moindre efficacité, de ses interactions, toxicité augmentée du DDI et baisse des lymphocytes T CD4.
- Abacavir (ABC) + Didanosine (DDI) en raison des risques d'accidents cardiovasculaires (infarctus du myocarde).

### **2.2.1.2.2.2. Cas particuliers**

#### **2.2.1.2.2.2.1. Traitement antituberculeux et antirétroviraux**

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

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

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

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

- •Tuberculose révélatrice d'une infection à VIH : commencer d'abord par le traitement antituberculeux, puis le TARV dès que possible (7 à 10 jours).
  - En cas de découverte de la tuberculose sous traitement ARV, adapter le traitement :

-Si deux INTI + EFV ne pas changer le schéma en cours

-Si deux INTI+ NVP substituer la NVP par EFV ou 3 INTI ou continuer deux INTI +NVP en renforçant le contrôle des transaminases : J5, J15, M1, M2 et M3.

En cas de tuberculose chez un patient VIH2:

Utiliser une ligne temporaire composée de :

3 INTI : AZT+3TC+ABC

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

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

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

Le traitement préférentiel de première ligne est le suivant:

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

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

- Zidovudine (AZT) + Lamivudine (3TC) + Indinavir / Ritonavir (IDV/r) ou Saquinavir/Ritonavir
- Abacavir (ABC) + Lamivudine (3TC) + Indinavir/Ritonavir (IDV/r) ou Saquinavir/Ritonavir
- Zidovudine (AZT) + Lamivudine (3TC) + Abacavir (ABC)

### **2.2.1.2.2.3. Cas des patients ayant déjà reçu un traitement antirétroviral**

#### **2.2.1.2.2.3.1. Patients ayant interrompu leur traitement antirétroviral de 1<sup>ère</sup> ligne**

Certains patients qui ont déjà reçu un traitement ARV de 1<sup>ère</sup> ligne dans le passé mais l'ont interrompu peuvent se présenter dans les structures de santé.

Un bilan approfondi (histoire thérapeutique, clinique, TCD4, charge virale) selon les résultats d'examen biologiques disponibles et/ou la durée de l'interruption du TARV (>3mois) sera effectué afin de leur proposer le meilleur traitement en fonction des molécules disponibles.

S'il n'y a pas de suspicion de résistance aux ARV, le traitement initialement reçu pourra être reconduit.

S'il y a suspicion de résistance, il faut le considérer comme en échec thérapeutique et proposer un schéma de 2<sup>ème</sup> ligne.

#### **2.2.1.2.2.3.2. Patients ayant interrompu leur traitement antirétroviral de 2<sup>ème</sup> ligne (Cf échec 2<sup>ème</sup> ligne)**

#### **2.2.1.2.2.3.3. Patients déjà sous traitement avec d'autres régimes ARV**

Les patients observant et traités efficacement par un schéma thérapeutique différent des schémas préférentiels actuels seront maintenus sous cette ligne thérapeutique en tenant compte de la disponibilité des ARV et des interactions médicamenteuses.

Cependant, tous les patients qui étaient au préalable sous un schéma de multithérapie contenant de l'indinavir seul, doivent bénéficier de l'indinavir associé au ritonavir.

#### **2.2.1.2.2.3.4. En cas d'hépatites virales**



#### **2.2.1.2.2.3.4.1. En cas d'hépatite virale B**

Traiter tous les patients co-infectés VIH/VHB quel que soit le niveau des lymphocytes TCD4. Commencer par une combinaison contenant du TDF et 3TC ou FTC.

On privilégiera également l'éfavirenz à la névirapine pour le VIH 1 et un IP boosté pour le VIH 2.

#### **2.2.1.2.2.3.4.2. En cas d'hépatite virale C**

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

#### **2.2.1.2.2.3. Traitement de 2ème ligne**

Il est indiqué chez un patient en échec thérapeutique documenté.

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

#### **2.2.1.2.2.3.1. Définition de l'échec thérapeutique**

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

##### **2.2.1.2.2.3.1.1. Echec clinique**

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

Chez les patients sévèrement immunodéprimés, l'apparition de nouveaux signes au cours des 3 premiers mois de traitement ARV ne signifie pas obligatoirement un échec clinique. Il peut en effet s'agir d'un

syndrome de restauration immunitaire (cf. annexes), qui doit être traité pour lui-même sans modification des ARV. La décision de changer de traitement devra donc également tenir compte de l'évolution immunologique (TCD4) et, virologique (CV).

#### **2.2.1.2.2.3.1.2. Echec immunologique**

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

#### **Remarque :**

- Si le patient est asymptomatique et que l'échec n'est évoqué que sur des critères immunologiques, une confirmation par un deuxième dosage des lymphocytes TCD4 est immédiatement indiquée.
- Si le taux de lymphocytes TCD4 reste bas après deux dosages consécutifs, il faut considérer qu'il s'agit d'un échec immunologique.

#### **2.2.1.2.2.3.1.3. Echec virologique**

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

Un échec thérapeutique sera documenté par deux mesures de la charge virale à un mois d'intervalle, mais la constatation d'un échec clinique et

immunologique patent permettra d'affirmer l'échec de la première ligne de traitement.

### **2.2.1.2.2.3.2. Schémas**

#### **2.2.1.2.2.3.2.1. Echec de 1<sup>ère</sup> ligne**

#### **Pour les échecs de 1<sup>ère</sup> ligne**

Si la CV plasmatique est inférieure à 1000 copies/ml

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

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

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

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

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

Les IP préférentiels sont :

Lopinavir-r (LPV-r)

Atazanavir-r (ATV-r)

**Tableau 5** : Les alternatives de seconde ligne possibles en fonction des schémas utilisés en première ligne et en cas de contre-indication ou de toxicité de l'une des molécules du schéma préférentiel.

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

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

### **2.2.1.2.2.3.2.2. Echec de 2<sup>e</sup> ligne thérapeutique**

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

Si la CV plasmatique est inférieure à 1000 copies/ml

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

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

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

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

- ✓ Utiliser 2 ou 3 molécules actives au sein de la nouvelle combinaison (y compris des molécules appartenant à des classes déjà utilisées)
- ✓ Toute combinaison doit comprendre au moins une molécule complètement active plus une nouvelle molécule comme le Darunavir (DRV) ou l'Etravirine (ETR) ou le Raltegravir (RAL) en fonction du résultat du test de résistance.
- ✓ Différer le changement si 2 molécules sont actives au vue du résultat du test de résistance sauf chez les patients très immunodéprimés et ceux ayant un risque élevé de dégradation clinique et/ou immunologique.
- ✓ Si les options thérapeutiques sont limitées demander une utilisation compassionnelle des nouvelles molécules et la participation des essais cliniques sur des nouvelles molécules.

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

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

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

### **Optimisation de la nouvelle combinaison thérapeutique de 3<sup>ème</sup> ligne**

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

Schémas de troisième ligne

<p style="text-align: center;"><b>Darunavir+Etravirine+Raltégravir</b></p> <p style="text-align: center;"><b>Darunavir+Lamivudine (3TC) +Raltégravir</b></p> <p style="text-align: center;"><b>Etravirine+Lamivudine (3TC) +Raltégravir</b></p>
---

#### **2.2.1.2.2.4. Traitements associés aux antirétroviraux**

##### **2.2.1.2.2.4.1. Prophylaxie des infections opportunistes**

Le cotrimoxazole doit être prescrit (faible 400/80 mg 2 comprimés par jour ou fort 960/80 mg un comprimé /jour) chez :

<p style="text-align: center;">Tout adulte symptomatique (stade II, III et IV)</p> <p style="text-align: center;">Tout patient ayant un taux de lymphocyte TCD4 <math>\leq 350</math> / mm<sup>3</sup></p>
--

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

NB : Si le taux de TCD4 est supérieur à 350/mm<sup>3</sup> et reste stable pendant au moins 6 mois, la prophylaxie peut être interrompue.

La chimioprophylaxie à l'isoniazide 5 mg /kg/j chez les malades indemnes d'une tuberculose active pendant 6 mois.

#### **2.2.1.2.2.4.2. Traitement curatif des Infections Opportunistes**

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

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

#### **2.2.1.2.2.4.3. Traitement prophylactique des Infections Opportunistes**

Les pathologies comme la *cryptococcose*, la *pneumocystose* nécessitent un traitement d'entretien, jusqu'à obtenir une stabilité du taux de lymphocyte T CD4 supérieur à 350 / mm<sup>3</sup> pendant au moins 6 mois.

#### **2.2.1.2.3. Suivi des patients adultes et adolescents**

##### **2.2.1.2.3.1. Information et préparation du patient**

Compte tenu de la chronicité du traitement ARV et de l'importance de l'observance pour l'efficacité, chaque patient recevra une éducation thérapeutique avant le début de son traitement. Au cours des

consultations qui suivront, une évaluation et un soutien à l'observance seront régulièrement effectués.

### **2.2.1.2.3.2. Bilan initial et de suivi du patient**

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



- Protéinurie
- Créatininémie/Clairance
- Glycémie
- Recherche de BAAR en cas de suspicion TB

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

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

- **Mois 2** : examen clinique incluant le poids, prise de la TA et l'évaluation de l'observance.
- **Mois 3** : examen clinique incluant le poids, la prise de la TA, l'évaluation de l'observance, et le bilan biologique suivant
  - Numération Formule Sanguine (NFS)
  - Transaminases (ALAT)
  - Protéinurie
  - Créatininémie
  - Glycémie.
  - Lipasémie
  - Cholestérol et triglycérides
  - Recherche de BAAR en cas de suspicion de TB

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

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

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

### 2.3. Classifications des antirétroviraux :

Les ARV actuellement agissent au niveau de trois enzymes nécessaires à la réplication du VIH et de l'entrée du virus dans la cellule :

- **Les inhibiteurs de la transcriptase inverse**
  - Les analogues nucléosidiques et nucléotidiques inhibiteurs de la transcriptase inverse (TI) ;
  - Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)
- **Les inhibiteurs de la protéase (IP)**
- **Les inhibiteurs de fusion (IF)**
- **Les inhibiteurs d'intégrase (II)**
- **Les inhibiteurs de CCR5 (ICCR5)**

Tableau des ARV :

Désignations	Classe	Effets indésirables les plus fréquents
<b>Emtricitabine</b> (FTC)  1 gélule/jour  Gilead - AMM du 24/10/03	Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse	<ul style="list-style-type: none"><li>• Risque d'acidose lactique</li><li>• Maux de tête, vertiges</li><li>• Fatigue</li><li>• Troubles digestifs</li><li>• Eruption cutanée</li><li>• Coloration de la paume des mains.</li></ul>
<b>Lamivudine</b> (3TC)	Inhibiteur nucléosidique	<ul style="list-style-type: none"><li>• Troubles digestifs</li><li>• Maux de tête</li></ul>

1 comprimé/jour  GSK - AMM du 08/08/96	de la  transcriptase  inverse	• Fatigue.
<b>Ténofovir</b> (TDF) 1 comprimé/jour Gilead - AMM du 05/02/02	Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse	• Troubles digestifs (vomissements, nausées, diarrhées, flatulences) • Diminution du phosphate sanguin • Insuffisance rénale.
<b>Stavudine</b> (d4T) 1 gélule, 2 fois/jour BMS - AMM du 08/05/96	Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse	• Toxicité hépatique et pancréatique • Neuropathies périphériques • Troubles métaboliques : diabète, lipodystrophie, etc.
<b>Abacavir (ABC)</b> 1 comprimé, 2 fois/jour GSK - AMM du 08/07/99	Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse	• Fatigue • Troubles digestifs • Risque d'allergie grave surtout les 1ers mois ; symptômes :rougeurs cutanées, démangeaisons, fièvre, nausées, vomissements, diarrhées, fatigue, courbatures, malaise général, maux de gorge, toux, sensation d'étouffement) • Risque d'acidose lactique devant être traitée d'urgence.

<p><b>Zidovudine</b> (AZT) 1 comprimé, 2 fois/jour QSK - AMM du 13/03/87</p>	<p>Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anémie (baisse des globules rouges)</li> <li>• Leucopénie et neutropénie (baisse des globules blancs dont neutrophiles)</li> <li>• Maux de tête</li> <li>• Fatigue</li>   <li>• Chez les nouveau-nés risque de cytopathies mitochondriales si la mère a reçu AZT+3TC.</li> </ul>
<p><b>Didanosine</b> (ddl) 1 gélule/jour BMS - AMM du 05/05/92</p>	<p>Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Troubles digestifs</li> <li>• Troubles hépatiques et risque de pancréatite aiguë en association avec D4T (arrêt immédiat)</li> <li>• Neuropathies périphériques (fourmillements et diminution de la sensibilité au niveau des pieds et des mains).</li> </ul>
<p><b>Delavirdine</b> 2 comprimés, 3 fois/jour Agouron - ATU nominative</p>	<p>Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Risque d'allergie : éruption cutanée sévère (rash)</li> <li>• Troubles digestifs en début de traitement.</li> </ul>
<p><b>Névirapine</b> (NVP) 1 comprimé/jour sur 14</p>	<p>Inhibiteur non nucléosidique</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Risque d'allergie : fièvre, éruption cutanée sévère (rash)</li> <li>• Atteintes hépatiques graves.</li> </ul>

<p>jours puis 2/jour Boehringer - AMM du 05/02/98</p>	<p>de la transcriptase inverse</p>	
<p><b>Etravirine</b> (TMC 125) 2 comprimés, 2 fois/jour Tibotec - AMM du 25/06/08</p>	<p>Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Maux de tête</li> <li>• Nausées</li> <li>• Diarrhée</li> <li>• Rash.</li> </ul>
<p><b>Efavirenz</b> (EFV) 1 comprimé/jour BMS - AMM du 28/05/99</p>	<p>Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensation d'ébriété, vertiges, cauchemars, hallucinations</li> <li>• Hypercholestérolémie</li> <li>• Troubles du comportement et de l'humeur</li> <li>• Eruption cutanée parfois sévère (rash).</li> </ul>
<p><b>Amprénavir (APV)</b> 4 capsules, 2 fois/jour GSK - AMM du 20/10/00</p>	<p>Inhibiteur de la protéase</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eruptions cutanées en début de traitement</li> <li>• Troubles digestifs</li> <li>• Troubles neurologiques : paralysie autour de la bouche</li> <li>• Lipodystrophie</li> <li>• Hypertriglycéridémie</li> <li>• Hyperglycémie</li> <li>• Hypercholestérolémie</li> </ul>
<p><b>Tipranavir</b> (TPV) 2 gélules, 2 fois/jour Boehringer - AMM du</p>	<p>Inhibiteur de la protéase</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diarrhées</li> <li>• Eruptions cutanées</li> <li>• Troubles digestifs</li> <li>• Hyperglycémie</li> </ul>

25/10/05		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypertriglycémie</li> <li>• Hypercholestérolémie</li> </ul>
<b>Indinavir</b> (IDV) 2 gélules, 3 fois/jour MSD - AMM du 04/10/96	Inhibiteur de la protéase	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Calculs rénaux</li> <li>• Troubles digestifs</li> <li>• Sensations anormales autour de la bouche</li> <li>• Sécheresse cutanée</li> <li>• Perte de cheveux</li> <li>• Hypertriglycémie</li> <li>• Hypercholestérolémie</li> <li>• Hyperglycémie</li> <li>• Lipodystrophie</li> <li>• Ongles incarnés.</li> </ul>
<b>Saquinavir</b> (SQV) 2 gélules, 2 fois/jour Roche - AMM du 04/10/96	Inhibiteur de la protéase	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diarrhées</li> <li>• Lipodystrophie</li> <li>• Hyperglycémie</li> <li>• Hypertriglycémie</li> <li>• Hypercholestérolémie.</li> </ul>
<b>Ritonavir</b> 6 capsules, 2 fois/jour Abbott - AMM du 26/08/96	Inhibiteur de la protéase	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Troubles digestifs, diarrhées</li> <li>• Sensations anormales autour de la bouche</li> <li>• Neuropathies périphériques</li> <li>• Hypertriglycémie</li> <li>• Hypercholestérolémie</li> <li>• Hyperglycémie.</li> </ul>
<b>Darunavir</b> (TMC 114)	Inhibiteur de la protéase	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Maux de tête</li> <li>• Nausées</li> <li>• Diarrhées.</li> </ul>

2 comprimés, 2 fois/jour Tibotec/Janssen-Cilag - AMM 21/02/07		
<b>Atazanavir</b> (ATZ) 2 gélules, 1 fois/jour BMS - AMM du 02/03/04	Inhibiteur de la protéase	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Troubles digestifs</li> <li>• En début de traitement peut entraîner une jaunisse (par l'augmentation de la bilirubine sanguine)</li> <li>• Troubles de la vision.</li> </ul>
<b>Fosamprénavir</b> (APV) 1 comprimé, 2 fois/jour GSK - AMM du 12/07/04	Inhibiteur de la protéase	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nausées</li> <li>• Hypertriglycéridémie</li> <li>• Hypercholestérolémie</li> <li>• Hyperglycémie.</li> </ul>
<b>Nelfinavir</b> 3 comprimés, 3 fois/jour Roche - AMM retirée le 21/06/07	Inhibiteur de la protéase	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diarrhées, parfois importantes</li> <li>• Lipodystrophie</li> <li>• Hyperglycémie</li> <li>• Hypertriglycéridémie</li> <li>• Hypercholestérolémie.</li> </ul>
<b>Enfuvirtide</b> (T20) Injection sous-cutanée, 2 fois/jour Roche - AMM du 27/05/03	Inhibiteur de fusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Au niveau du site d'injection : rougeurs, douleurs, petites boules.</li> </ul>
<b>Maraviroc</b> 1 comprimé, 2 fois/jour (sauf exceptions) Pfizer - AMM du 24/09/07	Inhibiteur d'entrée	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Toux</li> <li>• Fièvre</li> <li>• Infections pulmonaires</li> <li>• Eruptions cutanées</li> <li>• Douleurs musculaires et</li> </ul>

		<p>abdominales</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Etourdissement</li> <li>• Constipation</li> <li>• Démangeaisons</li> <li>• Difficulté à dormir.</li> </ul>
<p><b>Ténofovir+Emtricitabine+ Efavirenz</b></p> <p>1 comprimé, 1 fois /jour</p> <p>BMS / GILEAD - AMM du  13/12/07</p>	<p>Analogue nucléotide et non nucléoside</p> <p><b>(Combinaison fixe)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acidose lactique</li> <li>• Problème au foie</li> <li>• Problèmes psychiatriques</li> <li>• Dépression</li> <li>• Vertiges</li> <li>• Nausées</li> <li>• Diarrhées</li> <li>• Fatigue</li> <li>• Maux de tête</li> <li>• Erythème</li> <li>• Sinusite</li> <li>• Insomnie</li> <li>• Rêves inhabituels.</li> </ul>
<p><b>Abacavir+Lamivudine+ Zidovudine</b></p> <p>1 comprimé/jour</p> <p>GSK - AMM du 17/09/04</p>	<p>Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse</p> <p><b>(Combinaison fixe)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fatigue</li> <li>• Troubles digestifs</li> <li>• Risque d'allergie grave surtout les 1ers mois ; symptômes : rougeurs cutanées, fatigue, démangeaisons, fièvre, nausées, vomissements, diarrhées, courbatures, malaise général, maux de gorge, toux, sensation d'étouffement</li> <li>• Risque d'acidose lactique devant être traitée d'urgence</li> </ul>



		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Maux de tête.</li> </ul>
<p><b>Emtricitabine + Tenofovir</b></p> <p>1 comprimé/jour</p> <p>Gilead - AMM du 21/02/05</p>	<p>Analogue nucléotide</p> <p><b>(Combinaison fixe)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Troubles digestifs (vomissements, nausées, diarrhées, flatulences)</li> <li>• Fatigue</li> <li>• Diminution du phosphate sanguin</li> <li>• Maux de tête, vertiges</li> <li>• Insuffisance rénale</li> <li>• Risque d'acidose lactique</li> <li>• Possibilité d'éruption cutanée</li> <li>• Coloration de la paume des mains.</li> </ul>

#### 2.4. Les effets indésirables :

Les trithérapies antirétrovirales ont entraîné une diminution spectaculaire de la mortalité et la morbidité liée à l'infection par le VIH.

L'administration au long cours de ces médicaments entraîne des effets indésirables qui peuvent même compromettre la vie du patient.

Il est donc important de connaître les effets secondaires qui peuvent être immédiats ou apparaître à court et long terme .

On peut schématiquement distinguer les effets toxiques propres des médicaments antirétroviraux (toxicité mitochondriale, troubles du métabolisme glucido-lipidique, effets sur la différenciation cellulaire et la réaction d'hypersensibilité) et les effets indirects des associations des médicaments antirétroviraux (accidents cardiovasculaires liées aux troubles métaboliques) [4].

Cette toxicité est susceptible de compromettre la qualité de vie, l'efficacité des traitements et quelques fois altérer la survie en raison de

la morbidité associée .Ces risques sont à l'origine d'une réflexion nouvelle sur les stratégies thérapeutiques :

-Le délai de mise en route des traitements.

-Le débat sur les traitements séquentiels

-La prise en compte dans les choix thérapeutiques non seulement de l'histoire <<virale>> mais aussi les antécédents métaboliques et facteurs de risque cardiovasculaire du patient [8-9].

On distingue :

- Les troubles digestifs
- La lipodystrophie et anomalie de la répartition des graisses
- Les troubles métaboliques
- Les toxicités mitochondriales
- Les atteintes cardiovasculaires
- Les atteintes ostéo-articulaires

#### **2.1.1. Effets indésirables Digestifs :**

Ils sont les plus fréquents, et précoces (9-10)

- **Nausées Vomissements** : tous les ARV peuvent entraîner les nausées et vomissements.

#### **Conduite à tenir :**

- Eliminer d'abord d'autres causes de nausées et vomissements.
- Si les troubles sont mineurs, maintenir le traitement.
- Changer les molécules incriminées si les troubles sont graves ou mineurs persistants plus d'un mois.
- **Diarrhée** : le Ritonavir et la DDI sont les plus incriminés.

#### **Conduite à tenir :**

- Eliminer d'abord d'autres causes de diarrhée.
- Si les troubles sont mineurs, maintenir le traitement.
- Changer les molécules incriminées si les troubles sont graves ou mineurs persistants plus de six selles par jour.

- **Douleurs abdominales** : peuvent être dues à une pancréatite.

Les médicaments en cause sont : la DDI, le ritonavir, la D4T.

Sa mortalité reste très élevée. Certains facteurs prédisposent à la survenue de cette pancréatite (alcool, tabac, antécédents de pancréatite, obésité, certains médicaments).

**Conduite à tenir** : changer la ou les molécules incriminées.

- **Hépatite médicamenteuse** : tous les ARV et même tous les médicaments transformés au niveau hépatique peuvent être en cause, mais les molécules les plus incriminées sont la névirapine, l'éfavirenz, l'Abacavir, et l'indinavir.

**Conduite à tenir** : arrêter la ou les molécules et interdiction de les réintroduire ; le pronostic est mauvais si ALAT>5 fois la normale.

#### **2.4.2 Effets indésirables cutanéomuqueux :**

- **Sécheresse de la peau et des muqueuses** : elle est très fréquente avec le traitement contenant l'IDV

**Conduite à tenir** : maintenir une hydratation suffisante.

- **Syndrome d'hypersensibilité** : il peut être modéré (six à huit semaines) et marqué par un rash, une éruption maculo-papuleuse, une fièvre ou une atteinte des muqueuses (conjonctive, muqueuse buccale, œdème laryngé avec dyspnée).

Parfois il est grave et se traduit par le syndrome de Lyell. Les médicaments les plus incriminés sont la névirapine, l'efavirenz, l'abacavir

**Conduite à tenir** : arrêter la ou les molécules et interdiction de les réintroduire [9-10].

#### **2.4.3 Effets indésirables neurologiques**

- **Les manifestations centrales** : elles sont à type de vertiges, trouble du sommeil, cauchemars, altération de la concentration et de la mémoire, hallucinations.

Ils sont dus le plus souvent à l'éfavirenz.

**Conduite à tenir** : dans les cas mineurs, il faut continuer le traitement sous surveillance. Ces effets dépassent rarement les quatre premières semaines. L'arrêt du traitement s'impose dans les cas sévères.

- **Neuropathies périphériques** : elles sont souvent fréquentes entre le deuxième et le sixième mois du traitement, peuvent persister et devenir invalidantes. Elles sont sensitivomotrices ascendantes, symétriques. La D4T, la DDI en sont les plus grandes pourvoyeuses.

**Conduite à tenir** : substitution des médicaments en cause par d'autres en fonction schéma thérapeutique.

#### **2.4.4 Effets indésirables hématologiques :**

Tous les éléments figurés du sang peuvent être atteints. Ils sont dose et durée dépendants (quatre à six premières semaines).

Ils se manifestent en général par :

- ✓ Une anémie centrale macrocytaire (AZT) ou périphérique (IDV),
- ✓ Une leuco neutropénie après 12 à 24 semaines (AZT),
- ✓ Thrombopénie (AZT),
- ✓ Une hémolyse (IDV).

**Conduite à tenir** : arrêter le médicament incriminé. La transfusion est recommandée dans les cas sévères [10-11].

#### **2.4.5 Effets indésirables néphro-urologiques :**

- Lithiase urinaire : elle est surtout favorisée par les IP (Indinavir)  
Cliniquement on note une douleur du flanc, une hématurie et plus tard une insuffisance rénale (IR).

**Conduite à tenir** : boire en moyenne 1,5 litre d'eau par jour et acidifier les urines.

- **Néphrite interstitielle** : elle peut être induite par l'AZT

#### **2.4.6. Effets métaboliques** : anomalie de la répartition des graisses.

Ils apparaissent en général après plusieurs mois de traitement.

**Lipodystrophie** : Les médicaments responsables sont les IP, D4T, L'AZT, la DDI Les atteintes ne sont pas influencées par les règles hygiéno-diététiques. Elle semble rare chez la race noire. Il y a trois formes cliniques :

Hypoatrophie : atrophie du visage, fesses, membres

Hypo hypertrophie : abdomen, dos, sein, viscères.

Ou les deux formes hypotrophie et hypertrophie .

**Conduite à tenir :**

- Remplacer l'IP par la NVP ou l'ABC en cas d'hypertrophie.
- Remplacer D4T par ABC en cas d'hypertrophie.
- Chirurgie esthétique.
- Technique médicale : new fill (acide polylactique).

**Troubles glucidiques** : Les IP sont les plus incriminés.

Ils associent une intolérance au glucose, un hyperinsulinisme et un diabète secondaire dans 10% des cas.

**Conduite à tenir** : elle est identique à celle du diabète sans VIH, arrêt de l'IP.

**Troubles lipidiques** : Ils se manifestent par une élévation du taux des triglycériques et du cholestérol total. Les molécules incriminées sont les IP, d'où le dosage du taux des lipides avant inclusion et une fois par an sous IP. S'il y a un facteur de risque (HTA, diabète, sédentarité, obésité, tabagisme) il faut faire le bilan lipidique tous les six mois.

**Conduite à tenir :**

- adopter un régime hypocalorique et associer les vibrâtes,
- faire de l'exercice physique,
- éviter le tabac et l'alcool. [12]

**L'acidose lactique** : Elle est une complication rare mais extrêmement sévère des traitements par les IN. [11]

Elle est une altération du catabolisme glucidique vers l'acide lactique par obstruction du cycle de Krebs. Le tableau clinique comprend souvent

des troubles digestifs : nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhées conduisant à une altération de l'état général avec dyspnée et défaillance multi viscérale (cardiaque, rénale, hépatique, ou neurologique). Dans ces acidoses lactiques sévères, la valeur du taux de lactate se situe au-delà de 5 mmol/l et le pH est inférieur à 7,37mmol /l.

Le diagnostic d'acidose lactique impose l'interruption du traitement et le transfert en unité de soins intensifs pour un traitement symptomatique.

#### **2.4.7. Atteintes osseuses :**

Le rôle des ARV reste controversé. La prévalence de l'ostéoporose chez les patients VIH positif est supérieure à celle de la population générale : 2 à 10% chez les patients VIH positif et inférieure à 2% chez les patients non infectés.

Aucun cas de fracture pathologique n'a été notifié dans la littérature.

#### **Conduite à tenir :**

- Apporter du calcium
- Lutter contre la dénutrition
- Faire une activité physique raisonnable [13].

## **3. Méthodologie :**

**3.1. Lieu et période d'étude :** l'étude s'est déroulée dans le service d'Hépatogastroentérologie du CHU Gabriel TOURE de juin 2009 à mai 2010.

**3.2. Type :** l'étude était longitudinale.

### **3.3. Patients :**

L'étude a porté sur les adultes initiés aux ARV et suivis dans le service d'hépatogastroentérologie pendant la période de notre étude.

#### **3.3.1 : Critères d'inclusion :** ont été inclus dans l'étude

- Patient physiquement vu en consultation.
- Présence d'effets indésirables après initiation du traitement ARV.
- Absence d'autres explications à l'effet indésirable observé.

#### **3.3.2 : Critères de non inclusion :** n'ont pas été inclus dans l'étude

- Patient sous ARV non vu à l'inclusion.
- Présence d'autres manifestations pouvant être confondues à un effet indésirable.
- Prise d'autres médicaments pouvant entraîner des effets indésirables identiques.

### **3.4.Méthodes :**

#### **3.4.1. Examen clinique**

- Interrogatoire : tous les malades ont bénéficié d'un interrogatoire à la recherche d'effets indésirables liés aux médicaments ARV : nausées, vomissement, diarrhée, douleur abdominale, dysurie, troubles du sommeil, céphalées, vertige, asthénie, faiblesse musculaire, prurit.
- Examen physique : complet et minutieux a été fait de façon systématique pour rechercher un rash, une éruption cutanée, un ictère, une pâleur conjonctivo-palmaire, une splénomégalie, une hépatomégalie, un déficit moteur ou sensitif, une anomalie de la répartition des graisses, pâleur. Cet examen a été mené à l'inclusion et à toutes les visites du suivi pendant la période d'étude.

#### **3.4.2. Examens biologiques :** ont été

–A l'inclusion, l'hémogramme, la créatinémie, le dosage des transaminases, glycémie, le dosage des lipides (triglycérides, cholestérol total) ; la lipasémie en cas d'orientation clinique (douleur abdominale) ou des molécules pouvant entraîner des atteintes pancréatiques.

– En fin de 1<sup>er</sup> mois, le dosage des transaminases à la recherche d'une cytolysse hépatique a été effectué ; un hémogramme à la recherche d'une anémie, une créatinémie à la recherche d'une insuffisance rénale, une lipasémie et toute autre examen spécifique à un effet indésirable survenu.

– Au 2<sup>e</sup> mois du traitement, un bilan de suivi comportant la glycémie à la recherche d'un diabète secondaire, des triglycérides et du cholestérol total pour rechercher un trouble métabolique et la lipasémie.

**3.5. Surveillance :** a été clinique et biologique de la maladie VIH et la recherche d'un éventuel effet indésirable.

**3.6. Les effets indésirables ont été évalués et classés selon la classification OMS :** (Voir annexe)

**3.7. Supports :**

-Les données ont été colligées sur une fiche d'enquête individuelle.

-Les données ont été saisies et analysées sur le logiciel **SPSS12.0**

-Le document de thèse a été saisi sur le logiciel **Word**.

-Nous avons utilisé le test de  $X^2$  pour comparer nos résultats significatif pour **p<0.05**.

## **4. Résultats :**

Au terme de cette étude **63** patients ont présenté un effet indésirable sur **345** initiés aux ARV soit une fréquence de **18.26%**.

**4.1. Données sociodémographiques :**

**4.1.1. L'âge :**



**Tableau I : âge**

Tranches d'âge (ans)	Effectif	Pourcentage
<b>20-30</b>	<b>20</b>	<b>31,7</b>
<b>31-40</b>	<b>23</b>	<b>36,5</b>
41-50	13	20,6
51-60	4	6,3
61-70	3	4,9
Total	63	100,0

La tranche d'âge **20-40 ans** était plus représentée avec une moyenne d'âge de 37.56 ans ; médiane=36,00 ans ; Ecart-type=11,339 ans ; Maximum=65 ans ; Minimum=18 ans.

#### 4.1.2. Le sexe :

**Tableau II : sexe**

Sexe	Effectif	Pourcentage
Masculin	15	23,8
<b>Féminin</b>	<b>48</b>	<b>76,2</b>
Total	63	100,0

Le sexe féminin était plus représenté.

#### 4.1.3. L'activité menée :

**Tableau III : Activité menée**

Activité menée	Effectif	Pourcentage
<b>Ménagère</b>	<b>37</b>	<b>58,5</b>
Commerçant	7	11,1
Transporteur	3	4,8
Cultivateur	3	4,8
Teinturières	3	4,8
Fonctionnaire	2	3,2
Infirmières	2	3,2
Aides ménagères	2	3,2

coiffeuses	2	3,2
Etudiant	1	1,6
Couturière	1	1,6
<b>Total</b>	<b>63</b>	<b>100,0</b>

Les **ménagères** étaient les plus représentées.

#### 4.2. Type de VIH :

**Tableau IV** : type de VIH

Type de VIH	Effectif	Pourcentage
<b>VIH 1</b>	<b>61</b>	<b>96,8</b>
VIH 2	2	3,2
<b>Total</b>	<b>63</b>	<b>100</b>

Les patients infectés par le **VIH de type1** étaient les plus représentés.

#### 4.3. Schéma thérapeutique :

**Tableau V** : la combinaison thérapeutique

Schéma thérapeutique	Effectif	Pourcentage
<b>D4T+3TC+NVP</b>	<b>43</b>	<b>68,2</b>
AZT+3TC+EFZ	2	3,2
AZT+3TC+NVP	1	1,6
TDF+3TC+NVP	1	1,6
D4T+3TC+IDV/RTV	7	11,1
D4T+3TC+EFZ	7	11,1
D4T+3TC+LPV/RTV	2	3,2
<b>Total</b>	<b>63</b>	<b>100</b>

La combinaison **D4T+3TC+NVP** était la plus utilisée.

#### 4.4. Nature des effets indésirables :

**Tableau VI:** nature des effets indésirables

Signes cliniques	Effectif	Pourcentage
<b>Polynévrites sensitivomotrices</b>	<b>43</b>	<b>68,2</b>
Hépatite médicamenteuse	6	9,5
Prurit généralisé	8	12,7
Vertige	4	6,4
Diarrhée	1	1,6
Eruption maculopapuleuse	1	1,6
Total	63	100

Les **polynévrites sensitivomotrices** étaient plus observées avec **68.2%**.

#### **4.5. Classification OMS de la toxicité des effets indésirables:**

**Tableau VII :** classification OMS de la toxicité des effets indésirables.

Effets indésirables	Polynévrite sensitivo-motrice	Hépatite médicamenteuse	Vertige	Eruption Maculo-Papuleuse	Diarrhée	Prurit Généralisé	Total
Classification OMS							
Toxicité degré1 faible	7 (16.3%)	1 (16.7%)	2 (50%)	0	1 (100%)	6 (75%)	17 (27%)
<b>Toxicité degré2 modérée</b>	<b>36 (83.7%)</b>	<b>4 (66.6%)</b>	<b>2 (50%)</b>	<b>1 (100%)</b>	<b>0</b>	<b>2 (25%)</b>	<b>45 (71.4)</b>
Toxicité degré3 sévère	0	1 (16.7%)	0	0	0	0	1 (1.6%)
Total	43 100%	6 100%	4 100%	1 100%	1 100%	8 100%	63 100%

La **toxicité degré2 modérée** était significativement observée.

**P=10<sup>-6</sup>, chi<sup>2</sup>=385.12, degré de liberté=2**

#### 4.6. Effets indésirables et taux de lymphocyte CD4 :

**Tableau VIII : taux de lymphocyte TCD4 et effets indésirables.**

Effets indésirables	Polynévrite sensitivo-motrice	Hépatite médicamenteuse	Vertige	Eruption maculo-papuleuse	Prurit généralisé	Diarrhée	Total
Taux							
CD4							
<b>&lt;250</b>	<b>37</b>	<b>5</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>5</b>	<b>1</b>	<b>51</b>
	<b>86%</b>	<b>83.3%</b>	<b>50%</b>	<b>1.6%</b>	<b>62.5%</b>	100%	<b>80.9%</b>
250-350	4	1	2	0	3	0	10
	9.3%	16.7%	50%		37.5%		15.9%
>350	2	0	0	0	0	0	2
	4.7%						3.2%
Total	43	6	4	1	8	1	63
	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%

Les patients présentant un taux de lymphocyte CD4 <250mm<sup>3</sup> faisaient significativement plus d'effets indésirables (80.9%).

**P=10<sup>-6</sup>, ch<sup>2</sup>=538.85, degré de liberté=2.**

#### 4.7. Molécule incriminée :

**Tableau IX : molécule incriminée**

Molécules incriminée	Effectif	Pourcentage
<b>D4T</b>	<b>43</b>	<b>68,3</b>
NVP	15	23,8
EFZ	4	6,3

LPV/RTV	1	1.6
Total	63	100

La majorité des patients présentant des indésirables était sur D4T.

#### 4.8. Molécule en cause et effets indésirables :

**Tableau X** : molécule en cause et effets indésirables

Effets indésirables	Neurologiques	Diarrhée	Cutanées	Hépatite Médicamenteuse	Vertige
Molécules en cause					
<b>D4T</b>	<b>43</b> (100%)	0	0	0	0
NVP	0	0	9 (100%)	6 (100%)	0
EFZ	0	0	0	0	4
LPV/RTV	0	1 (100%)	0	0	(100%)

Le **D4T** était beaucoup plus responsable des troubles neurologiques.

#### 4.9. L'évolution :

**Tableau XI** : évolution des effets indésirables

Evolution effets indésirables	Effectif	Pourcentage
Résolution sous traitement		
symptomatique	8	12.7
<b>Favorable après changement de la molécule en cause</b>	<b>55</b>	<b>87.3</b>
Total	63	100

L'évolution était favorable pour l'ensemble des effets indésirables avec une modification du schéma initial chez **87.3%** des patients.

## **5. COMMENTAIRES ET DISCUSSION**

Notre étude s'est déroulée de juin 2009 à mai 2010 dans le service d'Hépatogastroentérologie du CHU Gabriel TOURE de BAMAKO.

Certains patients n'étaient pas revus après l'initiation du traitement ARV, mais l'échantillon était significatif pour permettre une étude des effets indésirables. Nous avons colligé 63 patients HIV positif sous ARV ayant manifesté des effets indésirables.

L'âge compris entre 20-40 ans était plus représenté la moyenne d'âge était de 37.56 ans. KOUDEMA [30] a trouvé un âge moyen de 32,6 ans. La survenue de l'immunodépression à VIH est fréquente à cet âge.

Les femmes étaient les plus représentées avec un taux de 76, 2%, supérieur à celui de SAMAKE [3] qui était de 62%. Les ménagères représentaient 58,5% ; ceci s'explique par le fait que les femmes sont plus nombreuses et plus vulnérables aux VIH/SIDA.

La combinaison thérapeutique la plus utilisée était l'association D4T + 3TC +NVP (68.3%) alors qu'elle était 84,9% pour KOUDEMA [30] ; cette différence s'explique par le début de retrait de la stavudine du traitement en juin 2010 [46].

Les manifestations neurologiques étaient observées chez 68,3% des patients, dominées par les paresthésies des membres inférieurs alors que KOUDEMA [30] a observée 21% de paresthésie liée à la D4T. Ces symptômes étaient fréquemment rencontrés avec D4T+3TC+NVP comportant la D4T. En effet la D4T est pourvoyeuse de complication neurologique comme l'ont rapporté LECLERQ et AL [2].

Les manifestations digestives ont été vues mais précoces, marquées par la diarrhée et la survenue d'une hépatite médicamenteuse (11.1%).TORALBA et AL [20] ont trouvé aussi une hépatite médicamenteuse (5,9%) dans un groupe de malade sous ARV contenant la névirapine.

Les manifestations cutané-muqueuses ont été dominées par le prurit généralisé (12.7%).Coulibaly [29] du CHU du point-G a aussi trouvé une prédominance pour les prurits. L'éruption maculopapuleuse était de 1.6%.Les rashes cutanés représentaient 10% pour SUNGKAUPARTH et AL [14] et 69% pour MORENO et AL [22].

Il n'y a pas eu de manifestation hématologique tandis que SAMAKE [3], MORENO [22] et AL ont trouvé une anémie dans 60% des cas.



Aucune manifestation métabolique n'a été observée alors que DIOUF et AL [19], NARCISO et AL [21] ont rapporté respectivement 3.6% et 12.2%.

La toxicité de degré 2 modérée était significativement observée (71.4%).

Les patients présentant un taux de lymphocyte TCD4 <250 mm<sup>3</sup> faisaient significativement plus d'effets indésirables.

Sur le plan évolutif on n'a noté aucun décès tandis que SAMAKE.F [3] a rapporté six cas ; l'ensemble des effets indésirables ont eu une évolution favorable avec une modification du schéma initial chez **87.3%** des patients.

## **6. Conclusion et recommandations :**

### **6.1. Conclusion :**

L'avènement des antirétroviraux a suscité un grand espoir dans la prise en charge des patients VIH positif.

Néanmoins le principal écueil de ces médicaments est la survenue d'effets indésirables (18.26%) pouvant quelquefois engager le pronostic vital indépendamment de l'infection.

En effet les atteintes hépatiques en particulier une hépatite médicamenteuse (9.5%) peut avoir une évolution péjorative.

Au cours du traitement, certaine complication par atteinte mitochondriale comme la neuropathie (68.2%) peut être invalidante.

Les effets indésirables étaient significativement associés à une immunodépression sévère (80.9%). La toxicité degré 2 modérée était significativement observée (71.4%). Dans 87.3% des cas le schéma initial a été modifié. Aucune évolution fatale n'a été observée.

L'initiation précoce du traitement est souhaitable et une surveillance régulière et rigoureuse est nécessaire pour leur dépistage précoce et une conduite appropriée.

## **6.2. Recommandations :**

Au terme de cette étude nous recommandons :

\*Une bonne évaluation clinique et biologique des patients sous ARV.

\*Une initiation du traitement antirétroviral aussi tôt que possible afin d'éviter une immunodépression sévère.

\*Une bonne éducation thérapeutique avec une information des patients sur les possibles effets indésirables du traitement antirétroviral.

\*Une surveillance régulière clinique et biologique du traitement antirétroviral afin de dépister tôt et de prendre en charge précocement ces effets indésirables.

\*Le maintien et le renforcement des mesures préventives de l'infection à VIH.

## **7. REFERENCES**

1. BROU K, AKA-ALAIN S.

- Evaluation de la trithérapie antirétrovirale  
thèse med, Abidjan, 2001:94P; N°2921.
2. LECLERQ P, ROUDIERE L, VIARD JP,  
Complications graves des traitements antirétroviraux.  
Réanimation Paris 2004 ; 13 : 238-248.
  3. SAMAKE F.  
Effets secondaires des antirétroviraux, thèse med, Bamako,  
2005:48P ; N°220
  4. Rapport ONU/SIDA, décembre 2007 :1P. [www.unaids.org/fr/](http://www.unaids.org/fr/)
  5. MINTA D, MAIGA MY, TRAORE HA.  
Initiative malienne d'accès aux antirétroviraux.  
Mali Médical 2002 ; 17 (3-4) : 63-64.
  6. Ministère de la santé mali : enquête démographique et sante  
2001  
EDS III.CDS/MS, DNSI 2002.  
Mali: Bamako.2005 – P, 1 P [www.sante.gov.ml](http://www.sante.gov.ml)
  7. NAU JY.  
Sida : les complications des traitements antirétroviraux.  
Med et hyg Suisse 2002 ; 2325 : 1187.
  8. DELFRAISSY JF.  
Prise en charge des personnes infectées par le VIH rapport 2004.  
Paris : Flammarion, 2004 : 364p.
  9. YENI PG.  
Antiretroviral treatment for adult HIV infection in 2002. Updated  
recommendations of the international AIDS Society-USA Panel.  
Jama 2002; 288: 222-235.
  10. THE EACS.  
Euro guidelines Group European guidelines for the clinic  
management and treatment of HIV-infected adults in Europe.

AIDS 2003 ; 17 : 3-26.

11. GUEDJ R.

Mode d'action des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse du VIH.

Virologie , Paris 1999 ; 3 : 17-57. Dariosec Q.JM ; Giard P-M

12. DARIOSECQ JM, GIRARD PM.

Antirétroviraux Mémento thérapeutique. Paris : Doin, 2003 : 325p.

13. KATLAMA C, VAN FEEUWEN R, MURPHY RL.

A Randomized trial to study first line combination with or without a protease inhibitor in HIV-infected patients.

AIDS 2003; 17: 987-1000.

14. DIAKHATE N, GUEYEN FN M.

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

CISMA Burkina, au 13 th December 2001; [A 10 DT 3-5] : P26-27.

15. EHOLIE SP, BISSAGNENE E, KOFFI S, KONAN R.

Evaluation de la trithérapie à Abidjan (RCI) bilan de 24 mois de prescription. CISMA Nairobi, 21 au 26th septembre, 2003 ; [A12 DT3-2] : P 25.

16. KANGA K, CONSTANCE I, MEMAIN-YENOU H, DIABATES.

Résultats de 2 années de suivi des patients sous ARV à l'USA/HDJCHU de Treichville Abidjan (CI).

CISMA Burkina, 10th December 2001; [A 10 PT 3-222]: P 66.

17. KIBANGOU N, TRAN-MINN T, MANKOU M, BAKALAN, N,  
PERRIER CH, GENTILINI M.

Bilan de 6 mois de trithérapie au Congo.

CISMA Nairobi, 21 au 26 th September 2003; [A 83380J]: P 378.

18. SUNGKANUPARPH S, MOOTSIKAPUN P.

Efavirenz-based regimen in advanced AIDS with cryptococcal meningitis:

A prospective multicenter Study. Department of Medicine, Ramathibodi Hospital, Bangkok Thailand 14 th international AIDS Conference.

Barcelone, December 2001 ; [A Mo Pe 3221] : P64.

19. DIOUF LM.

Effets secondaires et complications lies aux traitements ARV in Access to care 13<sup>th</sup>.

ICASA Nairobi, 21 au 26 th September 2003; [A54220J] : P132.

20. TORALBA M, RUBIOL.

Evaluation of toxicity and adverse events related to éfavirenz (EFV) and névirapine (NVP) containing regimens in clinical practice, Hospital 12 de Octubre Madrid Spain.

14 th international AIDS conference, Barcelona, December 2001; [A Tu Pe B 4520] : P396.

21. NARCISO P.

Addressing issues of antiretroviral therapy (ART), Spallanzani L Rome, Italy. 14 th international AIDS Conference, Barcelona, December 2001; [A- Tu Pe B4 527]: 397-398.

22. MORENO A, PEREZ-ELIAS MJ, CASADo JL.

Toxicity profile of antiretroviral drugs in first line HAART in routine clinical practice Ramon y cajal hospital, Ramon y Carl hospital Madrid Spain. 14 th international AIDS conference, Barcelone, December 2001; [ATu B4529] P398.

23. NGOM G, N'DEYE F, ABRAHAM B, DIAKHATE ND, GUEYE PM, TOURE KANE NDC, DOUF IM, SOW PS, FAYE NIANG, MA, M'BOUP S, DELAPORTE E, COULOUJ JP, n4DOYE I.

Mortalité des PVVIH après mise sous traitement par ARV : expériences de l'ISAARV (initiative sénégalaise d'accès aux antirétroviraux). CISMA Burkina, 10 th – 13 th Décembre, 2001 ; [A 75 6828] : P54.

24. MARTIN MT, TUSET.

Risk of adverse reactions after restarting, abacavir, patients who had stopped the drug for reasons other than hypersensitivity, hospital clinic.

Barcelona Spain. 14 th international AIDS conference, Barcelona, December 2001; [A Tu Pe B4519]: P396.

25. TELLOLM, SIERRA C.

Alterations in lipid metabolism and lipodystrophy related to HIV in infected children, San Joan de Hospital. 14 H international AIDS conference, Barcelona, December 2001; [A Tu Pe B4531] : P398.

26. POIZOT-MARTIN I, MARIMOUTOU C.

Follow up of glucose metabolism in cohort of HIV infected patients with HAART CISH – SUD insert U 379, cish – Suds Hospital ste marguerite

Marseille France 14 th international AIDS conference, Barcelona, December 2001; [A Tu Pe Bu 530] : P398.

27. BONAREK M, BONNET F, MERCIE P, DUPON M, GERMAIN MC.

Severe lactic acidosis in HIV-infected patients treated by nucleoside analog reverse-transcriptase inhibitors: a report of 8 cases (Aquitaine cohorts, France, 1996 – 2000). 14 th international AIDS conference, Barcelona, December 2001; [A Tu B 4528] : P398.

28. JOHN M, MOORE CB, JAMES IR.

Chronic hyperlactatemia in HIV infected patients taking antiretroviral therapy. AIDS 2001; 15: 717-23.

29. COULIBALY H.

Les causes du décès des patients adultes sous traitement antirétroviral au CERKES Sikasso thèse med, Bamako, 2008,90P;N°285

30. KOUDEMA W L.

Effets secondaires des ARV. thèse med, Bamako 2008,73P ;N°590.

31. LORTHOLARY O, NUNEZ H, BRAUNER MW and Dromer F

Pulmonary cryptococcosis. Semin Respir Crit Care Med 2004; 25 (2): 145-57.

32. M HRABI M, BAGHERI S, LEONARD MK JR, PERCIACCANTE VJ.

Mucocutaneous manifestation of cryptococcal infection: report of case and review of the literature. J Oral Maxillofacial Surge 2005; 63 (10): 1543-9.

33. SMITH C, LILLY S, MANN KP, LIVINGSTON E, MYERS S, LYERLY HK et AL.

AIDS-related malignancies. Ann Med 1998 ; 30 (4) : 323-44.

34. PICHARD E.

Manuel de maladies infectieuses pour l'Afrique ; Paris, 2002 : 461-62.

35. LAUNAY O, JOLY V ET YENI P.

Place des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse dans la stratégie thérapeutique antirétrovirale ;  
Lettre infection Paris 1998 ; 8 : 6-8.

36. KONE Y.

Evaluation des manifestations neurologiques au cours du traitement antirétroviral à l'hôpital national du Point-G. thèse med., Bamako, 2008,91P ;N°6

37. CHIRAC P.



Médecins sans frontières. Les enjeux économiques et réglementaires de l'accès aux antirétroviraux. Transcriptase, 2001, 6 : 34-5.

38. OMS/ONUSIDA

Module d'information module numéro : Présentation des antirétroviraux Genève, Suisse, 1998 ; 458 : 12.

39. HIRSCH M S, CONWAY B, D'AGUILA R T, JONHSON VA, BRUN-VESINET F, CLOTET B et al

Antiretroviral drug resistance testing in HIV infection of adults: implication of clinical management. JAMA 1998; 279 : 1984-91.

40. RAFFI F.

Enfuvirtide, premier inhibiteur de fusion dans le traitement de l'infection par le VIH. Médecine et maladie infectieuse , Elsevier, Paris, 2004 ; 34 : 3-7.

41. BARTLETT J et Moore A.

L'amélioration des traitements contre le VIH .Pour la science , Paris, 1998 ; 251 : 30-39.

42. SERGE P-E. et GIRARD P-M.

Mémento thérapeutique du VIH et le SIDA en Afrique, 2005 ; 3 : 170.

43. LANDMAN R et al.

Tolérance des antirétroviraux ; gestion des effets secondaires, cours IMEA/Fournier, 14 novembre 2006. Consulté le 16 mai 2007 à l'adresse [www.imea.fr/imea-fournier-2006/1114-01-ARV%20Effets%20indésirables%20des%20ARV.ppt](http://www.imea.fr/imea-fournier-2006/1114-01-ARV%20Effets%20indésirables%20des%20ARV.ppt).

44. GIRARD. P-M, KATLAMA C et PIALOUX G.

VIH, 6<sup>e</sup> éd, Paris, 2004 ; p344

45. FRANCOIS L.

Hématologie et transfusion, éd 2002-2003, Paris, p9

46. Cellule Sectorielle de Lutte Contre le SIDA.

Politique et protocole de prise en charge antirétrovirale du VIH/SIDA au Mali juin 2010 ; 27-36p.

47. SIDIBE A.

Effets secondaires des antirétroviraux

thèse médecine, Bamako, 2009, 59P ; N°300.

48. ONUSIDA/OMS. Rapport sur l'épidémie mondiale du sida 2008.

Consulté le 10/01/2010.

URL : <http://www.unaids.org/fr/knowledgeCentre/HIVData/GlobalReport/2008/2008Globalreport.asp>

49. MAYER H. Le Maraviroc de Pfizer *14ème conférence sur les rétrovirus et les infections opportunistes (CROI) Etats-Unis, 2007.9*

50. OMS. Améliorer l'accès aux traitements antirétroviraux dans les pays à ressources limitées: recommandation pour une approche de santé publique. OMS 2002. Pp 9-11. URL : [whqlibdoc.who.int/hq/2002/WHO\\_HIV\\_2002.01\\_fre.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/WHO_HIV_2002.01_fre.pdf)



\*Caractéristiques :

\*Classification OMS :

\*Evolution :

.Spontanée

.Sous traitement :

.Changement de molécule :

\* Vomissements 1.Oui | 2.Non | Date : \_\_\_\_\_

\*Caractéristiques :

\*Classification OMS :

\*Evolution :

.Spontanée :

.Sous traitement :

.Changement de molécule :

\* Diarrhée 1.Oui | 2.Non | Date : \_\_\_\_\_

\*Caractéristiques :

\*Classification OMS :

\*Evolution :

.Spontanée :

.Sous traitement :

.Changement de molécule :

\* Autres à préciser 1.Oui | 2.Non | Date : \_\_\_\_\_

## **b. Hépatiques**

\* Ictère 1.Oui | 2.Non |

Date : \_\_\_\_\_ bilirubine

\*Caractéristiques :

\*Classification OMS :

\*Evolution :

.Spontanée :

.Sous traitement :

.Changement de molécule :

\* Augmentation des transaminases 1.Oui | 2.Non | Date : \_\_\_\_\_ taux

### **c. Pancréatiques**

\* Douleurs abdominales 1.Oui | 2.Non | Date : \_\_\_\_\_

\*Caractéristiques :

\*Classification OMS :

\*Evolution :

.Spontanée :

.Sous traitement :

.Changement de molécule :

\* Lipasémies 1.Oui | 2.Non | Date : \_\_\_\_\_ taux

### **B. NEUROLOGIQUES**

\* Vertige 1.Oui | 2.Non | Date : \_\_\_\_\_

\*Caractéristiques :

\*Classification OMS :

\*Evolution :

.Spontanée :

.Sous traitement :

.Changement de molécule :

\* Polynévrites sensitivo-motrices 1.Oui | 2.Non |

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

\*Caractéristiques :

\*Classification OMS :

\*Evolution :

.Spontanée :

.Sous traitement :

.Changement de molécule :

\* Troubles psychiatriques 1.Oui | 2.Non | Date : \_\_\_\_\_

\*Caractéristiques :

\*Classification OMS :

\*Evolution :

.Spontanée :

.Sous traitement

.Changement de molécule

\* Autres à préciser 1.Oui | 2.Non | Date : \_\_\_\_\_

### **C. CUTANEO- MUQUEUSES**

\* Prurit généralisé 1.Oui | 2.Non | Date : \_\_\_\_\_

\*Caractéristiques :

\*Classification OMS ;

\*Evolution :

.Spontanée :

.Sous traitement :

.Changement de molécule :

\* Eruptions maculo-papuleuses 1.Oui | 2.Non |

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

\*Caractéristiques :

\*Classification OMS :

\*Evolution :

.Spontanée :

.Sous traitement :

.Changement de molécule :

\* Toxidermie bulleuse 1.Oui 2.Non | Date : \_\_\_\_\_

\*caractéristiques :

\*Classification OMS :

\*Evolution :

.Spontanée :

.sous traitement :

Changement de molécule :

\* Autres à préciser 1.Oui | 2.Non |

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

## D. HEMATOLOGIQUES

\* Anémie 1.Oui | 2.Non | Date : \_\_\_\_\_

\*Caractéristiques :

\*Classification OMS :

\*Evolution :

.Spontanée :

.Sous traitement :

.Changement de molécule :

\* Neutropénie 1.Oui | 2.Non | Date : \_\_\_\_\_

\*Thrombopénie 1.Oui | 2.Non | Date : \_\_\_\_\_

## E. METABOLIQUES

\* Diabète secondaire 1.Oui | 2.Non |

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

\*Insuffisance rénale (hypercréatinémie) 1.Oui | 2.Non |

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

\* Troubles lipidiques 1.Oui | 2.Non |

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

\* Autres à préciser 1.Oui | 2.Non |

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

# Fiche Signalétique

**Nom :** Fofana

**Prénom :** Yaya Mamoutou

**Date et lieu de naissance :** 09 mars 1982 à Bamako

**Titre de la thèse :** Les effets indésirables de la multi-thérapie  
antirétrovirale chez l'adulte dans le Service d'hépatogastro-  
entérologie du CHU Gabriel TOURE

**Année Universitaire :** 2010-2011

**Ville de Soutenance :** Bamako

**Pays d'origine :** République du Mali

**Lieu de dépôt :** Bibliothèque de la faculté de médecine,  
de pharmacie et d'odontostomatologie  
de Bamako.

**Secteur d'intérêt :** Pharmacologie, Infectiologie,  
Hépatogastroentérologie

## **RESUME :**

Notre objectif était d'analyser les effets indésirables rapportés au cours du traitement par les antirétroviraux.

Notre étude était prospective, réalisée pendant un an. Les patients ont été interrogés et examinés.



Au terme de notre étude 63 patients ont présenté un effet indésirable sur 345 initiés aux ARV soit une fréquence de 18.26%. La tranche d'âge 20-40 ans était plus représentée avec une moyenne d'âge de 30 ans, les femmes représentaient plus de 76.2%.

Les effets indésirables rapportés au cours du traitement ARV étaient :

-Neurologiques : plus prédominants (68.2%) marqués par la neuropathie sensitivomotrice permanente parfois invalidante due à la D4T.

-Digestifs : ont été marqués par la diarrhée et l'hépatite médicamenteuse (11.1%).

-Cutanéomuqueux : ont été dominés par le prurit généralisé (12.7%) et l'éruption maculopapuleuse (1.6%).

La persistance des effets indésirables a motivé un changement du schéma thérapeutique chez 87.3% des patients. Aucun décès n'a été observé au cours de notre étude.

Les effets indésirables sont fréquents au cours du traitement par les antirétroviraux. Une grande vigilance et l'information du malade doivent être de règle avant toute prescription ARV.

**Mots clés : VIH/SIDA, Antirétroviraux, Effets Indésirables.**

## SERMENT D'HIPPOCRATE

☉ En présence des maîtres de cette faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

- ☉ Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.
- ☉ Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.
- ☉ Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.
- ☉ Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception.
- ☉ Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.
- ☉ Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.
- ☉ Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.
- ☉ Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

### **Je le jure**